

Trabalhos Científicos

Título: Síndrome De Netherton: Avanços Na Compreensão Fisiopatológica E Nas Abordagens Terapêuticas

Autores: MARIA EDUARDA LOUBACK PINTO DOMINGOS (UNIFAMINAS), PASCALE GONÇALVES MASSENA (UNIFAMINAS), DANIELA DOS SANTOS NOGUEIRA (UNIFAMINAS), LETÍCIA BRUM LEAL (UNIFAMINAS)

Resumo: A Síndrome de Netherton (SN) é uma genodermatose autossômica recessiva rara e potencialmente grave, causada por mutações no gene SPINK5, que codifica a proteína LEKTI (Lympho-Epithelial Kazal-Type-related Inhibitor). Este trabalho tem como objetivo revisar os avanços recentes na fisiopatologia molecular da SN e nas estratégias terapêuticas emergentes, com ênfase em terapias biológicas e novas abordagens voltadas à restauração da barreira cutânea. Realizou-se uma revisão narrativa da literatura a partir de artigos indexados nas bases de dados PubMed, Scopus, Research Gate e Web of Science, publicados entre 2019 e 2024. Foram incluídos estudos clínicos, modelos experimentais e revisões sistemáticas que abordassem mecanismos patogênicos, manifestações clínicas e intervenções terapêuticas recentes na SN. A mutação no SPINK5 leva à deficiência funcional da proteína LEKTI, cuja função é inibir serino proteases epidérmicas como KLK5, KLK7 e KLK14. A perda desse controle enzimático resulta na degradação prematura de proteínas da junção célula-célula (como desmogleína 1), comprometendo a coesão dos corneócitos e a integridade da barreira cutânea. Clinicamente, a SN se manifesta por uma tríade clássica: eritrodermia ictiosiforme desde o período neonatal, alterações capilares como tricurxe invaginada (“cabelo em bambu”) e fenótipos atópicos graves com elevação de IgE, alergias múltiplas e eczemas recalcitrantes. Modelos murinos com deleção de Spink5 replicam os achados da SN e, mais recentemente, estudos demonstraram que a inibição genética de Klk5 nesses modelos restaura parcialmente a integridade da epiderme e reduz significativamente os marcadores inflamatórios cutâneos. No campo terapêutico, o uso de agentes biológicos como o dupilumabe, um inibidor do receptor de IL-4R945, tem demonstrado eficácia clínica notável, promovendo melhora significativa das lesões e redução do prurido em pacientes pediátricos com SN. Estudos de caso relatam diminuição substancial dos escores de gravidade da dermatite e dos níveis de IgE, com perfil de segurança aceitável. Paralelamente, abordagens inovadoras estão sendo investigadas, como a aplicação tópica de cepas de Staphylococcus epidermidis geneticamente modificadas para expressar fragmentos funcionais da LEKTI, com resultados promissores em modelos pré-clínicos. O progresso no entendimento da fisiopatologia molecular da Síndrome de Netherton tem possibilitado o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes. A inibição seletiva de proteases epidérmicas e o uso de imunobiológicos representam uma mudança de paradigma no manejo da doença, antes limitado a medidas sintomáticas. Embora os resultados sejam promissores, ainda são necessários ensaios clínicos controlados de maior escala para validar a eficácia e segurança dessas intervenções em longo prazo, especialmente na população pediátrica.