

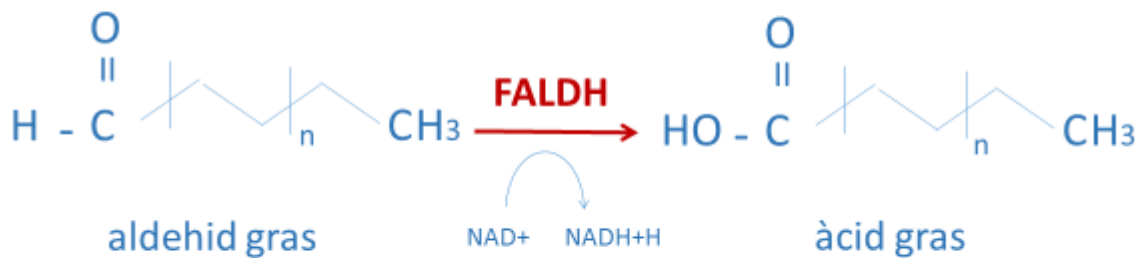
SÍNDROME DE SJOGREN-LARSSON

QUÈ ÉS LA SÍNDROME DE SJOGREN-LARSSON (SLS)?

La Síndrome de Sjögren-Larsson (SLS) és un error congènit del metabolisme dels lípids (greixos), causat per mutacions en el gen ALDH3A2, que codifica a l'enzim aldehyd gras deshidrogenasa (FALDH). La deficiència de FALDH dóna lloc a l'acumulació d'aldehyds grassos, els seus alcohol grassos precursors i leucotriè B4. La SLS es presenta principalment amb ictiosi (sequedat a la pell amb aspecte escamós, aspre), en combinació amb símptomes neurològics: diplegia espàstica (augment de to en membres inferiors amb el moviment) i dificultats d'aprenentatge greus. La seva incidència s'ha estimat en 0,4: 100.000 nascuts vius.

QUINA FUNCIÓ TÉ L' ALDEHID GRAS DESHIDROGENASA (FALDH)?

Funció de l'enzim FALDH



FALDH: aldehyd gras deshidrogenasa dependent de NAD⁺

La FALDH és un enzim que té la funció oxidar els aldehyds grassos de cadena llarga (de 6-24 carbonis) a àcids grassos en una reacció irreversible dependent de NAD⁺. S'expressa en la majoria de cèl·lules i teixits i està present en els queratinòcits (cèl·lules que produeixen queratina) de l'epidermis (capa superficial de la pell). La seva deficiència genètica dóna lloc a una alteració de l'oxidació dels aldehyds grassos, amb acumulació d'aquests i d'altres lípids relacionats (com els alcohol grassos i leucotriè B4) de greus conseqüències en l'epidermis.

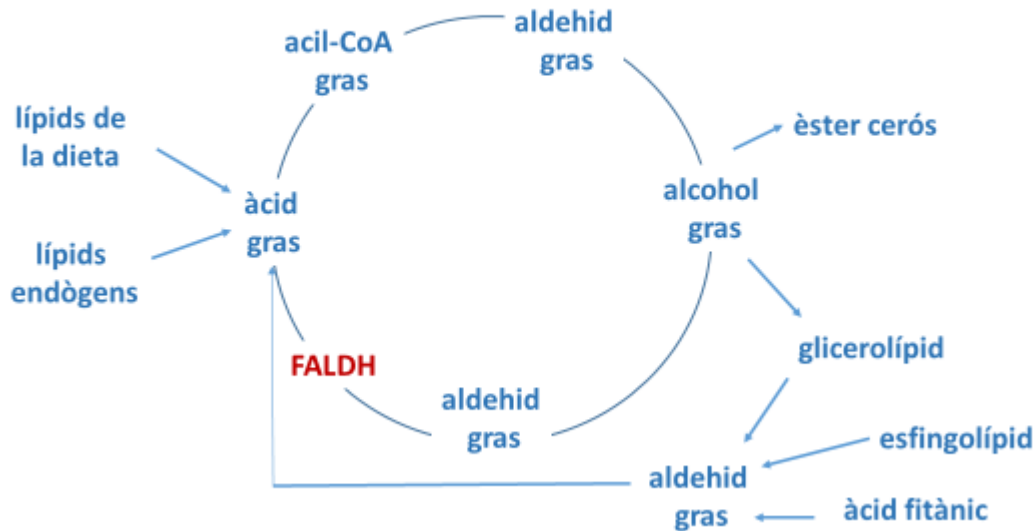
QUÈ SÓN ELS ALDEHIDS I ALCOHOLS GRASSOS?

Els aldehyds grassos de cadena llarga es produeixen en el catabolisme d'altres lípids complexos (glicerolípid, alcohol grassos, esfingolípid i èsters cerosos).

El metabolisme dels aldehyds grassos i els alcohol grassos està íntimament relacionat, ja que els primers són intermediaris en el pas d'alcohol grassos a àcids grassos d'estructura similar. Les cèl·lules sintetitzen

els alcohols grassos a partir dels àcids grassos, usant com a intermediaris els aldehids grassos i reciclant els

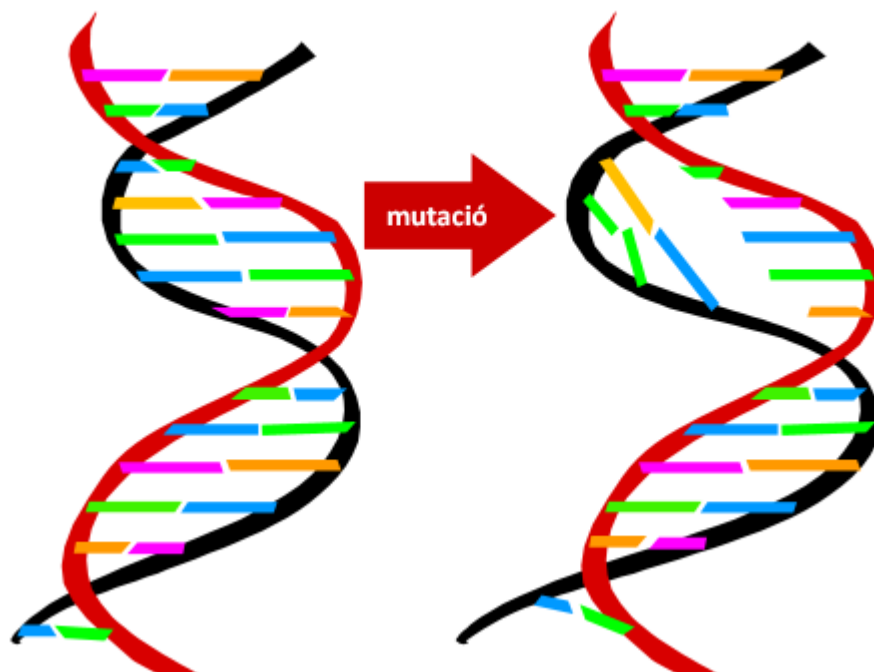
Metabolisme dels aldehids i alcohols grassos



alcohols grassos sobrants a àcids grassos mitjançant el cicle dels alcohols grassos (veure figura). Els alcohols grassos es fan servir per produir èsters cerosos i glicerolípid.

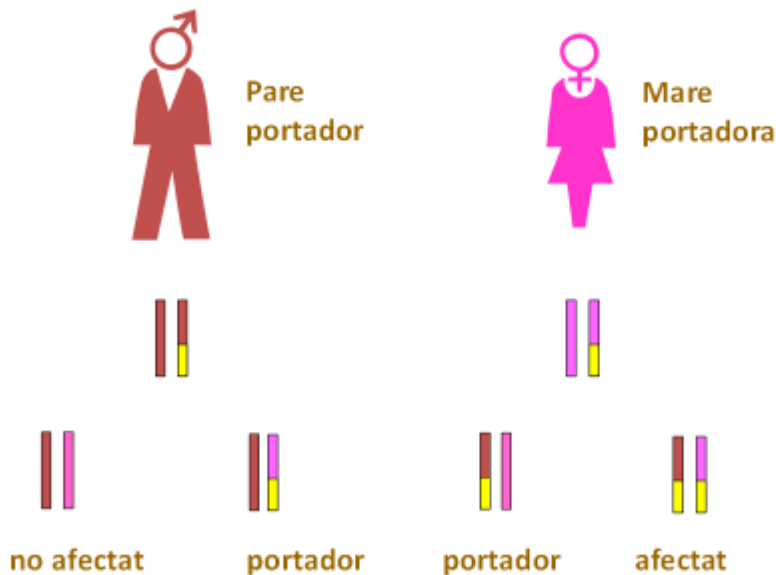
PER QUÈ ES PRODUEIX UNA DEFICIÈNCIA DE FALDH?

La deficiència de FALDH es produeix a causa de mutacions (canvis estables i hereditaris) en el gen *ALDH3A2*, que codifica aquesta proteïna enzimàtica.



La deficiència de FALDH es transmet amb un tipus **d'herència autosòmica recessiva**, és a dir, tots dos pares solen ser portadors d'una mutació en el gen ALDH3A2, encara que no pateixen cap manifestació clínica per això. Si ambdós pares passen al fill un al·lel mutat d'aquest gen, el nen patirà una **síndrome de Sjögren-Larsson**.

Herencia autosòmica recessiva



MANIFESTACIONS CLÍNQUES DE LA SÍNDROME DE SJOGREN-LARSSON

La SLS es presenta com una combinació de ictiosi amb símptomes neurològics.

Manifestacions clíniques en la SLS



ictiosi



retinopatia



espasticitat



pruija



En general, la hiperqueratosi (excés de cèl·lules queratinitzades de la pell que dona l'aspecte aspre i escamós) està present ja en néixer i apareix més pronunciada als pocs mesos de vida. La hiperqueratosi varia en el seu aspecte, des d'unes escates fines a grans làmines escamoses, depenent de la part del cos.

S'observa sovint una pell adobada i engrossida (liquenificació) en els punts de flexió dels braços i les cames. La pruija (picor) és un signe freqüent.

Els símptomes neurològics apareixen més tard, en el primer o segon any de vida i consisteixen en retard del desenvolupament, discapacitat intel·lectual, diplegia o tetraplegia espàstica, convulsions, retinopatia (afectació de la retina) i fotofòbia. Altres signes freqüents inclouen baixa alçada, cifoscoliosis, degeneració pigmentària de la retina, inclusions cristal·lines a la retina i cabell fi.

Els pacients amb la SLS mostren una alteració de la sudoració, que dona lloc a una intolerància a la calor i a l'exercici.

Els mecanismes patogènics de la deficiència de FALDH encara no s'han esbrinat. Les vies metabòliques que porten a la formació dels aldehyds grassos que es transformaran en àcids grassos mitjançant FALDH són múltiples i qualsevol d'elles pot contribuir a l'alteració epidèrmica observada en la SLS. S'ha demostrat que hi ha una alteració en la formació i secreció de les capes de la pell, que dona lloc a dipòsits lipídics intracel·lulars, alterant la permeabilitat de la barrera epidèrmica, la qual cosa explica la ictiosi. D'altra banda, el metabolisme del leucotriè B4, un potent mediador de la inflamació, està alterat en la SLS, ja que en condicions normals s'inactiva mitjançant la FALDH. Això podria explicar la pruija.

Durant el desenvolupament embrionari, el sistema nerviós i la pell procedeixen de la mateixa capa. Així, considerant l'origen comú que comparteixen la pell i el sistema nerviós, la comprensió dels mecanismes bioquímics resultants de la disfunció epidèrmica en la SLS també pot ajudar a determinar els símptomes neurològics associats amb aquesta síndrome.

DIAGNÒSTIC DE LA SÍNDROME DE SJOGREN-LARSSON

Davant la sospita clínica de la SLS, la detecció d'una excreció urinària anormal leucotriè B4 constitueix un marcador bioquímic d'aquesta síndrome.

Diagnòstic de la SLS



Sospita clínica?

Estudi bioquímic



leucotriè B4



activitat FALDH

Estudi genètic



mutacions en
el gen **ALDH3A2**

La

demostració del defecte enzimàtic de FALDH en fibroblasts cultivats a partir d'una biòpsia de pell o leucòcits confirma el diagnòstic.

El diagnòstic definitiu es basa en l'estudi mutacional del gen ALDH3A2, que permet el consell genètic i el diagnòstic prenatal si es requereix.

TRACTAMENT DE LA SÍNDROME DE SJOGREN-LARSSON

El tractament implica la intervenció d'un **equip pluridisciplinari** de neuròlegs, dermatòlegs, oftalmòlegs, cirurgians ortopèdics i fisioterapeutes.

El tractament de la ictiosi consisteix en l'aplicació tòpica de **queratolítics** o en l'administració de **retinoides sistèmics**.

Tractament simptomàtic de la SLS



Equip multidisciplinari

Ictiosi: queratolítics o retinoides sistèmics. Dieta especial?

Convulsions: antiepilèptics

Espasticitat: cirurgia

En general, les convulsions responen favorablement als tractaments antiepilèptics i l'espasticitat és alleujada per relaxants musculars i intervencions quirúrgiques, en últim terme.

Una dieta especial amb reducció de la ingesta total de greixos i amb suplementos d'àcids grassos de cadena mitjana pot millorar la ictiosi, tot i que els seus efectes són moderats.

Els símptomes neurològics i el dèficit intel·lectual no evolucionen més després de la pubertat. Els pacients amb símptomes primerencs solen tenir una afectació més greu. Els pacients solen viure fins a l'edat adulta però requereixen tractament de per vida.

La **síndrome de Sjögren-Larsson** causa una **malaltia neuroectodèrmica** greu. El diagnòstic i tractament primerencs milloren el pronòstic i la qualitat de vida dels pacients.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona

Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Tots els drets reservats.