

Síndrome de Sjögren-Larsson: Reporte de caso pediátrico

Sjögren-Larsson syndrome: Pediatric case report

Dra. Liliana García-Ortiz^a, MPSS Rosenda Gómez-López^b, Dr. Carlos I. Rivera-Pedroza^c,
Dra. Yuritzí Santillán-Hernández^d, Dra. María del C. Chima-Galán^a y Dr. José Gutiérrez-Salinas^{b,e*}

RESUMEN

El síndrome de Sjögren-Larsson se caracteriza por retardo mental, ictiosis congénita y diplejía o cuadriplejía espástica. El defecto primario en este síndrome es la mutación del gen *ALDH3A2*, que codifica la enzima aldehído deshidrogenasa grasa y causa una deficiencia enzimática que produce una acumulación de alcoholes y aldehídos grasos en los tejidos que comprometen la integridad de la membrana celular, cuyos efectos pueden observarse en la piel, los ojos y el sistema nervioso central. El diagnóstico se realiza por medio de la cuantificación de la actividad de la enzima.

Se describe el caso de una paciente con signos clínicos patognomónicos del síndrome de Sjögren-Larsson, cuyo diagnóstico se realizó por medio de la cuantificación de la actividad enzimática en un cultivo de fibroblastos. Además, tomando en cuenta el árbol genealógico de la paciente, se realizó el estudio en los padres y un hermano con signos sugestivos del síndrome de Sjögren-Larsson.

Palabras clave: *síndrome de Sjögren-Larsson, ictiosis congénita, aldehído deshidrogenasa.*

ABSTRACT

Sjögren-Larsson syndrome is characterized by congenital ichthyosis, mental retardation and spastic diplegia or quadriplegia. The primary defect in this syndrome is mutation of *ALDH3A2* gene that codes for the fatty aldehyde dehydrogenase. Deficiency of this enzyme causes an accumulation of fatty

alcohols and fatty aldehydes, leading to altered cell-membrane integrity. Skin, eyes, and the central nervous system are affected latter. The diagnosis is carried out through the quantification of the enzyme activity.

This case report describes the diagnosis of a clinical syndrome with symptoms of Sjögren-Larsson syndrome by the quantification of the enzymatic activity in a culture of fibroblasts. Also, taking into account the genealogy of the patient, the study was conducted in the parents and a brother with signs suggestive of Sjögren-Larsson syndrome.

Key words: *Sjögren-Larsson syndrome, congenital ichthyosis, fatty aldehyde dehydrogenase.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e773>

Cómo citar: García-Ortiz L, Gómez-López R, Rivera-Pedroza CI, Santillán-Hernández, Y, et al. Síndrome de Sjögren-Larsson: Reporte de caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(6):e773-e777.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren-Larsson (SSL) se considera dentro del grupo de síndromes neuroictiosicos¹ y no debe ser confundido con el síndrome de Sjögren, que es una patología distinta.² El SSL es una enfermedad rara caracterizada clínicamente por retardo mental, ictiosis congénita y diplejía o cuadriplejía espástica.³ Fue descrito por primera vez en 1957 por Karl Gustaf Torsten Sjögren y Tage K. Larsson,⁴ quienes observaron 13 casos en familias de Västerbotten (Suecia). Ha sido relacionado con la alta endogamia de esta población, en donde la prevalencia de SSL es de 10,2/100 000 habitantes, y la mundial es de 1/100 000 habitantes.^{2,5,6}

Esta enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico recesivo causado por mutaciones del gen *ALDH3A2* localizado en el locus 17p11.2, que codifica para la enzima aldehído deshidrogenasa grasa (*fatty aldehyde dehydrogenase*; FALDH, por sus siglas en inglés), de la cual se han descrito más de 70 mutaciones.⁷ La FALDH se expresa en la mayoría de las células y los tejidos. Su función es oxidar lipoalcoholes y lipoaldehídos de cadena larga (6-24 carbonos) a ácidos grasos en una reacción dependiente de NAD⁺.^{1,2} La deficiencia de esta enzima produce una acumulación de alcoholes y aldehídos grasos en los tejidos que comprometen la integridad de

- División de Medicina Genómica. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.
- Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.
- Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España.
- Servicio de Genética Médica, Coordinación de Pediatría, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.
- División de Investigación, Uromédica OSF (Office Surgical Facility), Ciudad de México.

Correspondencia:

Dr. José Gutiérrez-Salinas: quauhtlicutli@yahoo.com

Financiamiento: Trabajo apoyado por el "Programa de Investigación Científica y Tecnológica del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)", clave E015.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-3-2018

Aceptado: 26-6-2018

la membrana celular, cuyos efectos primarios pueden observarse en la piel, los ojos y el sistema nervioso central.⁸

Se presenta un caso de SSL, en el que se confirmó el diagnóstico por medio de la determinación de la actividad de la enzima FALDH. El análisis de la familia reveló un probable caso de SSL en otro de sus miembros.

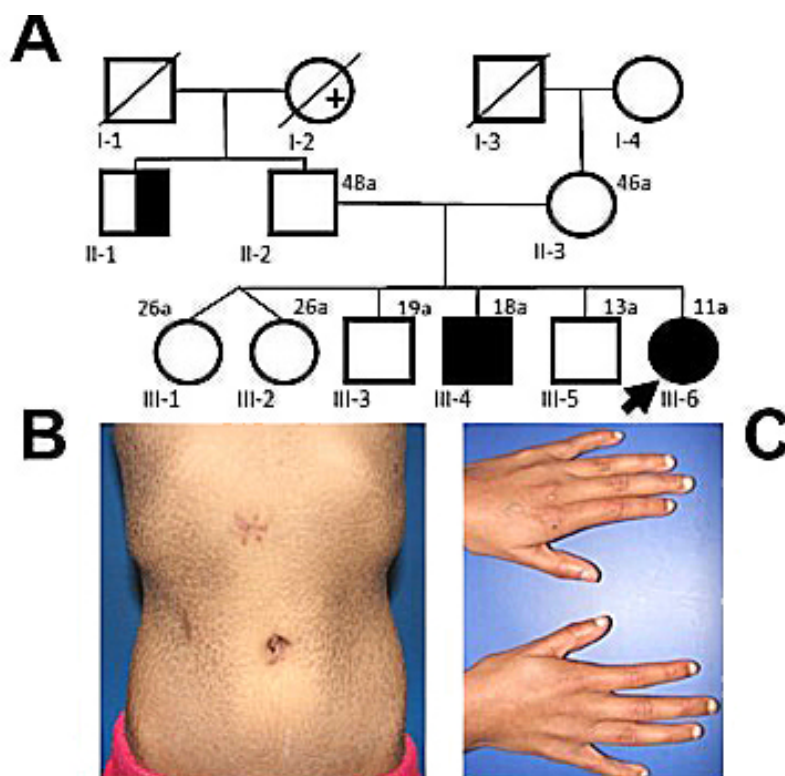
CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 11 años de edad, producto de la gesta 6; nació por parto eutócico a las 32 semanas de gestación; sin antecedentes de endogamia y/o consanguinidad; con el antecedente de anemia y colecistectomía a los diez años de edad. La genealogía mostró la existencia de un hermano de 18 años de edad con diagnóstico de ictiosis congénita y diplejía espástica, así como de un tío de la rama paterna con antecedentes de parálisis facial y

cuadriparesia espástica (Figura 1. A).

La paciente inició su padecimiento en la etapa de lactante, al presentar disminuidas las características conductuales y físicas de cada etapa del desarrollo, comparado con niños de su edad. La exploración física mostró escasa ganancia ponderal y talla baja; parálisis facial izquierda referida desde los seis años de edad; afección dérmica caracterizada por la presencia de placas ictiosicas en el tronco con sensación de prurito y presencia de hipoplasia ungueal en las manos (Figuras 1. B y 1. C); acortamiento del miembro pélvico derecho por probable necrosis femoral, y espasticidad de los miembros pélvicos. Además, se le diagnosticó retraso mental leve de acuerdo con los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV)*,⁹ hipoacusia izquierda de tipo conductivo secundario a disfunción tubaria y catarata pulverulenta bilateral.

FIGURA 1. Genealogía y signos dermatológicos de la paciente



A) Genealogía de la paciente: La flecha marca el caso índice; el cuadro y el círculo oscuros indican a los afectados con el síndrome de Sjögren-Larsson (SSL); el medio cuadro oscuro muestra a un familiar con probable SSL, y la cruz oscura, un caso de cáncer gástrico. B) Fotografía que muestra la presencia de placas ictiosicas a nivel torácico y abdominal en la paciente. C) Fotografía de las manos de la paciente, que muestran la presencia de hipoplasia ungueal bilateral

La resonancia magnética nuclear reveló la presencia de leucodistrofia con alteraciones en la sustancia blanca simétricas y hemisféricas que abarcaban de la base hasta la convexidad y que, aparentemente, tenían un patrón atigrado por interdigitarse con la sustancia gris. El estudio de velocidad de neuroconducción reportó la evidencia de polineuropatía sensitiva de predominio desmielinizante.

La actividad de la FALDH se determinó en la biopsia de piel por la técnica previamente reportada;¹⁰ se observó una actividad enzimática del 22,93 % (Figura 2. A). Se decidió realizar el estudio en el hermano enfermo y ambos padres (Figura 2. B), que reportó una actividad del 20,48 % (hermano), 92,49 % (padre) y 84,74 % (madre). No se pudo conseguir la muestra del tío. Se ha brindado asesoramiento genético a la familia de acuerdo con los criterios clínicos y bioquímicos. Actualmente, la paciente es tratada por especialidades de Dermatología, Traumatología y Ortopedia, Oftalmología,

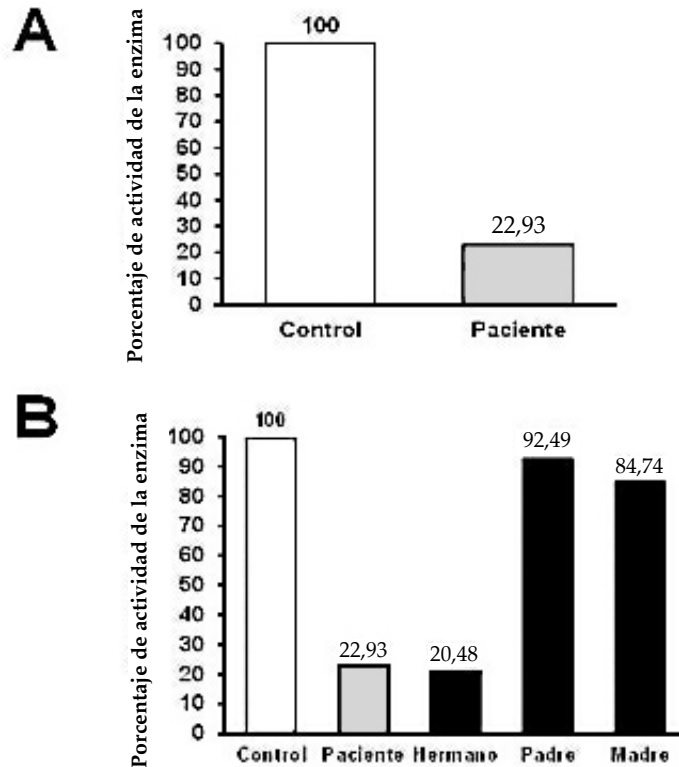
Endocrinología y Nutrición, que procuran llevar un seguimiento estrecho para prevenir o mitigar las complicaciones con el fin de mejorar el pronóstico a largo plazo.

DISCUSIÓN

En el SSL, se reconoce una tríada patognomónica que consiste en ictiosis congénita, retardo mental y diplejía o cuadriplejía espástica causada por la alteración del gen que codifica la enzima FALDH.⁷ Aunque esta enzima se expresa en la mayoría de las células y los tejidos, algunos son más susceptibles al daño que otros, como la piel y el tejido neural, cuya asociación embriológica deriva de su desarrollo común del ectodermo.^{10,11}

En el caso de la piel, la deposición de metabolitos lipídicos causa una alteración en el desarrollo de la membrana multilaminar en el estrato córneo, que provoca que la barrera epidérmica pierda agua y cause ictiosis y descamación.^{4,7} Estos desórdenes dermatológicos

FIGURA 2. Cuantificación de la actividad de la enzima FALDH



A) Actividad de la enzima aldehído deshidrogenasa grasa (FADLH) determinada en un cultivo de fibroblastos procedentes de la paciente. Los resultados se expresan como porcentajes de una muestra control y en la paciente.

B) Actividad de la enzima FADLH expresada como porcentaje, en la familia de la paciente

se encuentran presentes al nacer, lo que afecta, principalmente, la región periumbilical, el cuello y las zonas de flexión.¹² Nuestra paciente debutó en la etapa de lactante con placas ictiosicas en el torso, que se generalizaron a todo el tronco con presencia de prurito, que, por lo general, estaba ausente en otros tipos de ictiosis congénita.⁷

Se ha descrito que la carencia de FALDH puede generar un estrés oxidativo en las neuronas, en las que los radicales libres de oxígeno reaccionan con el enlace éter vinílico de los plasmalógenos y liberan aldehídos grasos, que se acumulan y reaccionan con la proteína básica de la mielina, la fosfatidiletanolamina, y otros objetivos metabólicos potenciales, por lo que se ha hipotetizado que esta podría ser la causa del daño celular en el sistema nervioso central, que se manifiesta en los cambios observados en la resonancia magnética nuclear, previamente reportados y presentes en el nuestro.¹² Otro dato importante de nuestra paciente es la presencia de espasticidad de los miembros pélvicos y parálisis facial periférica; esta última podría deberse a la desmielinización a nivel del nervio facial.

Debido a su participación en el metabolismo de leucotrieno B4 (LTB4), se ha hipotetizado que la deficiencia de FALDH produce una acumulación intrauterina de este factor proinflamatorio, secretado por fetos con SSL, el cual podría inducir el trabajo de parto como respuesta a este factor inflamatorio acumulado en el líquido amniótico y dar lugar a un nacimiento pretérmino, característico en el 71 % de la población afectada, que incluye a nuestra paciente.^{7,3}

A nivel oftalmológico, el 80 % de los pacientes con SSL presentan alteraciones en la mácula. La aparición de estas anormalidades se inicia alrededor de los tres años de vida y se piensa que es producida por un mayor metabolismo oxidativo y la alteración de la composición lipídica de las membranas celulares.⁸ En la retina de estos pacientes, se acumula lipofuscina (que es un derivado de la peroxidación de los lípidos) y LTB4, lo que causa una maculopatía concéntrica que produce una hiperfluorescencia moteada sin fuga en los vasos sanguíneos de la zona macular de la retina, los cuales se asocian con problemas de visión y fotofobia.^{1,7,8} Además, en la paciente, se encontró la presencia de catarata pulverulenta, signo que podía ser motivo de futura investigación por su probable asociación con la mutación del gen *ALDH3A2* en el cromosoma 17.¹³

Este síndrome se puede diagnosticar por la presencia de la tríada patognomónica ya descrita; sin embargo, un apoyo importante para realizar el diagnóstico es determinar la actividad de la enzima FALDH. En la paciente y en sus familiares, se llevó a cabo en un cultivo de fibroblastos y los resultados mostraron una actividad del 22,93 % en la paciente y del 20,48 % en el hermano, porcentajes que se encontraban por debajo del 25 % establecido para el diagnóstico de esta enfermedad, de acuerdo con lo reportado previamente.¹⁴ Esta disminución en la actividad de la FALDH no se observa en otros síndromes neuroictiosicos, como la enfermedad de Refsum, el síndrome de Gaucher tipo 2, el síndrome de Netherton, el síndrome Kid o el síndrome de Conradi-Hünemann-Happle, por lo que su determinación establece el diagnóstico diferencial.^{1,13,15} Además, se pretende realizar, en una próxima instancia, un análisis molecular del gen *ALDH3A2* en la paciente y en sus familiares, ya que las mutaciones podrían ser específicas de una familia en particular que puede estar o no descrita previamente.

Cabe notar que la paciente presentó datos clínicos que no han sido reportados previamente en la literatura, como la presencia de litiasis vesicular e hipoplasia ungueal, que pueden ser el reflejo de los cambios que se presentan en el metabolismo de los aldehídos y los ácidos grasos por la deficiencia de FALDH.

Dado que no existe un tratamiento curativo para el SSL, el manejo de los pacientes es, en gran medida, sintomático y encaminado a mejorar su calidad de vida, ya que suelen vivir hasta la edad adulta.

El diagnóstico oportuno del SSL permite dar al paciente afectado un manejo clínico anticipado, prevenir posibles complicaciones, lo que otorga un manejo multidisciplinario, y ofrecer un asesoramiento genético a la familia. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen al Téc. de Lab. Sergio Hernández Rodríguez su valiosa participación técnica para el desarrollo del trabajo.

REFERENCIAS

1. Pérez-Carro G, Junceda-Moreno C. Síndrome de Sjögren-Larsson con afectación macular bilateral. *Arch Soc Canar Oftalmol.* 2005; 16:119-22.
2. Morice F, Léauté-Labrèze C. Syndrome de Sjögren-Larsson. *Ann Dermatol Venerol.* 2006; 133(1):83-90.
3. Rafai MA, Boulaajaj FZ, Seito A, et al. Syndrome de Sjögren-Larsson en rapport avec une nouvelle mutation chez un enfant marocain. *Arch Pediatr.* 2008; 15(11):1648-51.

4. García Peris E, Latour Álvarez I, Pestana Eliche M, Sánchez R. Expanding the genotype of Sjögren-Larsson Syndrome: a new case due to two novel mutations. *Actas Dermosifiliogr*. 2017; 108(6):601-3.
5. Fleckman P, DiGiovanna J. Ictiosis. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, et al. *Fitzpatrick. Dermatología en medicina general*. 7.ª ed. Madrid: Panamericana; 2008. Págs.416-7.
6. Burgueño-Montañés C, García-Fernández M, Colunga-Cueva M, García-López A. Síndrome de Sjögren-Larsson: tomografía de coherencia óptica y una nueva mutación. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2014; 89(12):504-7.
7. Nagappa M, Bindu PS, Chiplunkar S, et al. Child Neurology: Sjögren-Larsson syndrome. *Neurology*. 2017; 88(1):e1-4.
8. Rizzo WB. Fatty aldehyde and fatty alcohol metabolism: Review and importance for epidermal structure and function. *Biochim Biophys Act*. 2014; 1841(3):377-89.
9. Lasa A. Deficiencia y retraso mental. En Palomo T, Jiménez-Arriero MA, (eds.). *Manual de psiquiatría*. Madrid: Ene Life Publicidad; 2009. Págs.593-614.
10. Rizzo WB, Craft DA. Sjogren-Larsson Syndrome. Deficient Activity of the Fatty Aldehyde Dehydrogenase Component of Fatty Alcohol: NAD+ Oxidoreductase in Cultured Fibroblasts. *J Clin Invest*. 1991; 88(5):1643-8.
11. Bayona Rodríguez F. Desarrollo embrionario del sistema nervioso central y órganos de los sentidos: revisión. *Univ Odontol*. 2012; 31(66):125-32.
12. Rizzo WB. Genetics and prospective therapeutic targets for Sjögren-Larsson Syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2016; 4(4):395-406.
13. Zribi H, Azzouz H, Drissi C, et al. Syndrome de Sjogren Larsson: une maladie neurocutanée rare. *Rev Neurol (Paris)*. 2014; 170(4):297-305.
14. Willemsen MA, IJ1st L, Steijlen PM, et al. Clinical, biochemical and molecular genetic characteristics of 19 patients with the Sjögren-Larsson syndrome. *Brain*. 2001; 124(Pt 7):1426-37.
15. Gordon N. Sjögren-Larsson syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49(2):152-4.