

<https://doi.org/10.69639/arandu.v12i3.1283>

Eritrodermia neonatal, ictiosis lineal circunfleja y alteraciones dermatológicas del Síndrome de Netherton en niños: revisión crítica del espectro clínico y los desafíos diagnósticos recientes

Neonatal erythroderma, ichthyosis linearis circumflexa, and dermatological manifestations of Netherton syndrome in children: a critical review of the clinical spectrum and recent diagnostic challenges

Adriana Sofia Estrada Escobar

sofiaestradae128@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-4056-6494>

Universidad de Caldas
Manizales – Colombia

Luis Fernando Patiño Rios

lupatino@udca.edu.co

<https://orcid.org/0009-0007-6410-2785>

Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A
Bogotá – Colombia

Claudia Lucía Balcazar Larrahondo

Balclaudia173@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2489-8279>

Universidad Libre seccional Cali
Cali – Colombia

Moisés Enrique Pastrana Alcalá

moisespastrana1504@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-6036-0450>

Universidad Del Sinú Seccional Cartagena
Cartagena – Colombia

Andrea Paola Villadiego Gómez

andre.villa16@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-2222-1076>

Universidad de Cartagena
Cartagena - Colombia

*Artículo recibido: 18 junio 2025 - Aceptado para publicación: 28 julio 2025
Conflictos de intereses: Ninguno que declarar.*

RESUMEN

El síndrome de Netherton (SN) es una genodermatosis autosómica recesiva rara caracterizada por la tríada de eritrodermia ictiosiforme congénita, anomalías del tallo piloso (tricorrexis invaginada o “cabello en caña de bambú”) y diátesis atópica, asociada a mutaciones en el gen SPINK5 que provocan la pérdida de función del inhibidor de serín proteasa LEKTI, con alteración de la barrera cutánea e inflamación atópica crónica. El objetivo de este estudio fue analizar la literatura reciente sobre el espectro clínico del SN en edad pediátrica y los desafíos para su diagnóstico temprano. Se realizó una búsqueda no sistemática en PubMed, Scopus y SciELO de artículos publicados en los últimos 15 años en español e inglés sobre manifestaciones clínicas, diagnóstico diferencial y avances en SN infantil, seleccionando 16 fuentes relevantes indexadas en bases de datos

internacionales. El SN suele manifestarse al nacimiento con eritrodermia descamativa generalizada, riesgo de deshidratación, infecciones sistémicas y falla de medro; a lo largo de la infancia, las lesiones cutáneas persisten o fluctúan, presentando placas policíclicas con descamación “en doble filo”, prurito intenso y brotes eczematosos atópicos. Muchos pacientes presentan retraso del crecimiento, alteraciones inmunológicas (IgE elevada, alergias alimentarias) y otras complicaciones multisistémicas. El diagnóstico suele retrasarse por su solapamiento con dermatitis atópica u otras ictiosis, pero la identificación de pelos afectados, especialmente en cejas, mediante tricoscopia, puede acelerarlo. En conclusión, el SN es una enfermedad pediátrica grave de baja prevalencia cuyo diagnóstico oportuno requiere alta sospecha clínica, ya que reconocer la combinación de signos característicos permite diferenciarla y optimizar el pronóstico mediante intervenciones tempranas.

Palabras clave: síndrome de netherton, ictiosis, dermatitis atópica, diagnóstico diferencial

ABSTRACT

Netherton syndrome (NS) is a rare autosomal recessive genodermatosis characterized by the triad of congenital ichthyosiform erythroderma, hair shaft abnormalities (trichorrhexis invaginata or “bamboo hair”), and atopic diathesis, associated with mutations in the SPINK5 gene that cause loss of function of the serine protease inhibitor LEKTI, resulting in impaired skin barrier and chronic atopic inflammation. The objective of this study was to analyze recent literature on the clinical spectrum of NS in the pediatric population and the challenges for its early diagnosis. A non-systematic search was conducted in PubMed, Scopus, and SciELO for articles published in the last 15 years, in Spanish and English, on clinical manifestations, differential diagnosis, and advances in pediatric NS, selecting 16 relevant sources indexed in international databases. NS typically presents at birth with generalized scaly erythroderma, risk of dehydration, systemic infections, and failure to thrive; throughout childhood, skin lesions persist or fluctuate, presenting as polycyclic plaques with “double-edged” scaling, intense pruritus, and atopic eczematous flare-ups. Many patients present growth retardation, immunological alterations (elevated IgE, food allergies), and other multisystemic complications. Diagnosis is often delayed due to overlap with atopic dermatitis or other ichthyoses; however, the identification of affected hairs, particularly in the eyebrows, through trichoscopy can accelerate diagnosis. In conclusion, NS is a severe, low-prevalence pediatric disease whose timely diagnosis requires a high degree of clinical suspicion, as recognizing the combination of characteristic signs allows for differentiation from other conditions and optimization of prognosis through early interventions.

Keywords: netherton síndrome, ichthyosis, atopic dermatitis, differential diagnosis

Todo el contenido de la Revista Científica Internacional Arandu UTIC publicado en este sitio está disponible bajo licencia Creative Commons Attribution 4.0 International. 

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Netherton (SN), también conocido como síndrome de Comèl-Netherton, es un trastorno cutáneo hereditario infrecuente que pertenece al grupo de las ictiosis sindrómicas. Su patrón de herencia es autosómico recesivo y su prevalencia estimada es aproximadamente 1 por cada 200.000 nacidos vivos (1,6). Fue descrito inicialmente en 1958 por E.W. Netherton al reportar una niña con dermatitis eritrodérmica descamativa y cabellos frágiles con nodos en “caña de bambú” (5). Clínicamente, el SN se caracteriza por una tríada clásica: (1) eritrodermia ictiosiforme desde el periodo neonatal, que luego evoluciona a un patrón cutáneo distintivo con placas policíclicas eritemato-descamativas (conocido como ictiosis linearis circumflexa); (2) una anomalía del tallo piloso llamada tricornexis invaginata, en la cual el pelo presenta deformidad “en bambú” por invaginación distal-proximal; y (3) manifestaciones atópicas sistémicas, incluyendo dermatitis crónica tipo eccema, elevación marcada de IgE y alergias múltiples (5,15). Estos elementos pueden presentarse con variada intensidad en cada paciente, incluso ausentándose temporalmente algunos, lo que contribuye a la heterogeneidad clínica del síndrome (1,15). A nivel molecular, el SN es causado por mutaciones bialélicas en SPINK5, gen que codifica la proteína LEKTI (inhibidor tipo Kazal 5 derivado de tejido limfoepitelial). La deficiencia de LEKTI ocasiona un aumento no regulado de proteasas epidérmicas (p. ej., calicreínas cutáneas), provocando descamación acelerada, pérdida de la integridad de la barrera cutánea e inducción de vías inflamatorias Th2 similares a la dermatitis atópica grave (1). Esta fisiopatología explica que el SN curse con inflamación cutánea crónica, colonización estafilocócica favorecida y una marcada predisposición a alergias alimentarias y ambientales (1,5). El pronóstico del SN varía desde cuadros leves hasta formas potencialmente mortales en la primera infancia. Aproximadamente un tercio de los pacientes fallecen en la etapa neonatal o de lactante por complicaciones infecciosas o deshidratación severa (13,14). Los supervivientes suelen experimentar mejoría parcial de la eritrodermia después de los primeros años de vida, pero permanecen con algún grado de descamación crónica, talla baja y bajo peso para la edad debido al consumo hipercatabólico y pérdidas transdérmicas (14,15). Dada la rareza del SN y la superposición de sus síntomas con dermatosis pediátricas más comunes, su diagnóstico temprano representa un desafío considerable. En muchos casos la condición es inicialmente mal diagnosticada como dermatitis atópica severa u otras ictiosis, retrasando la instauración de medidas de soporte específicas (1,5). En esta revisión crítica, se examina la literatura reciente enfocada en la variedad de manifestaciones clínicas del SN en niños y en las dificultades diagnósticas que conlleva, con el fin de brindar recomendaciones que faciliten su reconocimiento oportuno y manejo adecuado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Metodología de búsqueda

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en bases de datos biomédicas internacionales para recopilar información relevante sobre el síndrome de Netherton en población pediátrica. Se consultaron PubMed/MEDLINE, Scopus y SciELO utilizando los siguientes términos clave (en español e inglés): “Netherton syndrome”, “Síndrome de Netherton”, “ichthyosis”, “ictiosis”, “trichorrhexis invaginata”, “bamboo hair”, “atopic dermatitis”, “dermatitis atópica”, combinados con operadores booleanos. Se filtraron artículos publicados en los últimos 15 años (2010-2025) que abordaran aspectos clínicos, diagnósticos, pronósticos o terapéuticos del SN, dando prioridad a revisiones narrativas, series de casos pediátricos y reportes con discusión crítica. Inicialmente se identificaron 28 referencias potencialmente relevantes; tras eliminar duplicados y evaluar títulos/resúmenes, se seleccionaron 18 fuentes para lectura completa. Finalmente, se incluyeron en esta revisión 16 referencias que cumplieron con los siguientes criterios: a) información clínico-epidemiológica o diagnóstica específica de SN en niños; b) respaldo bibliográfico sólido y pertinencia con los objetivos del trabajo; c) indexación en PubMed, Scopus u otras bases reconocidas (ej. SciELO, Web of Science). No se aplicaron restricciones por idioma más allá del español o inglés. Los datos extraídos de los estudios fueron analizados de manera integrativa, sin llevar a cabo un meta-análisis dada la naturaleza principalmente descriptiva y la rareza de la condición. Esta revisión se clasifica como narrativa basada en la literatura disponible y no requirió aprobación de comité de ética.

RESULTADOS

Etiología y fisiopatología

Genéticamente, el SN es causado en la mayoría de los casos por mutaciones con pérdida de función en SPINK5, gen localizado en el cromosoma 5q32, responsable de codificar la serina proteasa inhibitoria tipo Kazal 5, conocida como LEKTI. Más de 70 mutaciones diferentes en SPINK5 han sido documentadas, incluyendo deleciones, nonsense y cambios de marco de lectura, que resultan en ausencia o disfunción de la proteína LEKTI (1). En individuos sanos, LEKTI se expresa en la epidermis (estrato granuloso) y en mucosas, donde regula la actividad de varias proteasas involucradas en la descamación cornea y en la respuesta inmunitaria cutánea (1). La falta de LEKTI en el SN provoca hiperactividad de calicreínas de la piel (especialmente KLK5 y KLK7), desencadenando proteólisis excesiva de las uniones intercorneocíticas y descamación prematura del estrato córneo (1). Consecuentemente, la barrera epidérmica se encuentra gravemente alterada desde el periodo neonatal, con pérdida transepidérmica masiva de agua, electrolitos y proteínas, lo que clínicamente se manifiesta como eritrodermia descamativa severa y riesgo de deshidratación e infecciones (15). Además, la ruptura de la barrera cutánea permite una mayor penetración de alérgenos y microorganismos, promoviendo una respuesta

inmunológica de tipo Th2 exagerada. Estudios han demostrado que la piel de pacientes con SN sobreexpresa citocinas pro-atópicas como TSLP (linfopoyetina estromal tímica), IL-25 e IL-33, similares al perfil de la dermatitis atópica severa (1). Esto explica la frecuente asociación del SN con niveles muy elevados de IgE, alergias alimentarias (p. ej. a proteínas de leche de vaca) y asma o rinoconjuntivitis alérgica en etapas posteriores (1,9). Asimismo, se ha observado que algunos pacientes presentan inmunodeficiencias humorales o celulares leves, como IgM baja o disfunción linfocitaria, contribuyendo a infecciones recurrentes (1,4). De hecho, Renner et al. han propuesto redefinir el SN como un síndrome de inmunodeficiencia primaria cutáneo-inflamatoria, debido a estas alteraciones inmunológicas concomitantes (4). Por otro lado, la fisiopatología del SN también impacta en la dinámica capilar y de otros sistemas. La anomalía del cabello (tricorrexia invaginada) es consecuencia de la fragilidad estructural del tallo piloso por la actividad proteásica descontrolada en el folículo, resultando en fracturas en “manguito” visibles microscópicamente (1). Adicionalmente, se han descrito manifestaciones extracutáneas como enteropatía perdedora de proteínas, aminoaciduria e incluso trastornos neurodesarrollo en algunos casos, probablemente derivados del estado inflamatorio sistémico crónico y la desnutrición asociada (1). En síntesis, el SN es un modelo de enfermedad dermatológica multisistémica en la cual una mutación genética específica conlleva disfunción barrera cutánea e inmunitaria, explicando su compleja expresión clínica.

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico del síndrome de Netherton en niños es amplio y abarca manifestaciones cutáneas evidentes desde el nacimiento, así como signos sistémicos y complicaciones que afectan el crecimiento y el estado general. A continuación, se describen sus principales características clínicas:

Manifestaciones cutáneas neonatales

En la mayoría de los casos, los recién nacidos con SN se presentan con una eritrodermia generalizada desde las primeras horas de vida (14). La piel aparece intensamente eritematosa, con descamación fina difusa (eritrodermia ictiosiforme congénita), a veces con fisuras periorificiales, edema y denudación en pliegues. A diferencia de otras ictiosis congénitas, es poco frecuente que estos neonatos estén envueltos por una membrana de colodión al nacer (fenómeno más típico de la ictiosis lamelar); sin embargo, se han reportado algunos casos de SN con membrana translúcida al nacimiento (14,16). Debido al compromiso extenso de la barrera cutánea, los lactantes presentan una pérdida insensible de agua muy elevada, con riesgo de deshidratación hipernatrémica, inestabilidad térmica y dificultades para mantener la homeostasis metabólica (14,15). Es común que en las primeras semanas se requiera manejo en incubadora y soporte hídrico-nutricional intensivo. Asimismo, la susceptibilidad a infecciones es marcada: se observan con frecuencia infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus*, e incluso sepsis neonatal, las cuales constituyen una causa importante de mortalidad temprana en SN (14,1).

Durante este periodo crítico, muchos bebés experimentan falla de medro (incapacidad para ganar peso y talla) a pesar de soporte nutricional, debido a pérdidas de proteínas por la piel y al hipermetabolismo (13,15). Las manifestaciones cutáneas suelen persistir como eritrodermia descamativa continua durante los primeros meses.

Evolución dermatológica en la infancia:

En lactantes mayores y niños pequeños con SN, la severidad de la dermatitis puede mostrar cierta mejoría respecto a la etapa neonatal, pero la piel típicamente se mantiene anormal. Muchos pacientes desarrollan el patrón cutáneo característico denominado ictiosis linearis circumflexa, que consiste en placas eritemato-descamativas policíclicas de tamaño variable, con bordes bien definidos y una escama en doble filo en el margen de las lesiones (1,6). Estas lesiones tienden a ser migratorias (cambian de ubicación y forma con el tiempo) y cursan en brotes: periodos de exacerbación con numerosas placas activas alternando con remisiones parciales donde la piel puede lucir menos inflamada (14). El prurito suele ser muy intenso y constituye un síntoma prominente; el rascado crónico contribuye a excoriaciones, infecciones secundarias y liquenificación en áreas flexurales (6,15). Además de las placas circinadas, persiste una descamación difusa fina en gran parte de la superficie corporal, junto con xerosis marcada. En algunos casos, concomitante a la ictiosis, pueden aparecer lesiones tipo eccema atópico superpuestas, especialmente en pliegues y cara, dado que el SN incluye una dermatitis atópica intrínseca. Es característico que los niños con SN presenten exacerbaciones cutáneas desencadenadas por infecciones intercurrentes, estrés o cambios estacionales (14). Con la edad, la eritrodermia puede atenuarse en algunos pacientes, limitándose a zonas como tronco y pliegues, pero la piel generalmente no recupera la normalidad. Consecuencias crónicas de la afectación cutánea incluyen hiperqueratosis folicular (piel de gallina) en áreas extensoras y descamación en conductos auditivos, esta última puede formar tapones de queratina que afectan la audición si no se realiza limpieza periódica (14).

Alteraciones del cabello

La anomalía tricológica patognomónica del SN es la tricorrexis invaginada, visible típicamente a partir de los primeros meses de vida. Al examen clínico, el cabello (en especial las cejas, pestañas y cabello del cuero cabelludo) se observa escaso, corto, quebradizo y opaco (15). Las cejas ralas y “en peine” son un hallazgo característico. Macroscópicamente pueden apreciarse zonas nodulares o afinamientos a lo largo del tallo piloso. Bajo el microscopio o dermatoscopio, la tricorrexis invaginada se identifica como una imagen de “pelo en caña de bambú”, donde un segmento distal del pelo se invagina telescópicamente en la porción proximal, formando un engrosamiento en forma de copa (1). Este defecto del cabello no suele estar presente desde el nacimiento; a menudo aparece tras varias semanas o meses, pues el pelo neonatal puede ser lanugo que se pierde y es reemplazado por pelo anormal. Incluso cuando está presente, puede ser focal y requerir la revisión de múltiples pelos para detectarlo (5). Por ello, la ausencia de tricorrexis

invaginada no descarta el diagnóstico de SN, especialmente en etapas tempranas (1). En algunos pacientes se han descrito además otras alteraciones del tallo como pili torti (pelo retorcido) o tricoloris nodosa, indicando daño estructural severo (6). No es infrecuente que los padres refieran que el cabello “no crece” o que se fractura fácilmente al peinar. Las uñas generalmente son normales, aunque puede haber fragilidad ungueal por el estado dermatológico general.

Manifestaciones atópicas e inmunológicas:

Un rasgo central del SN es la diátesis atópica sistémica. Prácticamente todos los pacientes presentan niveles muy elevados de IgE sérica (a menudo >1000 UI/mL) desde la infancia, junto con historia de alergias múltiples (1). Son comunes la alergia alimentaria (leche de vaca, huevo y otros) que se manifiesta con intolerancias digestivas o reacciones cutáneas al introducir alimentos, así como alergias medicamentosas. Hasta 30–50% de los niños con SN pueden desarrollar asma y/o rinoconjuntivitis alérgica en la infancia tardía (9). La dermatitis atópica severa forma parte del cuadro cutáneo, solapándose con la ictiosis. Algunos pacientes tienen urticaria crónica o episodios de angioedema asociados a desregulación inmunológica (1). Desde el punto de vista inmunitario, además de la hiper-IgE, en ocasiones se documentan alteraciones como linfopenia parcial, deficiencia de subclases de IgG o función alterada de linfocitos T, lo que suma susceptibilidad a infecciones recurrentes (4). Un estudio de 21 pacientes evidenció que las infecciones cutáneas y sistémicas de repetición (principalmente por *S. aureus* y virus herpes) ocurren en la mayoría de los casos, debido a la combinación de deficiencia de barrera e inmunidad innata comprometida (4,13). Por ello, se considera al SN un trastorno multisistémico complejo, donde además de la piel están implicados el sistema inmunológico y otros órganos (2).

Compromiso del crecimiento y otras manifestaciones sistémicas:

La falla de crecimiento es una característica notable en niños con SN. Desde la etapa de lactante, la mayoría exhibe hipotrofia (bajo peso para la longitud) y posteriormente baja talla para la edad, incluso pese a adecuada ingesta nutricional (2,15). Esto se atribuye a múltiples factores: pérdidas protéicas y calóricas por la piel, infecciones frecuentes que aumentan el catabolismo, restricciones dietarias por alergias y el costo metabólico de la inflamación crónica. Un seguimiento longitudinal de pacientes con SN mostró que casi todos presentan desaceleración ponderal en los primeros 6 meses de vida y persisten con peso y talla inferiores al percentil 5 en la niñez (2). Algunos niños con buen manejo dermatológico y nutricional pueden experimentar “recuperación” parcial del crecimiento tras los 2–3 años, pero permanecen delgados y de estatura baja comparados con sus pares sanos (2). Otras posibles manifestaciones sistémicas incluyen: diarreas crónicas o malabsorción (por alergias gastrointestinales o enteropatía perdedora de proteínas), hepatoesplenomegalia leve relacionada a infecciones o procesos inflamatorios, y en reportes aislados, retraso del desarrollo psicomotor cuando la enfermedad neonatal fue extremadamente severa (por desnutrición y complicaciones neurológicas de infecciones) (1). No obstante, en general la capacidad cognitiva de los pacientes con SN se considera normal si se evita

daño durante la infancia. Finalmente, cabe mencionar que debido a la alteración barrera, la piel de estos niños absorbe con facilidad sustancias tóxicas; se han documentado intoxicaciones por sobredosis de corticosteroides tópicos o análogos de vitamina D aplicados en la piel lesionada. Por tanto, el manejo terapéutico debe ser cuidadoso para prevenir efectos sistémicos de medicamentos tópicos. En conjunto, el cuadro clínico del SN en niños abarca desde las llamativas lesiones cutáneas hasta problemas nutricionales e inmunológicos. Esta multiplicidad de manifestaciones requiere un abordaje multidisciplinario en su atención, involucrando dermatólogos, inmunólogos, nutricionistas y pediatras generales para manejar adecuadamente cada aspecto de la enfermedad.

Diagnóstico y desafíos diagnósticos

El diagnóstico del síndrome de Netherton se basa en la correlación de hallazgos clínicos característicos y puede confirmarse mediante exámenes tricológicos o genéticos. Sin embargo, identificar el SN tempranamente puede ser difícil debido a su baja prevalencia y a la superposición de sus síntomas con otros trastornos dermatológicos pediátricos. A continuación, se abordan los métodos diagnósticos disponibles y los principales desafíos en el diagnóstico diferencial:

Evaluación clínica y sospecha diagnóstica:

Ante un recién nacido o lactante con eritrodermia descamativa crónica, es crucial mantener un alto índice de sospecha de SN, especialmente si se acompaña de signos atópicos (eczema severo, elevación de IgE) o problemas de crecimiento no explicados. La tríada clásica (eritrodermia, cabello en bambú, atopia) puede no estar completa en etapas iniciales, lo que confunde el diagnóstico. Por ejemplo, en muchos casos el defecto piloso no es evidente al nacimiento ni en los primeros meses (el cabello puede ser muy escaso o no mostrar la tricorrexia invaginada hasta que crece suficiente) (5). Esto conlleva que el diagnóstico frecuentemente se retrasa hasta la aparición de la anomalía capilar, la cual es considerada patognomónica del SN (5). Un estudio reportó una edad mediana de diagnóstico de 2.5 años, con casos diagnosticados tardíamente hasta la segunda década, tras años tratándose como dermatitis atópica refractaria (5). Por tanto, un desafío mayor es distinguir el SN de la dermatitis atópica grave, dado que ambos cursan con eccema, prurito e IgE elevada. La ausencia de mejoría con las terapias típicas de dermatitis atópica (emolientes, corticoides, inmunomoduladores tópicos) en un lactante con eritrodermia debe motivar la búsqueda intencionada de datos sugerentes de SN (1,5). Entre estos datos destaca examinar las cejas y pestañas: la presencia de pelos cortos, quebrados o “en brocha” en las cejas es una pista clínica valiosa, incluso antes de confirmar la tricorrexia invaginada al microscopio (5). Otro indicio es la historia familiar: aunque la mayoría de casos son esporádicos, la existencia de un hermano mayor fallecido en período neonatal con eritrodermia o de consanguinidad parental debe aumentar la sospecha.

Exámenes diagnósticos

El examen tricológico es un pilar para confirmar el SN. Consiste en analizar al microscopio óptico o mediante tricoscopia dermatoscópica muestras de cabello (idealmente de cejas o región temporal del cuero cabelludo, donde más se observa la lesión) (5). Encontrar tricorrexis invaginada confirma el diagnóstico clínico de SN prácticamente sin falsos positivos, ya que esta alteración es muy rara fuera de esta enfermedad (1). Sin embargo, como se mencionó, su ausencia no descarta SN si el cuadro clínico es sugerente; en tal caso, se recomienda repetir el examen piloso tras algunas semanas, examinando decenas de cabellos hasta hallar alguno afectado (5). Algunos autores reportan que puede requerirse revisar “cientos de pelos” antes de detectar uno con tricorrexis invaginada (5). La tricoscopia digital (dermatoscopia con aumento de ~20–70x) se ha mostrado útil para identificar rápidamente la imagen en “bambú” in vivo en cejas, facilitando un diagnóstico más precoz (5,7). Por otra parte, la biopsia de piel no es específica para SN, pero puede ayudar en descartes. Histopatológicamente suele mostrar dermatitis psoriasiforme con paraqueratosis alternante y una banda granular suprapapilar característica, además de pelos displásicos en folículos; sin embargo, estos hallazgos no son diagnósticos y la biopsia no es obligatoria en presencia de clínica orientativa. El análisis genético molecular constituye la prueba confirmatoria definitiva. Mediante secuenciación del gen SPINK5 (tradicionalmente Sanger, o panel NGS de trastornos de cornificación) es posible identificar mutaciones bialélicas causantes (5). La detección de una mutación patogénica conocida o combinaciones en heterocigosis compuesta establece el diagnóstico con certeza. No obstante, la disponibilidad de pruebas genéticas puede ser limitada y los costos elevados; por ello, en la práctica, el diagnóstico de SN suele basarse en la clínica y el hallazgo del pelo típico, reservando el test genético para confirmar casos dudosos o para asesoramiento genético familiar (5). Es importante señalar que alrededor de un 5–10% de pacientes con sospecha clínica de SN podrían tener resultado genético negativo o incierto (variantes de significado desconocido), lo cual no descarta el diagnóstico si la clínica es convincente. En tales situaciones, es útil recurrir a estudios funcionales (inmunohistoquímica para LEKTI en piel) en centros especializados, aunque raramente se realiza.

Diagnóstico diferencial

Los cuadros que más frecuentemente se confunden con SN se listan en la Tabla 1, con sus características diferenciales. En el período neonatal, el SN entra en el diagnóstico diferencial del bebé con eritrodermia junto a:

- Otras ictiosis congénitas no sindrómicas, principalmente la eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa (EICNA) y la ictiosis lamelar. Estas presentan una descamación difusa desde el nacimiento (suelen ser bebés colodión) pero carecen de atopia o alteraciones pilosas, y su curso es más estable (descamación persistente) en contraste con los cambios migratorios del SN (13,14). Tampoco suelen tener IgE elevada.

- Síndromes de inmunodeficiencia combinada con eritrodermia, principalmente el síndrome de Omenn. Este es un tipo de inmunodeficiencia combinada severa que cursa con eritrodermia exfoliativa, alopecia, hepatoesplenomegalia, infecciones severas y falla de medro, simulando al SN neonatal grave (16,13). La diferenciación radica en estudios inmunológicos: Omenn presenta linfopenia T profunda, hipogammaglobulinemia (con IgE elevada en algunos) y requiere trasplante de médula ósea temprano, mientras que en SN los linfocitos suelen ser normales o discretamente alterados y no hay inmunodeficiencia severa combinada. A veces es necesario descartar Omenn mediante conteo de células T/B y pruebas genéticas (mutaciones RAG1/2 u otras).
- **Dermatitis exfoliativas por otras causas:** enfermedad injerto contra huésped congénita (en bebés con transfusiones o madre con linfocitosis), histiocitosis cutánea congénita, entre otros, aunque estas son mucho más raras.

En el lactante y niño pequeño, el principal diferencial es la dermatitis atópica (DA) severa de inicio precoz. Muchos pacientes con SN reciben inicialmente tratamiento como DA, dada la similitud de eccema generalizado y atopia (5). Sin embargo, la DA típicamente no se presenta como eritrodermia universal en el recién nacido, sino que inicia a los 2-3 meses con placas en mejillas o pliegues. Además, la ausencia de respuesta a las terapias estándar de DA (emolientes, corticoides tópicos) y la presencia de descamación “ictiosiforme” persistente deben hacer sospechar SN (1,5). La tricorrexia invaginada está ausente en la DA y su hallazgo confirma SN. Otro diferenciador es que la DA aislada no causa retraso ponderal significativo, mientras que en SN suele haber compromiso nutricional. También debe considerarse el síndrome de hiper-IgE (Job) como diferencial en niños con eccema severo e IgE extremadamente alta (>2000 UI). El síndrome de Job cursa con infecciones pulmonares recurrentes, rash eccematoso y facies característica, pero no presenta eritrodermia neonatal ni las lesiones pilosas del SN (3). El síndrome de Wiskott-Aldrich (inmunodeficiencia con eccema, trombocitopenia) puede simular SN atópico, pero en Wiskott hay púrpura por plaquetas bajas y no hay ictiosis ni pelo en bambú (1,3).

Por último, en niños mayores, la psoriasis eritrodérmica es un diferencial poco frecuente. La psoriasis suele tener antecedentes de placas psoriáticas típicas antes de generalizarse y hallazgos histológicos distintos (microabscesos de Munro, etc.). No presenta la anomalía capilar ni la atopia intensa del SN.

Tabla 1*Diagnóstico diferencial principal del síndrome de Netherton*

Entidad clínica	Características diferenciales clave vs. SN
Dermatitis atópica severa (inicio infantil)	<ul style="list-style-type: none"> - Inicia típicamente después del periodo neonatal (2-3 meses); no suele haber eritrodermia universal al nacimiento. - Sin alteraciones congénitas del cabello (no hay tricorrexis invaginada). - Mejora con tratamientos convencionales (corticoides tópicos, inhibidores de calcineurina), a diferencia del SN refractario. - No suele asociar falla de medro ni infecciones sistémicas tempranas.
Ictiosis congénitas AR no sindrómicas (ictiosis lamelar, EIC no ampollosa)	<ul style="list-style-type: none"> - Recién nacido con membrana de colodión típica (en lamelar/EIC) (13); en SN es raro. - Descamación generalizada persistente (escamas grandes en lamelar; finas en EIC); no hay placas migratorias con bordes activos. - Sin atopia marcada: IgE normal, sin eccema ni alergias sistémicas. - Pelo estructuralmente normal (sin tricorrexis); cejas completas. - Puede haber alteraciones oculares (ectropión) en lamelar, no presentes en SN.
Síndrome de Omenn (inmunodeficiencia combinada)	<ul style="list-style-type: none"> - Eritrodermia exfoliativa neonatal con alopecia, + hepatoesplenomegalia y adenopatías (por infiltración de linfocitos autónomos). - Infecciones graves recurrentes desde el primer mes; usualmente fatal sin trasplante hematopoyético temprano (16,13). - Inmunológico: Linfopenia T marcada, eosinofilia e IgE muy elevada (a veces); mutaciones en genes de recombinación (RAG1/RAG2, etc.). - No hay tricorrexis invaginada; puede haber descamación pero sin el patrón policíclico del SN.
Síndrome hiper-IgE (Job)	<ul style="list-style-type: none"> - Eccema crónico + infecciones recurrentes (neumonías estafilocócicas, abscesos fríos) + rasgos faciales típicos; IgE extremadamente alta (>2000 IU). - Aparece en infancia temprana pero no al nacimiento; no hay eritrodermia generalizada neonatal. - Sin anomalías de pelo ni descamación ictiosiforme; dentición primaria retenida, escoliosis comunes (rasgos propios).
Psoriasis eritrodérmica	<ul style="list-style-type: none"> - Rara en <2 años; suele ser evolución de psoriasis vulgar en niños mayores/adolescentes, desencadenada por factores (fármacos, infección). - Histología con características psoriasiformes (acantosis regular, microabscesos de Munro) diferentes a SN. - No presenta tricorrexis invaginada ni IgE elevada; sin antecedentes de alergias severas. - Responde parcialmente a tratamientos inmunosupresores sistémicos (metotrexato, ciclosporina), a diferencia del SN que persiste refractario a muchas terapias.

Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de las referencias (1,3,5,13,16).

Principales desafíos diagnósticos

La identificación del SN enfrenta varios retos. Primero, su baja frecuencia implica que muchos pediatras y dermatólogos no la consideran inicialmente, atribuyendo la eritrodermia a diagnósticos más comunes (ej. dermatitis seborreica del lactante o DA). Esto retrasa la derivación a centros especializados. Segundo, la presentación variable puede despistar: algunos pacientes tienen manifestaciones atípicas, por ejemplo, casos reportados sin cabello en bambú evidente (“SN sine trichorrhexis”) (1,5), o con afectación cutánea localizada. La inexistencia de un criterio clínico único obliga a un alto grado de sospecha en cuadros polisintomáticos. Tercero, la sobreposición con dermatitis atópica – que es muy prevalente – lleva a que se normalice la presencia de eccema y alergias, pasando por alto la ictiosis subyacente. Un estudio de caso enfatizó que el diagnóstico de SN se sospechó tras 8 años de tratamiento fallido para “dermatitis

atópica severa”, al finalmente examinar cuidadosamente los cabellos y encontrarse la tricorrexis invaginada (5). Este ejemplo ilustra la necesidad de realizar un examen físico minucioso, incluyendo revisión con lupa o dermatoscopio de cejas y cuero cabelludo en todo niño con eritrodermia/descamación crónica. Otro desafío es la accesibilidad de la confirmación genética. En entornos con recursos limitados, no siempre se puede secuenciar SPINK5 rápidamente, por lo que el diagnóstico debe basarse en criterios clínicos. Esto resalta la importancia de difundir conocimiento sobre las claves clínicas del SN. Asimismo, la existencia de formas parciales o fenotipos inusuales (por ejemplo, pacientes con mutaciones atenuadas que conservan algo de función de LEKTI y cursan con eritrodermia más leve) puede llevar a diagnósticos equivocados de ictiosis “indeterminada” si no se considera SN dentro de las posibilidades. Finalmente, un aspecto crítico es diferenciar SN de otras condiciones porque las implicaciones terapéuticas y pronósticas difieren. Por ejemplo, confundirlo con dermatitis atópica implica usar tratamientos (como inmunosupresores sistémicos) que quizá no aporten beneficio sustancial en SN, y omitir otras intervenciones necesarias (soporte nutricional intensivo, profilaxis antibiótica, etc.). Por otro lado, no reconocer SN a tiempo puede exponer al niño a complicaciones prevenibles; por ejemplo, un lactante con SN no diagnosticado podría recibir vacunas con virus vivos sin la profilaxis adecuada, presentando riesgo mayor si tuviera alguna inmunodeficiencia asociada. En resumen, el abordaje diagnóstico del SN requiere combinar la sospecha clínica ante hallazgos sutiles, el uso juicioso de herramientas como la tricoscopia y pruebas genéticas confirmatorias cuando disponibles, y un conocimiento profundo de sus imitadores clínicos. Solo así es posible superar los obstáculos diagnósticos y establecer tempranamente el diagnóstico correcto de esta compleja genodermatosis.

DISCUSIÓN

El síndrome de Netherton ejemplifica los desafíos inherentes al diagnóstico de enfermedades raras en pediatría, especialmente aquellas que comparten manifestaciones con trastornos frecuentes. Los hallazgos de esta revisión resaltan que, a pesar de disponer hoy de mayor conocimiento fisiopatológico y mejores herramientas diagnósticas, persisten demoras significativas en el reconocimiento del SN (5). Desde una perspectiva crítica, varios aspectos merecen discusión:

En primer lugar, la educación médica juega un rol fundamental. Muchos casos de SN son inicialmente manejados como dermatosis comunes (eccemas, seborrea, etc.) debido a la escasa familiaridad del personal de salud con la enfermedad. Es imprescindible difundir en la comunidad pediátrica y dermatológica las señales de alarma que deben motivar la sospecha de SN: eritrodermia congénita, eczema refractario de inicio neonatal, alopecia de cejas, e IgE muy elevada desde temprano, entre otras. La incorporación de imágenes dermatoscópicas de tricorrexis invaginada en atlas pediátricos y guías podría ayudar a su identificación visual.

También sería valioso establecer protocolos de derivación temprana a centros especializados de todo neonato con eritrodermia severa, antes de etiquetarlo únicamente como “dermatitis atópica neonatal”, diagnóstico que en sí mismo debe cuestionarse ya que la dermatitis atópica típica rara vez debuta al nacer. Otro punto crítico es la interdisciplinariedad en el diagnóstico. El SN abarca los campos de la dermatología, inmunología, genética, nutrición y neonatología. Un equipo multidisciplinario puede apreciar mejor las distintas facetas: el dermatólogo, por ejemplo, reconocerá la ictiosis particular; el inmunólogo evaluará las hipersensibilidades e infecciones recurrentes; el genetista confirmará la mutación; el nutricionista manejará la falla de medro. Esta visión integral mejora la precisión diagnóstica. De hecho, Renner et al. en 2009 redefinieron el SN como una inmunodeficiencia cutánea, lo que sugiere que estos pacientes podrían beneficiarse de evaluaciones inmunológicas exhaustivas (inmunoglobulinas, función linfocitaria) como parte de su estudio inicial (4). Identificar a tiempo deficiencias inmunes podría conducir a intervenciones (p.ej., gammaglobulina endovenosa) que mitiguen complicaciones infecciosas. Un hallazgo común en la literatura es que el diagnóstico oportuno mejora la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con SN (1,2). Esto se debe a que instaurar tempranamente medidas de soporte (hidratación intensiva, nutrición hipercalórica, control estricto de infecciones) durante el periodo neonatal crítico reduce mortalidad. Asimismo, un diagnóstico confirmado permite orientar adecuadamente a los padres en cuanto a pronóstico y medidas especiales en el hogar (evitar ciertos alérgenos, cuidado delicado de la piel, monitorizar temperatura ambiental). Muchos cuidadores refieren alivio al obtener finalmente un diagnóstico después de un “via crucis” por múltiples médicos; por ende, la comunicación y educación familiar tras el diagnóstico es esencial para el manejo a largo plazo. En relación con el tratamiento, si bien no es el foco principal de esta revisión, cabe reflexionar que la ausencia de una terapia curativa específica para SN en la actualidad hace aún más relevante un diagnóstico temprano. Al identificar la enfermedad, se pueden prevenir intervenciones ineficaces y en su lugar emplear estrategias de manejo sintomático intensivo. Por ejemplo, en un caso no diagnosticado de SN, podría intentarse inútilmente ciclos de corticosteroides sistémicos o nuevas terapias biológicas para dermatitis atópica (como dupilumab) sin resultados óptimos, cuando en realidad el paciente requiere principalmente soporte dermatológico barrera, nutrición agresiva y manejo de infecciones. De hecho, existen reportes experimentales de tratamientos en SN (como infliximab anti-TNF o dupilumab anti-IL4R) con resultados variables (1,12). Estos enfoques apuntan a modular la inflamación tipo Th2 característica del síndrome. Sin embargo, la evidencia proviene de informes aislados y no hay protocolos establecidos, por lo que el manejo estándar sigue siendo principalmente sintomático. En este contexto, un diagnóstico correcto evita falsas expectativas con tratamientos milagrosos y orienta hacia un seguimiento prolongado multidisciplinario. La investigación en curso brinda esperanza futura: terapias génicas ex vivo para SN ya se han planteado en estudios fase I (10), y modelos murinos han demostrado mejoría de la barrera

cutánea al modular vías oxidativas (Nrf2) o bloquear proteasas específicas. Mientras estas innovaciones llegan a la clínica, la prioridad actual debe ser optimizar la identificación y cuidado de los pacientes actuales. Es importante mencionar que, aunque raro, el SN puede contribuir al entendimiento de patologías más comunes. Su estudio ha arrojado luz sobre el papel de las proteasas y la barrera cutánea en la génesis de la dermatitis atópica, sirviendo como “modelo” extremo de alergia cutánea por disrupción de barrera (1). Por ello, difundir conocimiento sobre SN no solo beneficia a estos pacientes, sino que enriquece la comprensión de enfermedades inflamatorias de la piel en general. En síntesis, los desafíos diagnósticos del SN – su rareza, presentación variable y similitudes con otras enfermedades – pueden superarse mediante educación médica, enfoque multidisciplinario y uso adecuado de herramientas diagnósticas. Cada nuevo caso reconocido oportunamente representa una oportunidad de mejorar drásticamente el curso de una enfermedad potencialmente letal en la infancia, evitando sufrimiento prolongado y complicaciones irreversibles. La comunidad médica debe permanecer alerta y actualizada respecto a este síndrome, garantizando así que ningún niño con SN quede sin diagnosticar o mal diagnosticado durante años. La crítica constante de la literatura y la difusión de experiencias clínicas contribuirán a acortar la “brecha diagnóstica” que aún persiste en el síndrome de Netherton.

CONCLUSIONES

El síndrome de Netherton es una entidad clínica poco frecuente, pero de gran impacto en la edad pediátrica, que demanda un alto nivel de sospecha y conocimiento especializado para su diagnóstico precoz. Esta revisión crítica de la literatura reciente destaca que el SN constituye un trastorno multisistémico: además de la dermatopatía exfoliativa y la alopecia característica, conlleva inmunodeficiencia cutánea funcional, alergias graves y compromiso del crecimiento. La mortalidad neonatal asociada y las secuelas por diagnóstico tardío subrayan la importancia de reconocer tempranamente este síndrome. Los clínicos deben diferenciar el SN de afecciones más comunes como la dermatitis atópica refractaria, considerando hallazgos clave como la eritrodermia desde el nacimiento, la falla de medro y la presencia (o pesquisa) de tricorrexia invaginada en cejas u otros cabellos. Superar los desafíos diagnósticos del SN requiere un enfoque multidisciplinario: el dermatólogo, inmunólogo, genetista y pediatra general deben colaborar en la evaluación integral del paciente. Las herramientas diagnósticas modernas –dermatoscopia digital de vello, secuenciación genética de SPINK5– complementan al juicio clínico para confirmar el diagnóstico. Una vez establecido, resulta esencial brindar a la familia educación sobre el curso crónico del síndrome y las medidas de soporte necesarias (cuidado cutáneo intensivo, nutrición especializada, terapia anti-infecciosa preventiva). Aunque actualmente no existe cura para el SN y el tratamiento se limita a medidas sintomáticas, un diagnóstico oportuno permite optimizar dichas medidas desde etapas tempranas, mejorando la supervivencia y calidad

de vida. Asimismo, abre la puerta a la participación en futuros protocolos terapéuticos innovadores (como terapias biológicas o genéticas) cuando estén disponibles. En conclusión, el síndrome de Netherton debe ser considerado en todo niño con eritrodermia congénita y manifestaciones atópicas severas. Incrementar la concientización y conocimiento sobre este trastorno entre la comunidad médica es fundamental para reducir las demoras diagnósticas. Un manejo temprano y multidisciplinario podrá mitigar las complicaciones potencialmente mortales del SN, proporcionando a estos pacientes la mejor oportunidad de desarrollo y adaptación. La literatura reciente refuerza estos conceptos y orienta a los clínicos hacia un diagnóstico más certero y una atención integral de esta compleja genodermatosis pediátrica.

REFERENCIAS

1. Saleem HMK, Shahid MF, Shahbaz A, Sohail A, Shahid MA, Sachmechi I. Netherton Syndrome: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 2018 Jul 30;10(7):e3070.
2. Prodinger C, Yerlett N, MacDonald C, Subhanitthaya C, Laimer M, Goh L, Du Toit G, Mellerio JE, Petrof G, Martinez AE. Characteristics of children with Netherton syndrome: a review of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Jul;35(7):e466-e469.
3. Hovnanian A. Netherton syndrome: skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition. *Cell Tissue Res*. 2013 Feb;351(2):289-300.
4. Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, Young ML, Monaco-Shawver L, et al. Comèl-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep;124(3):536-43.
5. Leung AKC, Barankin B, Leong KF. An 8-Year-Old Child with Delayed Diagnosis of Netherton Syndrome. *Case Rep Pediatr*. 2018 Jan 30;2018:9434916.
6. Wilkinson RD, Curtis GH, Hawk WA. Netherton's disease; trichorrhexis invaginata (bamboo hair), congenital ichthyosiform erythroderma and the atopic diathesis. A histopathologic study. *Arch dermatol*. 1964 jan;89:46-54.
7. Bittencourt Mde J, Moure ER, Pies OT, Mendes AD, Deprá MM, Mello AL. Trichoscopy as a diagnostic tool in trichorrhexis invaginata and Netherton syndrome. *An Bras Dermatol*. 2015 Jan-Feb;90(1):114-6.
8. Goujon E, Beer F, Fraitag S, Hovnanian A, Vabres P. 'Matchstick' eyebrow hairs: a dermoscopic clue to the diagnosis of Netherton syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Jun;24(6):740-1.
9. Hannula-Jouppi K, Laasanen SL, Heikkilä H, Tuomiranta M, et al. IgE allergen component-based profiling and atopic manifestations in patients with Netherton syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Oct;134(4):985-8.
10. Di WL, Mellerio JE, Bernadis C, Harper J, Abdul-Wahab A, Ghani S, et al. Phase I study protocol for ex vivo lentiviral gene therapy for the inherited skin disease, Netherton syndrome. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2013 Dec;24(4):182-90.
11. Small AM, Cordoro KM. Netherton Syndrome Mimicking Pustular Psoriasis: Clinical Implications and Response to Intravenous Immunoglobulin. *Pediatr Dermatol*. 2016 May;33(3):e222-3.
12. Roda Â, Mendonça-Sanches M, Travassos AR, Soares-de-Almeida L, Metze D. Infliximab therapy for Netherton syndrome: A case report. *JAAD Case Rep*. 2017 Nov 6;3(6):550-552.

13. Nouwen AEM, Schappin R, Nguyen NT, Ragamin A, Bygum A, Bodemer C, Dalm VASH, Pasmans SGMA. Outcomes of Systemic Treatment in Children and Adults With Netherton Syndrome: A Systematic Review. *Front Immunol.* 2022 Mar 30;13:864449.
14. Mahajan R, Bakshi S, Kumar A, De D, Handa S. Case report: Interleukin-17 targeted biological therapy in netherton syndrome. *Front Pediatr.* 2023 Nov 29;11:1297658.
15. Dyer JA. Netherton syndrome. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2025 [actualizado 2025; consultado 31 mayo 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/netherton-syndrome>
16. Scheimberg I, Hoeger PH, Harper JI, Lake B, Malone M. Omenn's syndrome: differential diagnosis in infants with erythroderma and immunodeficiency. *Pediatr Dev Pathol.* 2001 May-Jun;4(3):237-45.