



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**SÍNDROME DE SJÖGREN LARSSON.**  
REPORTE DE CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
**P E D I A T R Í A**  
P R E S E N T A  
**CECILIA SERRANO PACHECO**

TUTOR :  
**IGNACIO MORA MAGAÑA**

CO-TUTORA:  
**MARIA DEL MAR SAEZ DE OCARIZ**



MÉXICO, D.F.

2007

Dr. Guillermo Solomón Santibáñez.  
Profesor titular del curso.

Dr. Jose N. Reynes Manzur.  
Director de enseñanza.

Dra. Mirella Vázquez Rivera  
Jefe del departamento de enseñanza de pre y posgrado.

Dr. Ignacio Mora Magaña.  
Jefe del departamento de metodología de la investigación.  
Tutor del trabajo de tesis.

Dra. Ma. del Mar Sáez Ocañiz.  
Adscrita a dermatología pediátrica  
Co-tutora del trabajo de tesis.

## **DEDICATORIA**

### **A mis PADRES *María y Miguel***

Por su ejemplo, su fe en mí y su apoyo.

Han sido mi mayor motivación y mi más grande orgullo.

### **A ti *Jorge Omar***

Gracias por tu apoyo incondicional, por apoyarme en todas mis decisiones, estar conmigo en los momentos que más te necesite.

Nada expresaría el amor, el respeto y la admiración que te profeso.

## **AGRADECIMIENTOS**

Esto fue posible primero que nadie con la ayuda de **DIOS**, gracias por otorgarme la sabiduría y la salud para lograrlo.

A mis **HERMANAS Angélica, Patricia y Amparo** por su gran apoyo.

Al **INP** por brindarme la posibilidad de formarme como pediatra.

**Dr. Ignacio Mora** por su valiosa cooperación para la realización de este trabajo.

**Dra. Maria del Mar Sáez** por su generosidad, paciencia y valiosos comentarios respecto a este trabajo.

A mis tutores de tesis agradeciendo sinceramente por su confianza y todo su apoyo, consejos y ayuda, así como sus críticas y sugerencias y que han sido todo este tiempo nutrientes que me han permitido la realización de este trabajo.

gradecer es poco por todo lo obtenido y todo lo ganado en estos tres años.

**INDICE**

Dedicatoria.....	1
Agradecimiento.....	2
Índice.....	3
Resumen.....	4
Antecedentes.....	5
Planteamiento del problema.....	24
Justificación.....	24
Objetivos.....	25
Objetivo general.....	25
Objetivos específicos.....	25
Material métodos.....	26
Tipo y diseño del estudio.....	26
Material.....	26
Población.....	26
Criterios de selección.....	27
Tamaño de la muestra.....	27
Método.....	27
Análisis estadístico.....	27
Resultados.....	28
Discusión.....	32
Conclusiones.....	35
Bibliografía.....	37
Cuadros.....	47
Gráficas.....	53
Anexos.....	54

## RESUMEN.

**Antecedentes:** El Síndrome de Sjogren Larsson es una enfermedad del metabolismo lípidico, con herencia autosómica recesiva, originada por déficit de la enzima lipoaldehído-deshidrogenasa, se caracteriza por ictiosis, retraso mental, espasticidad y signos oftalmológicos específicos y patognomónicos. Además de alteraciones como: crisis convulsivas, alteraciones ortopédicas, dentales, del lenguaje, auditivas y talla baja. La prueba definitiva para el diagnóstico es la disminución de la actividad de la aldehído-deshidrogenasa en queratinocitos cultivados (menos de 15%)

**Objetivos:** Conocer las características clínicas y patológicas del SSL en la literatura mundial y consulta externa de dermatología en el INP. Identificar el cuadro clínico y métodos diagnósticos reportados en la literatura mundial.

**Material y Métodos.** Se realizó la búsqueda por internet, en ARTEMISA, MDCONSULT, MEDLINE, OVID, con las siguientes palabras: Sjögren Larsson Syndrome, limits 0-18years, humans. Población objetivo: Pacientes con diagnóstico de SSL que hayan asistido al INP en el periodo de 1972 a 2005.

**Resultados:** 11 pacientes con diagnóstico de SSL por cuadro clínico y biopsia en archivo clínico del INP. El cuadro clínico fue ictiosis, espasticidad y retraso mental en todos los pacientes asociado a alteraciones como crisis convulsivas 72%, alteraciones oftalmológicas 63.6%, disartria 63%, ortopédicas 54%, dentales 36% y escoliosis 27.3%. El inicio de la sintomatología es a edades tempranas aunque el diagnóstico se realiza a edades más tardías. El tipo de espasticidad más frecuente fue la diplejía. La prematuridad se presentó en un 27%.

**Conclusiones:** En nuestra población el diagnóstico se realiza a edades tardías cuando la sintomatología es más florida.

A nivel molecular el déficit enzimático constitucional va a provocar un aumento de metabolitos de la oxidación de lípidos, como leucotrieno B<sub>4</sub>, lipoalcoholes (w hidroxil-LTB<sub>4</sub>) y lipoaldehídos (w aldehído-LTB<sub>4</sub>).<sup>14</sup>

Rizzo<sup>5</sup> en 1988 demostró que las cadenas largas de alcoholes grasos estaban depositadas en cultivo de fibroblastos, leucocitos y suero de pacientes con SSL. Reportó que la oxidación de alcoholes grasos de cadena larga fue deficiente en estos pacientes debido a la disfunción del complejo enzimático FAO, concretamente de FALDH. De Laurenzi y cols.,<sup>15</sup> en 1996 reportaron que las mutaciones en el gene (ALDH3A2) que codifica para la FALDH son las responsables para el desarrollo de SSL.

ALDH3A2 está mapeado en el cromosoma 17p11.2<sup>16</sup> consiste en 9 intrones y 11 exones<sup>17 - 18</sup> numerados del 1-10 con un exon adicional (exon 9') situado entre el exon 9 y 10,<sup>15</sup> resultando en una cadena de DNA de 1455bp, con peso de 31kb, la cual codifica una proteína de 485 aminoácidos.<sup>18</sup>

El defecto enzimático parece ser específico en SSL y no se ha observado en otras formas de ictiosis o enfermedades neurológicas.<sup>19</sup>

Desde la descripción original hasta el 2004 se habían reportado cerca de 200 casos de SSL en el mundo, observando mayor prevalencia en el norte de Suecia.<sup>20</sup>

En 1973 Ruiz-Maldonado y cols.,<sup>21</sup> reportaron el primer caso detectado en México, haciendo énfasis en la importancia de las lesiones cutáneas para el diagnóstico.

que la tetraplejia espástica.<sup>5</sup> La severidad de la afección del tracto piramidal es variable. La funcionalidad motora de las extremidades inferiores es más pronunciada en la etapa prepúberal y púberal, ésto probablemente causado por una combinación del aumento de la inactividad y el aumento del desequilibrio entre la fuerza muscular, peso y talla del paciente. La funcionalidad de las extremidades superiores y la inteligencia no aumentan con la edad.<sup>22</sup>

La epilepsia fue considerada por Sjögren y Larsson como una complicación rara, detectando solo un caso en una serie de 28 pacientes, reportada como gran mal, en ocasiones desencadenadas por fiebre.<sup>4</sup>

Además de las alteraciones neurológicas ya mencionadas, se reportó un caso asociado a una variante de la malformación de Dandy-Walker, demostrado por TAC de cráneo e IMR mostrando hidrocefalia comunicante, aplasia de la porción posterior del vermis, dilatación de los espacios ventriculares, asimetría de la cisterna magna y atrofia del parénquima, datos característicos de esta malformación.<sup>26</sup>

Cubo<sup>27</sup> en 2000 reportó un caso de un paciente masculino de 8 años en quien el síntoma neurológico predominante era la distonía con aperturas involuntarias de la mandíbula; probablemente secundario a alteraciones de los ganglios basales que no pueden ser demostradas en IRM o por desconexión cortico-subcortical.

#### Alteraciones asociadas:

Dentro del cuadro clínico asociado se mencionan las siguientes alteraciones ortopédicas: hipotonía troncal, cifoescoliosis, atrofia muscular distal, espasticidad y flexión de rodillas y codos. En estos pacientes la sedestación inicia a los 2 años y la deambulación a los 4 años, por lo que es importante la rehabilitación temprana e intensa para así permitir, si es necesaria, una intervención quirúrgica apropiada.<sup>28</sup>

Jagell y cols.,<sup>25</sup> en 1982 en estudio de 35 pacientes, encontraron que tenían en promedio 25 cm. menos de estatura: 11cm. por el acortamiento de las extremidades inferiores secundaria a la espasticidad y 13 a 14cm. por las contracturas de cadera, rodillas, cifosis y escoliosis.

En cuanto a alteraciones del lenguaje, estas con variadas desde disartria hasta anartria. Entre otras se mencionan la hipoacusia conductiva moderada.<sup>1, 21.</sup>

Los hallazgos neuromoencefalográficos han sido muy constantes y consisten en hidrocefalia interna "ex vacuo" y atrofia cortical.<sup>29</sup> Actualmente, con el advenimiento de los equipos que han modernizado la imagenología, está en desuso.

Inicialmente Koone y cols.,<sup>30</sup> en 1990 reportan un caso con triada clásica de ictiosis, retraso mental y espasticidad leve pero con actividad enzimática normal considerando se trataba de un nuevo síndrome neurocutáneo, probablemente asociado a una alteración relacionada con el metabolismo de los lípidos, mencionando además que se puede tratar de un caso atípico de SSL que puede no tener deficiencia enzimática.

Los pacientes con SSL se han dividido bioquímicamente en dos grupos: completos e incompletos de acuerdo con el grado de reducción de la actividad de FALDH. En los casos completos (ictiosis, retraso mental y espasticidad) la deficiencia enzimática es completa con una actividad menor al 10%; y en los casos incompletos (ictiosis y retraso mental) la deficiencia enzimática es parcial con una actividad hasta del 30%.<sup>15</sup>

Los pacientes con SSL incompletos reportados por Kawakami<sup>19</sup> en 1998 presentan ictiosis y retraso mental pero no espasticidad. Las lesiones en piel eran más pronunciadas en abdomen y región dorsal de las extremidades.

En 1996 Nigro y cols.,<sup>11</sup> reportaron una familia de cuatro hermanos donde tres de ellos presentaban disminución de la actividad enzimática pero que no cumplían la triada clásica de ictiosis, retraso mental y espasticidad; por lo que sugirieron que la deficiencia enzimática debe ser considerada como parte del

síndrome y que puede probable pero no absolutamente estar presente la triada clásica antes mencionada.

Se han reportado hasta el momento tres casos con características típicas asociadas a alteraciones de nervios periféricos.<sup>3, 31</sup> El primero asociado además a bisalbuminemia donde la madre del paciente también la presentaba.<sup>3</sup>

Existe también el reporte de un caso con la triada clásica característica aunque la biopsia de piel diagnóstico una ictiosis vulgar asociada a neuroblastoma, siendo éste la causa de muerte.<sup>32</sup>

#### Alteraciones oftalmológicas:

Se ha reportado disminución de la agudeza visual probablemente secundarias a las alteraciones de la córnea y retina. Puede haber blefaritis, conjuntivitis, hiperemia conjuntival probablemente por la ictiosis que afecta a los párpados.<sup>21</sup> Se ha reportado por varios autores hipertelorismo.<sup>1, 21</sup>

Jagell y cols.,<sup>33</sup> en 1980 reportaron en una serie de 15 pacientes que la característica ocular más notable fue una maculopatía concéntrica formada por puntos o manchas bilaterales blanco-amarillentas birrefringentes dispuestas en forma confluyente en la retina, las cuales se detectan después del año de edad; esto siendo similar a otros reportes.<sup>1, 5, 21, 33, 34</sup> Las lesiones son producidas por la degeneración focal de la microglia que provoca alteración central de la visión y la apariencia de ambliopía.<sup>32</sup> No existe relación entre la cantidad de lesiones en la retina y la severidad de la espasticidad, el retraso psicomotor, la ictiosis y la edad;<sup>33</sup> aunque recientemente se ha demostrado que el número de lesiones en la retina parece aumentar ligeramente con la edad, y se ha relacionado con la disminución de la agudeza visual.<sup>35, 36</sup>

Jagell y cols.,<sup>33</sup> encontraron el puntilleo característico en el 100% de sus pacientes, siendo 30 los examinados. Se asume que las discrepancias en la

literatura tienen su origen en dos importantes dificultades clínicas. La primera es el hecho que la mayoría de los pacientes que han sido reportados fueron diagnosticados en campos clínicos sin la oportunidad de confirmar la deficiencia enzimática, aumentando la posibilidad de que tengan alguna patología diferente a SSL. La segunda es el hecho de que el puntillado puede ser difícil de reconocer, especialmente en los niños fotofóbicos, o si el investigador no sospecha la lesión oftalmológica.

Se piensa que este depósito en las capas más profundas de la retina, se va haciendo progresivamente durante la infancia. Se ha encontrado además un aumento del puntillado conforme la edad, no existiendo relación entre el número de lesiones y la severidad de las manifestaciones dermatológicas y neurológicas. Estos depósitos pueden alterar la anatomía y función de los fotorreceptores.<sup>33</sup>

Los hallazgos histopatológicos incluyen una marcada reducción en el número de axones en la retina y el nervio óptico y ausencia de mielina en el nervio óptico. Se han encontrado en la retina gránulos de lipofuscina, melanilipofuscina y un pequeño número de gránulos de melanina.<sup>33</sup>

A nivel molecular el déficit enzimático provoca un aumento de metabolitos de la oxidación de lípidos, como leucotrieno B<sub>4</sub>, lipoalcoholes (w hidroxil-LTB<sub>4</sub>) y lipoaldehídos (w aldehído-LTB<sub>4</sub>) dando lugar a la formación de lipofuscina. Dado el mayor metabolismo oxidativo y composición lipídica de la mácula, este pigmento se acumulará junto al LTB<sub>4</sub> en esta zona de la retina respetando la periferia de la misma.<sup>14, 33</sup>

#### Características dermatoglíficas:

Se ha mencionado que los padres y hermanos de los pacientes con el síndrome presentan peculiaridades dermatoglíficas.<sup>1</sup> Ruiz M y cols.,<sup>21</sup> analizaron a un mayor número de individuos sugiriendo que por el momento a pesar de que los pacientes afectados en ocasiones presentan anomalías

dermatoglíficas, éstas no han sido constantes y no pueden ser determinantes para el diagnóstico o para la detección de heterocigotos.<sup>37</sup>

Rizzo<sup>5</sup> en 1993 realizó un sistema de clasificación del cuadro clínico donde menciona características menores y mayores. Cuadro N° 1.

## PRÉTERMINO Y SSL.

En estudio realizado en 25 pacientes se encontraron 13 con prematuridad lo que correspondía a un 52%, proporción significativamente más alta que en la población general.<sup>33</sup>

Willensem y cols.,<sup>38</sup> encontraron asociación entre prematuridad y el SSL. Por lo que esta patología se debe considerar en todo neonato con ictiosis congénita, especialmente en niños prematuros. La edad gestacional promedio en su estudio fue de 35.3 SEM (DS 2.4 sem).

En el estudio de 160 embarazadas, Jagell y cols.,<sup>25</sup> reportaron 7 casos de abortos espontáneos. La edad promedio de las madres de pacientes con SSL en una cohorte de 41 familias fue en promedio de 30.4 años (rango de 20-43 años).<sup>8</sup>

## DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.

Histológicamente se presenta una hiperqueratosis compacta, hipergranulosis, acantosis moderada y orificios foliculares dilatados por la queratina,<sup>21</sup> aunque se ha reportado solo hiperqueratosis sin acantosis ni hipergranulosis.<sup>19</sup> Aumento en el grosor del estrato córneo, discreto aumento del estrato granuloso y estrato espinoso con acantosis y engrosamiento; como una regla los pacientes con SSL tienen tres capas comparadas con dos en la mayoría de los controles.<sup>22</sup>

La superficie de la piel con ictiosis fue estudiada usando réplicas.<sup>23, 39</sup> Las réplicas demostraron papilomatosis lo cual no es fácilmente visible en las biopsias ni en los primeros días de vida pero aparece gradualmente en el primer año de vida.<sup>22</sup> Se observan surcos longitudinales característicos en los recién nacidos, en los primeros años de vida aparecen surcos longitudinales y transversales profundos, posteriormente llegan a ser más marcados, usualmente con predominio de los transversales. La papilomatosis ocurre solo entre los surcos; en adolescentes y adultos llega a ser más pronunciada.<sup>22</sup>

En los casos de SSL incompleto se reporta en la biopsia de epidermis de áreas afectadas hiperqueratosis y áreas con hipo o agranulosis o ausente, características que no se habían reportado anteriormente.<sup>19</sup>

La síntesis de DNA de las células de la epidermis está aumentada así como la producción de queratina 3 veces más que los sujetos controles.<sup>23</sup>

#### DIAGNÓSTICO ENZIMÁTICO (MUTACIONES).

Carney y cols.,<sup>40</sup> en 2004, reportan 7 nuevas mutaciones en el gene ALDH3A2 junto con lo anteriormente descrito hasta el 2005 suman 72 mutaciones,<sup>41</sup> por lo que no se ha logrado desarrollar un método de escrutinio sencillo para el diagnóstico de SSL.

Cuadro N° 2. Características de las mutaciones en el gene ALDH3A2.<sup>41</sup>

#### DIAGNÓSTICO RADIOGRÁFICO.

Scalais y cols.,<sup>42</sup> reportaron a dos hermanos con características clínicas típicas del síndrome pero con actividad enzimática normal; al cuadro se asociaban las siguientes alteraciones óseas: displasia vertebral y ensanchamiento de las metáfisis.

Ozonoff <sup>43</sup> en 1973 reporta el caso de un paciente de sexo femenino con las siguientes alteraciones radiográficas óseas: las epífisis son pequeñas con moderada irregularidad en la osificación que da un aspecto moteado. Los centros de osificación epifisiaria son discretamente irregulares observándose mejor en las cabezas femorales y en las rodillas. Las anomalías metafisiarias consisten en la desorganización de la producción del hueso en grado moderado tomando la forma de un patrón trabecular irregular, observándose en fémur y parte distal de tibia. Las epífisis del húmero son pequeñas e inmaduras. Las manos y pies muestran aparentes centros de osificación accesorios (pseudoepífisis) en las bases de los metatarsianos laterales y en el primer metatarsiano distal. La distribución simétrica de la pseudoepífisis se observó además en las falanges proximales de ambas manos y pies. La parte distal de la columna demostró aumento en la distancia interpedicular, estando el resto sin alteraciones. La pelvis fue relativamente normal, con excepción de la sínfisis del pubis con aumento de la distancia entre ambas ramas del pubis. Osificación deficiente en la sincondrosis isquiopúbica. La desigualdad de las alteraciones radiológicas, discrepancias fenotípicas, y la falta de estudios metabólicos no permitieron asegurar se tratara de un caso común de SSL.

Otros cambios óseos referidos: hipertelorismo, ensanchamiento de la sínfisis del pubis, hipoplasia de las cabezas femorales, metacarpianos cortos y retardo en la maduración ósea. <sup>43</sup>.

Se han reportado otras características como: *pectum carinatum*, cifoescoliosis severa y pelvis corta. <sup>43</sup>

#### DIAGNÓSTICO POR TAC.

Los primeros estudios realizados por Probst y cols.,<sup>44</sup> en 5 pacientes, no revelan anomalías en la sustancia blanca por TAC. Posteriormente Gomi y cols.,<sup>45</sup> reportaron una familia de 6 afectados, donde observan hipodensidad

en sustancia blanca con predominio en lóbulos frontales con mayor severidad en pacientes neurológicamente más afectados. Esta discrepancia de hallazgos probablemente se deba a la utilización de equipos de tomografía con mejor sensibilidad en la actualidad.

## DIAGNÓSTICO POR IRM

Se ha descrito:

Desmielinización en la sustancia blanca periventricular y centro semioval.<sup>46</sup>

Zonas hiperintensas de la sustancia blanca, siendo más prominente en el centro semioval, región frontal subcortical y tálamo posterolateral.<sup>46</sup>

La sustancia blanca hemisférica muestra pérdida de la mielina. En las zonas de pérdida de la misma hay astrocitosis. La pérdida de mielina también se observa en el tracto piramidal y tractos descendentes que incluyen corticoespinal lateral y vestibuloespinal. También se ha reportado degeneración y pérdida de neuronas en la corteza, ganglios basales, el putamen y sustancia negra, asimismo pérdida de la densidad de la sustancia blanca periventricular siendo prominente en los lóbulos frontales y centro semioval.<sup>46</sup>

Di Rocco y cols<sup>47</sup> manifestaron que las alteraciones en la sustancia blanca deben ser consideradas como parte de las características clínicas de este síndrome y que el SSL debe ser incluido en el diagnóstico diferencial en recién nacidos con errores del metabolismo asociados con alteraciones en la sustancia blanca.

## DIAGNÓSTICO POR IRM y H-MRS (RESONANCIA MAGNÉTICA POR ESPECTROSCOPIA)

Kaminaga y cols.,<sup>48</sup> realizaron en pacientes con SSL heterocigotos con actividad de la FAO disminuida H-MRS detectando una acumulación anormal de alcoholes grasos y lípidos, lo cual es esperado por el aumento de éstos secundario a la disminución de la actividad de la FAO, lo que sugiere ser una poderosa herramienta para el tamizaje de pacientes heterocigotos con SSL.

Willemsen y cols.,<sup>20</sup> en 2004 realizando IRM y RM por espectroscopia en pacientes con SSL encontraron anomalías confinadas a la sustancia blanca y tractos corticoespinales. Éstas consisten en la acumulación de sustratos de lípidos, retraso en la mielinización, gliosis periventricular y déficit de mielina permanente. Las anomalías morfológicas y bioquímicas aparecen en los primeros años de vida y son similares en todos los pacientes aunque la severidad varía. Se demostró que no existía correlación entre la gravedad de las lesiones cerebrales y la edad del paciente o la gravedad de las anomalías neurológicas.<sup>20</sup> El pico de lípidos en 1.3ppm en la resonancia magnética por espectroscopia de la sustancia blanca es característica de estos pacientes, lo cual parece corresponder a la acumulación de alcoholes grasos o sus metabolitos, por lo que puede ofrecer un parámetro cuantitativo para monitorizar los efectos de las intervenciones terapéuticas.<sup>6, 19, 49.</sup>

Se ha demostrado por H-IRM que la acumulación de lípidos en la sustancia blanca va disminuyendo en intensidad a mayor edad, lo que puede indicar una disminución de la actividad de la enfermedad.<sup>35.</sup>

## DIAGNÓSTICO METABÓLICO.

Los primeros estudios realizados fueron por Ionasescu y cols.,<sup>50</sup> en 1973 quienes reportaron una forma alterna del síndrome ya que no presentaba daño neurológico detectando un aumento en la excreción urinaria de serina, glicina,

lisina e histidina; niveles de glicina elevados en plasma, eritrocitos, LCR y orina, además de niveles elevados de serina, valina, isoleucina, leucina, lisina y etanol en LCR.

Existen sin embargo estudios posteriores donde no se encontraron por cromatografía alteraciones en los aminoácidos, ácidos orgánicos o metabolitos de los carbohidratos en la orina de pacientes con SSL.<sup>51</sup>

Rizzo y cols.,<sup>13</sup> en 1989 demostraron la deficiencia enzimática de FAO en cultivo de fibroblastos y leucocitos de sangre periférica en pacientes homocigotos con SSL, siendo que en heterocigotos la deficiencia solo es parcial y sugieren que la acumulación de alcoholes grasos (hexadecanol y octadecanol elevados en plasma) o sus metabolitos, pueden ser importantes en la patogénesis de la enfermedad.

Hernell y cols.,<sup>52</sup> en 1982 demostraron que pacientes con esta enfermedad tenían reducción de ácidos grasos poliinsaturados, principalmente de la delta-6 desaturación del ácido linoléico y por lo tanto de sus metabolitos; indicando que se trata de un defecto en el metabolismo de las cadenas largas de ácidos grasos.

Los valores normales de FAO en cultivo de fibroblastos están reportados de 75+/- 13 pmol/min/mg de proteína y la aldehído graso deshidrogenasa componente de la FAO es de 8540+/-1158 pmol/min/mg de proteína.<sup>53</sup>

Rizzo<sup>53</sup> detecta que los pacientes con SSL tienen en plasma niveles elevados de alcoholes grasos en su forma libre, siendo los más frecuentes el hexadecanol elevándose 9 veces más que en los pacientes normales y el octadecanol elevado 22 veces, por lo que se consideró que esta medición puede ser un marcador sensible para la deficiencia enzimática de esta patología, aunque este método diagnóstico no se usa por la dificultad en la técnica y la falta de especificidad.

Las concentraciones urinarias de LTB<sub>4</sub> y 20-OH-LTB<sub>4</sub> (omega-hidroxi-leucotrieno) se encontraron elevadas en comparación con sujetos sanos que

no los tuvieron, mientras que la concentración de 20-COOH-LTB<sub>4</sub> (omega-carboxi-leucotrieno) estuvo ausente en ambos, esto por la vía metabólica bloqueada donde interviene la enzima FALDH.<sup>12, 54.</sup>

El análisis de estos metabolitos ofrece un nuevo método diagnóstico no invasivo en estos pacientes.<sup>54</sup>

En biopsias de yeyuno realizadas por Judge y cols.,<sup>55</sup> se demuestra también la depleción de la actividad enzimática de la alcohol deshidrogenasa, lo que confirma el daño generalizado en la enfermedad.

Yasaka y cols.,<sup>56</sup> en 1992 demostraron actividad enzimática de la hexanol deshidrogenasa en la epidermis de un paciente con características clínicas típicas, contrario a lo mencionado por Judge y cols.,<sup>55</sup> en 1990 donde encontraron deficiencia de dicha enzima, por lo que se sugiere heterogeneidad del síndrome.

#### DIAGNÓSTICO PRENATAL.

Kousseff y cols.,<sup>57</sup> en 1982, realizaron diagnóstico prenatal de SSL en un embarazo de 23 SEG con fetoscopia y biopsia de piel con la evidencia por microscopia electrónica de alteraciones similares a la ictiosis lamelar. Normalmente los queratinosomas están presentes en las células del estrato espinoso y del granuloso, pero no del córneo. La presencia anormal de estas estructuras puede ser reflejo de los rápidos cambios de los queratinocitos epidérmicos. El aumento en el número de mitocondrias y actividad del aparato de Golgi refleja lo antes mencionado.

Desde 1974 la fetoscopia bajo anestesia local se ha utilizado como diagnóstico prenatal, pero incluso en manos expertas el riesgo de pérdida fetal es de 4 a 5% y la presencia de parto prematuro del 10%.<sup>57.</sup>

Rizzo y cols.,<sup>58</sup> en 1994 demuestran que el diagnóstico prenatal se puede realizar en el primero y segundo trimestre de embarazo por medio de la

medición de la actividad enzimática de FAO y FALDH en cultivo de células de vellosidades coriónicas o amniocentesis.

Avances genéticos recientes han permitido el diagnóstico prenatal analizando y detectando la mutación con DNA extraído del cultivo de células de las vellosidades coriónicas.<sup>59</sup>

En 1997 se realizó el primer diagnóstico prenatal mediante el análisis de la mutación por medio de la extracción de DNA de las vellosidades coriónicas del feto con amplificación por PCR (reacción de cadena en polimerasa), donde se observó que el producto era homocigoto para la mutación<sup>59</sup>.

#### DIAGNÓSTICO POSTMORTEM.

Los primeros hallazgos neuropatológicos de cerebro fueron: desmielinización de la sustancia blanca de tractos corticoespinales y vestibuloespinal; degeneración y pérdida de neuronas de la corteza y ganglios basales; y pérdida de células de Purkinje y áreas de atrofia cerebelar.<sup>60</sup>

En autopsia realizada en un paciente con SSL se observó acumulo de sustancias lipoideas teñidas débilmente con ácido periódico de schiff (PAS) en 1) la región subependimaria, capa glial perivascular, espacios perivasculares y sustancia blanca de cerebro y tronco encefálico; 2) proliferación de macrófagos perivasculares que contienen pigmento similar a la lipofucsina alrededor de la adventicia de vasos pequeños; 3) distribución densa circular o elipsoidal de cuerpos pequeños teñidos fuertemente con PAS en región subependimaria, capa glial perivascular y en la sustancia blanca; de cerebro y tallo encefálico; 4) se observaron cuerpos esferoideos en el cuerpo geniculado lateral, núcleo pontino, núcleo de la oliva inferior, núcleo folicular posterior, núcleo dentado, formación reticular y periventricular de cuarto ventrículo y menos frecuentemente en la sustancia blanca de cerebro y tronco encefálico, datos que sugieren que algunos cambios degenerativos pueden ocurrir en los axones, y 5) reducción de mielina en las fibras de los nervios en la sustancia

blanca de cerebro, cerebelo, tractos corticoespinales y vestibuloespinales. La citoarquitectura de las seis capas neuronales se encontró preservada en la neocorteza cerebral, excepto en la ínsula donde las neuronas piramidales fueron ordenadas al azar. Las sustancias teñidas con PAS podrían corresponder a lipoalcoholes o sus metabolitos y productos degradados de los lípidos. Se sugiere que las sustancias lipóideas pueden acumularse en regiones específicas del cerebro y que las neuronas y astrocitos pueden ser primariamente afectadas en SSL.<sup>61, 62.</sup>

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Las neuroictiosis pueden ser clasificadas en tres grupos: 1) las neuroictiosis espásticas, o sea, el SSL. 2) las neuroictiosis hipogonadales no espásticas, ósea el Síndrome de Rud, y 3) las neuroictiosis sin espasticidad ni hipogonadismo entre las que provisionalmente se incluye una serie de neuroictiosis mal conocidas.<sup>20</sup>

El Síndrome de Rud, descrito en 1927 en Escandinavia se caracteriza por ictiosis, hipogonadismo, retraso mental, epilepsia, retinitis pigmentosa, anemia macrocítica, polineuritis, alopecia y displasias óseas que difiere del SSL en que se hereda en forma autosómica dominante y no incluye paraparesias.<sup>2, 44.</sup>

El síndrome de Refsum es una alteración ictiosiforme que consiste en la incapacidad para convertir el ácido fitánico exógeno a alfa-hidroxi - ácido fitánico. Se presenta clínicamente con ictiosis, ataxia cerebelar, retinitis pigmentosa atípica y paresia progresiva de las extremidades, heredándose de forma autosómica recesiva. El diagnóstico se realiza con aumento de las proteínas en LCR y evidencia de ácido 3,7,11,15-tetrametilhexadecanoico en suero y con niveles séricos elevados de ácido fitánico.<sup>2, 44.</sup>

Otros diagnósticos diferenciales incluyen: la lipidosis sistémica con hepatoesplenomegalia y miopatía, enfermedad de miel de maple, deficiencia de

esteroide sulfatasa, adrenoleucodistrofia y polineuropatías que han sido reportadas incidentalmente en SSL atípico.<sup>63</sup>

## TRATAMIENTO.

El tratamiento es principalmente paliativo, ningún tratamiento ha demostrado revertir las manifestaciones dermatológicas y neurológicas de la enfermedad.

El manejo con adecuada hidratación, emolientes tópicos, retinoides, queratolíticos como el propilen-glicol en forma de crema al 40-60% han sido el soporte del tratamiento dermatológico. Los retinoides sistémicos a 0.5-1mg/kgd como el etretinato y acitretina han sido exitosamente usados en pacientes con alteraciones de queratinización severa, pero requieren de monitorización por los efectos adversos cuando se usan por periodos prolongados.<sup>34</sup> La eficacia de la dieta baja en grasas, suplementada con ácidos grasos de cadena media ha sido inconsistente.<sup>64</sup>

El etretinato (Tigason®) se ha usado para la ictiosis con buenos resultados a 1mg/kg/d en las primeras 2 semanas, posteriormente a 0.5mg/kg/d hasta llegar a la dosis adecuada. Al inicio del tratamiento se muestra discreto aumento del prurito desapareciendo al disminuir la dosis. No se han encontrado otros efectos adversos hasta el momento, pero se tendrá que estudiar el posible efecto sobre los lípidos en sangre.<sup>65</sup>

Estudios recientes indican que los pacientes pueden beneficiarse de la terapia con Zileuton, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa que bloquea la síntesis de LTB<sub>4</sub>. Parece ser prometedor con respecto al alivio del prurito, aunque faltan estudios que demuestren su eficacia y seguridad en niños.<sup>64</sup> En un paciente manejado con Zileuton durante 5 semanas se encontró notable mejoría en la severidad del prurito y cambios favorables en la conducta del paciente. La intensidad de las lesiones en RM características de estos pacientes mejoraron con el uso de Zileuton pero al suspender el tratamiento incrementaban nuevamente.<sup>14</sup> En un estudio realizado en 5 pacientes se manejó Zileuton por 3 meses con dosis de

600mg tres veces al día durante mes y medio y 600mg cuatro veces al día por otro mes y medio, mostrando notable mejoría del prurito en la primera semana; se realizó control de concentraciones urinarias de leucotrienos y sus metabolitos con una disminución de éstos. Se observó disminución en la intensidad de lesiones en IRM solo en 2 pacientes.<sup>6</sup>

El calcipotriol tópico disminuye la producción de los queratinocitos, se ha usado en piel para la ictiosis no excediendo 100gr por semana por el riesgo de hipercalcemia, mostrando notable mejoría a las dos semanas de uso con disminución progresiva de las lesiones escamosas y no aparecen recaídas al finalizar su aplicación; se ha llegado a utilizar hasta por 12 semanas. También se ha utilizado con buenos resultados en ictiosis congénitas, ictiosis lamelar e ictiosis ligada al X.<sup>34</sup>

En el manejo ortopédico se incluyen muletas, elongación de tendón calcáneo, aductores, de columna vertebral y del tendón de Aquiles, inmovilizadores de yeso y la manipulación bajo anestesia; observándose una recuperación de la cirugía en los primeros 9 meses y una notable mejoría de la movilización y deambulación de los pacientes.<sup>28</sup>

#### TERAPIA DIETÉTICA.

En los primeros estudios realizados con dieta rica en ácidos grasos de cadena media y dieta baja en grasas se asoció con reducción de la sintomatología clínica, tanto dermatológica como neurológica en varios pacientes.<sup>66, 67.</sup>

Maaswinkel-Mooij y cols.,<sup>68</sup> en 1994 manejaron a cinco niños con SSL con dieta baja en grasas (15-20% del total de las calorías) suplementada con ácidos grasos de cadena media ("Efamol" el cual contiene altas concentraciones de ácido linoléico; inicialmente a 3 gr/kg/d por 4 meses posteriormente a 5gr/kg/d); no observando cambios en los niveles de octadecanol, sin mejoría en las lesiones de la piel ni de la sintomatología neurológica, incluso iniciada a edades tempranas.

Posteriormente Taube B y cols.,<sup>7</sup> en 1999 considerando que el defecto bioquímico consiste principalmente en el aumento en la producción de alcoholes grasos asociado con deficiencia de ácidos grasos, se propuso lo siguiente: primero disminuir la producción de alcoholes grasos reduciendo de la dieta en un 30% las calorías; segundo corregir la deficiencia de desaturasas, suplementándolas en la dieta con ácidos grasos como ácido linoléico y linolénico, administrando Milupa® (Milupa, Germany), leche (ácido docosahexaenoico 0.3% y ácido araquidónico 0.4%), observando que tiene buenos resultados cuando se inicia a edades tempranas.<sup>7</sup>

#### MORTALIDAD.

El pronóstico o severidad puede variar de paciente a paciente probablemente por la heterogenicidad del SSL.

Durante una cohorte de 58 pacientes entre 15 y 26 años de edad, 23 de ellos fallecieron, siendo 8 del sexo masculino y 15 del sexo femenino, la causa de muerte en la mayoría fueron enfermedades respiratorias (tuberculosis pulmonar, influenza, neumonía), angina estreptococcica, alteraciones cardiacas, carcinoma de estómago y diabetes Mellitus),<sup>8</sup>

Existe el reporte de un caso, donde la causa de muerte fue por neuroblastoma asociado.<sup>31.</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La magnitud, frecuencia y distribución de la enfermedad no se ha logrado definir adecuadamente, por falta de estudios o protocolos de atención clínica o de tamizaje en la población, sin embargo se refiere en la literatura una prevalencia en todo el mundo igual o menor de 0.4 por cada 100 000.<sup>12</sup>

## **JUSTIFICACIÓN Y USO DE LOS RESULTADOS.**

El Instituto Nacional de Pediatría busca en su misión, realizar investigación con rigor metodológico para poder dar una atención médica del más alto nivel de calidad. Al ser el Instituto Nacional de Pediatría un centro de referencia de cuarto nivel de atención, tienen la necesidad de contar con el conocimiento acerca de los padecimientos que tiene poca incidencia en el país. Por ello mismo es necesario describir el perfil clínico de la enfermedad para poder brindar una atención íntegra y de calidad a los pacientes con este padecimiento.

La finalidad que persigue el describir el perfil clínico de los pacientes con SSL es dar a conocer al médico las características físicas, diagnóstico, tratamientos y estudios de seguimiento de los pacientes, así como de las alteraciones en otros órganos que se asocian.

Los resultados de este proyecto se divulgarán en revistas de impacto y circulación internacional, congresos internacionales y también serán útiles para la graduación de una residente de pediatría médica.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer las características clínicas y patológicas del Síndrome de Sjögren Larsson en la literatura mundial y en la consulta externa de dermatología en el INP.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Identificar el cuadro clínico y métodos diagnósticos reportados en la literatura mundial para el SSL.

Determinar la frecuencia, del SSL en el INP.

Determinar el cuadro clínico del SSL en el INP.

Describir los métodos diagnósticos utilizados en el SSL en el INP.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo y diseño de estudio**

Este es un estudio descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo y retrolectivo.

Ver cuadro N° 3.

### **Para la revisión de la literatura:**

Se realizó la búsqueda por internet, en los buscadores ARTEMISA, MDCONSULT, MEDLINE, OVID, por medio de las siguientes palabras claves: Síndrome de Sjögren Larsson, niños. (Sjogren Larsson Syndrome, limits 0-18years, humans). La búsqueda se realizó desde 1956 al 2006. Se realizó el día 08-08-06, a las 11:25 hrs.

### **Criterios para la valoración de los estudios:**

#### **Tipos de estudios.**

Se incluyeron todos los diseños de estudios identificados que incluían a los pacientes con SSL.

#### **Características de los estudios incluidos:**

Se incluyeron artículos con información clínica, métodos diagnósticos, tratamiento de SSL.

Se excluyeron los artículos donde el contenido difería de algún caso clínico de SSL, es decir que el SSL era considerado como diagnóstico diferencial.

#### **Población objetivo**

Niños y niñas con diagnóstico de SSL.

#### **Población elegible**

Que hayan asistido a la consulta externa de dermatología en el periodo comprendido de 1972 a 2005.

## Criterios de selección para los pacientes

### Criterios de inclusión

Niños y niñas

Con diagnóstico de Síndrome de Sjögren Larsson

### Criterios exclusión

Con expediente clínico incompleto.

### Tamaño de la muestra

Se omite el cálculo de tamaño de muestra en virtud de que se analizaron el total de los pacientes identificados en el INP.

### Análisis estadístico.

Se realizó para las variables sociodemográficas, medidas de resumen y tendencia central, tasas y proporciones.

### Definiciones operacionales y formato de recolección de datos.

Se describen las variables de interés, definiciones conceptuales y operacionales, de las variables seleccionadas para la realización de este estudio. ANEXO N° 1.

## RESULTADOS

En nuestra serie de casos hubo 7 pacientes del sexo masculino y 4 del femenino.

En la grafica N° 1, podemos observar que los pacientes del sexo femenino son diagnosticados a más temprana edad.

El promedio de edad de inicio de sintomatología, en este caso de la ictiosis, fue de 1 mes de edad, aunque el diagnóstico de SSL se realizó en edades más tardías ( $50 \pm 27$  meses), siendo el más tardío detectado a los 180 meses y el más temprano al mes de edad. Cuadro N° 4.

En el cuadro N° 5, se puede observar que no hay predominio en área de procedencia. Dos de los casos eran extranjeros (España). No encontramos predominio en alguna entidad, solo tres casos en Michoacán.

Considerando que se trata de una patología heredada en forma autosómica recesiva se esperaría fuera más alta la frecuencia de consanguinidad de los padres, presentándose solo en 27%. El grado de consanguinidad fue primos hermanos.

Seis de los casos tienen hermanos afectados, sin tener padres o familiares afectados, por lo que podemos confirmar la forma de herencia autosómica recesiva en esta patología.

Solo hay un caso donde se tiene como antecedente que la madre presentó amenaza de aborto, misma que había presentado un aborto anteriormente, aunque no se asoció a prematuridad. La prematuridad se presentó en 27% de nuestros casos.

Alteraciones durante la gestación, como amenaza de aborto, aborto y prematuridad son frecuentes, pero en este caso no se asoció a otras afecciones propias del síndrome. Pudimos observar que los pacientes que no tienen alteraciones asociadas al síndrome no presentaron alteraciones durante la gestación y que 57% de los que sí tuvieron alteraciones asociadas tienen como antecedente alteraciones durante la gestación.

El promedio de semanas de edad gestacional fue de  $39 \pm 2.098$ , mediana de 40 semanas (mínimo 36, máximo 41 semanas).

La triada clásica de ictiosis, retraso mental y espasticidad se presentó en el 100% de los pacientes. El prurito ocasionado por la ictiosis se reportó solo en 18% de los expedientes.

La disartria se presentó en un 63% de los pacientes. El tipo de espasticidad que predominó es la diplegia en un 63%. El resto presentó tetraplegia.

El 83% de los pacientes que presentaron alteraciones ortopédicas estaba asociado a diplegia y solo el 17% a tetraplegia. El análisis estadístico se hizo con prueba exacta de Fisher ( $p=0.242$ ) siendo ésta no significativa.

De los pacientes que presentaron diplegia 57% se asoció a disartria y de los que presentaron tetraplegia en 75%. No se mostró significancia estadística.

Las crisis convulsivas se presentaron en 72%. Las alteraciones ortopédicas en 54%, dentales 36% y la escoliosis en 27.3%.

En el sexo masculino predominaron las alteraciones asociadas en 85.7%. El análisis estadístico se hizo con una prueba exacta de Fisher (P) de 0.088 siendo éste no significativo, pero parece que puede haber una tendencia a la asociación

Considerando que la disartria pueda ser secundaria a alteraciones dentales, encontramos que 75% de los pacientes con alteraciones dentales presenta disartria. Se realizó análisis estadístico con prueba exacta de Fisher que no mostró significancia estadística.

La talla en la percentila 3 se presenta en 36% aunado a 9.1% por debajo de la percentila 3, que suma 45.1% de talla baja.

El perímetro cefálico en percentila 3 se presenta en un 18.2% aunado a un 36.4% por debajo de la percentila debajo de la 3, suma 54.6% con perímetro cefálico bajo. Cinco de los pacientes con talla baja presentaron además microcefalia. No hubo asociación significativa.

El 100% de los sujetos con alteraciones ortopédicas presentó talla baja. No fue significativo estadísticamente y de los pacientes que presentaban escoliosis, el 100% presentó también talla baja. El análisis estadístico tampoco mostró significancia.

De los pacientes que tenían como antecedente consanguinidad de los padres, un 63% se asoció a alteraciones asociadas. El análisis estadístico por prueba exacta de Fisher no fue significativo.

De los casos con crisis convulsivas, el 75% presentó disartria. Tampoco en este caso hubo significancia estadística.

Nuestros pacientes, presentaron también otras alteraciones ortopédicas variadas, como: Marcha sobre la punta de los pies, pie equino varo, uni o bilateral, pie valgo y marcha en tijera. En todos los casos, fueron presentaciones aisladas.

También se observaron alteraciones en los ojos: Astigmatismo, Conjuntivitis, Endotropía, Nistagmus, Epicanto interno. En 5 casos no se presentó alteración ocular alguna.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de SSL en el INP en el periodo comprendido de 1980 a 2005 es de 3.3 x 100.000 pacientes.<sup>86.</sup>

En la literatura se menciona la triada clásica característica que incluye ictiosis, retraso mental y espasticidad,<sup>1, 5, 21</sup> la cual se reporta en nuestra serie de pacientes.

La presencia de prurito en SSL es un síntoma adicional importante ya que rara vez éste acompaña a otros tipos de ictiosis<sup>23</sup> sólo se reportó en 2 expedientes clínicos. El tipo de estudio que se realizó, es un estudio retrospectivo, es decir, basado en la consulta de fuentes secundarias de la información: expedientes clínicos. El sesgo más importante al que nos enfrentamos, es el sesgo de información, o sea dependemos para nuestros resultados y conclusiones de la información consignada en el documento clínico. En este estudio solamente 18% de los expedientes tenía registrado el prurito. Desconocemos si este síntoma fue interrogado o no.

Con relación al sexo, no se ha reportado que predomine en alguno.<sup>4</sup>

En nuestra serie observamos en las mujeres sólo escasas alteraciones asociadas. En los hombres encontramos más alteraciones asociadas. Quizás esto encuentre explicación en el hecho de que las mujeres son presentadas a edades más tempranas, cuando la sintomatología es menos evidente, en tanto que los hombres son traídos a consulta cuando la manifestación clínica es florida. No encontramos explicación del porque los hombres se diagnostican a edades más tardías.

La epilepsia fue considerada por Sjögren y Larsson como una complicación rara, en ocasiones desencadenada por fiebre,<sup>4</sup> no coincidiendo con nuestro reporte ya que se presentó en un 72%. Las crisis convulsivas de nuestros sujetos de estudio fueron en su mayoría tónico clónica generalizadas. Actualmente

nuestros pacientes están en vigilancia en la clínica de epilepsia de nuestro Instituto.

Jagell y cols.,<sup>25</sup> en 1982 encontraron que los pacientes tenían en promedio 25 cm. menos de estatura: 11cm por el acortamiento de las extremidades inferiores secundaria a la espasticidad y 13-14cm por las contracturas de cadera, rodillas, cifosis y escoliosis.<sup>24</sup> En nuestra serie el 100% de pacientes con alteraciones ortopédicas presentaron talla baja y de los pacientes con escoliosis también presentaban talla baja en todos los casos, coincidiendo así con lo reportado en la literatura.

Willensem y cols.,<sup>38</sup> encontraron asociación entre prematuridad y el SSL. Esta patología se debe considerar en todo neonato con ictiosis congénita, especialmente en niños prematuros. La edad gestacional promedio en su estudio fue de  $35.3 \pm 2.4$  sdg. Jagell reporta prematuridad en 52%.<sup>25</sup> El promedio de semanas de edad gestacional en nuestros pacientes fue de  $39 \pm 2.098$ , 27% de nuestra población con prematuridad. Esta característica parece no formar parte del cortejo sintomático de SSL.

Se reportó por Jagell y cols.,<sup>25</sup> en 1982 un estudio realizado en 160 embarazadas 7 casos (0.04%) de abortos espontáneos para nuestra serie la frecuencia fue de un solo caso(0.09%).

Se reporta en la literatura<sup>5</sup> que la diplegia espástica de las extremidades inferiores es más frecuente que la tetraplegia espástica, coincidiendo con nuestro reporte.

Varios autores han reportado<sup>5, 24, 33</sup> que la característica ocular más notable es la maculopatía concéntrica formada por puntos o manchas bilaterales blanco-amarillentas birrefringentes dispuestas en forma confluyente en la retina, las cuales se detectan después del año de edad. En 4 de nuestros pacientes no se realizó exploración de fondo de ojo, 2 de ellos menores de un año, por lo

que probablemente no se iban a encontrar dichas alteraciones. En 4 de ellos sí se reportó dicha maculopatía. Encontramos alteraciones oculares aisladas, las cuales también se han reportado anteriormente en la literatura.<sup>21, 64.</sup>

De lo que se ha mencionado en la literatura<sup>42, 58 60, 61.</sup> para el diagnóstico de esta patología encontramos: biopsia de piel, TAC de cráneo, IRM y por espectroscopia, EMG y velocidad de conducción nerviosa, cultivo de vellosidades coriónicas en el estudio prenatal y análisis enzimático en cultivo de fibroblastos; este último siendo el más importante para el diagnóstico, ya que identifica la deficiencia de la enzima FAO y FALDH. En nuestros pacientes el diagnóstico solo ha sido clínico y por biopsia de piel.

Se han reportado múltiples tratamientos hasta el momento siendo estos paliativos y ningún tratamiento ha demostrado revertir las manifestaciones dermatológicas y neurológicas de la enfermedad.

El manejo brindado en el servicio de dermatología fue con retinoides y urea.

## **CONCLUSIONES:**

El SSL se considera dentro del grupo de errores innatos del metabolismo de los lípidos y desde el punto de vista clínico se reconoce como un cuadro de manifestaciones, entre las que destacan la ictiosis congénita, retraso mental, espasticidad, además de algunos signos oftalmológicos específicos y patognomónicos.

La ictiosis aparece de forma precoz y se localiza en piel de cuello, parte inferior del tronco y flexuras, generalmente acompañada de prurito intenso y característico.

La diplejia es incapacitante.

La disartria además de la distrofia osteodentaria y anomalías musculares en la boca, suelen alterar la capacidad expresiva y el lenguaje hablado.

En cuanto a características oftalmológicas es frecuente encontrar hipertelorismo, astigmatismo, miopía, blefaritis, fotofobia típica y maculopatía concéntrica.

Aunque este síndrome se puede diagnosticar durante el primer año de vida con afectación a distintos niveles (piel, SNC, ojos), la tríada característica no siempre aparece de forma simultánea. Como consecuencia, las pruebas complementarias pueden adelantar y ayudar a confirmar el diagnóstico; en este sentido, el cultivo de fibroblastos a partir de biopsia cutánea demostrando el déficit de la enzima, los estudios genéticos (mutación en cromosoma 17) así como TAC de cráneo y la IRM.

En cuanto al pronóstico, a pesar de no presentar un curso degenerativo progresivo, se trata de una enfermedad desmielinizante incapacitante y sin curación. Las medidas paliativas se centran en el ámbito dermatológico. La ictiosis se trata con agentes hidratantes y queratolíticos (urea, ácido láctico,

ácido salicílico), además de retinoides sistémicos que mejoran notablemente la ictiosis.

Se dispone en la actualidad de nuevas terapias en fase de ensayo clínico destinadas a inhibir la actividad 5-lipooxigenasa del metabolismo del leucotrieno B, con lo que se intenta disminuir los excedentes metabólicos que originan el prurito y el acumulo de lípidos a nivel del SNC.

Se ha descrito además la terapia dietética, la cual hasta el momento no se ha demostrado su eficacia.

En nuestros pacientes sólo se ha manejado el aspecto dermatológico de forma tópica; sería conveniente el uso de inhibidores de leucotrienos, además de terapia dietética.

Pudimos observar que no se han realizado los estudios necesarios para confirmar el diagnóstico de esta patología, además de falta de seguimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Selmanowitz VJ, Porter MJ The Sjögren-Larsson syndrome. *Am J Med.* 1967; 42:412-22.
- <sup>2</sup> Patki AH. Sjogren-Larsson syndrome: report of a case in India. *Cutis.* 1993; Apr;51(4):299-301.
- <sup>3</sup> Maia M. Sjögren-Larsson syndrome in two sibs with peripheral nerve involvement and bisalbuminaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:1306-1315.
- <sup>4</sup> Heijer, A.; Reed, W. B. Sjogren-Larsson syndrome: congenital ichthyosis, spastic paralysis, and oligophrenia. *Arch. Derm.* 1965; 92: 545-552.
- <sup>5</sup> Rizzo WB. Sjögren-Larsson syndrome. *Semin Dermatol* 1993;12:210-218.
- <sup>6</sup> Willemsen, M. A. A. P.; Lutt, M.; Steijlen, P. M.; Cruysberg, J. R. M.; van der Graaf, M.; Nijhuis-van der Sanden, R. K.; Pasman, J. W.; Mayatepek, E.; Rotteveel, J. J. Clinical and biochemical effects of zileuton in patients with the sjogren-larsson syndrome. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2001 December; 24(7):801.
- <sup>7</sup> Taube B, Billeaud C, Labreze C, Entressangles B, Fontan D, Taieb A. Sjogren-Larsson syndrome: early diagnosis, dietary management and biochemical studies in two cases. *Dermatology.* 1999;198(4):340-5.
- <sup>8</sup> Jagell S et al Sjögren-Larsson syndrome in Sweden: A clinical, genetic and epidemiological study. *Clin Genet.* 1981; 19:233-56.
- <sup>9</sup> Sood M, Trehan A, Dinakaran J, Marwaha RK .Sjogren-Larsson syndrome. *Indian J Pediatr.* 2002 Feb;69(2):193-4.
- <sup>10</sup> Dhanuka AK, Gupta M. Sjögren - Larsson Syndrome: a case report. *Neurol India.* 2002 Sep;50(3):371-2.

---

<sup>11</sup> Nigro JF, Rizzo WB, Esterly NB. Redefining the Sjogren-Larsson syndrome: Atypical findings in three siblings and implications regarding diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35: 678-84.

<sup>12</sup> Willemsen, Michel A. A. P. 1; IJlst, Lodewijk 4; Steijlen, Peter M. 2; Rotteveel, Jan J. 1; de Jong, Jan G. N. 3; van Domburg, Peter H. M. F. 6; Mayatepek, Ertan 7; Gabreels, Fons J. M. 1; Wanders, Ronald J. A. 4,5 Clinical, biochemical and molecular genetic characteristics of 19 patients with the Sjögren-Larsson syndrome. *Brain*. 2001 July ; 124(7):1426-1437.

<sup>13</sup> Rizzo WB et al Sjögren-Larsson syndrome: Inherited defect in the fatty alcohol cycle. *J Pediat*. 1989, 115:228-34.

<sup>14</sup> Willemsen MA, Rotteveel JJ, Steijlen PM, Heerschap A, Mayatepek E. 5-lipoxygenase inhibition: a new treatment strategy for Sjogren-Larsson syndrome. *Neuropediatrics* 2000;31:1-3.

<sup>15</sup> De Laurenzi, Rogers GR, Harnrock DJ et al : Sjogren Larsson syndrome is caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Nat Genet* 1996; 12 : 52-57.

<sup>16</sup> Rogers GR, Rizzo WB, Zlotogorski A, et al. Sjögren-Larsson syndrome and fatty aldehyde dehydrogenase (FALDH) genes map to chromosome 17p. *Am J Hum Genet* 1995; 57:A202.

<sup>17</sup> Chang C, Yoshida A. Human fatty aldehyde dehydrogenase gene (ALDH10): organization and tissue-dependent expression (FALDH). *Genomics* 1997; 40: 80"85.

<sup>18</sup> Rogers GR, Markova NG, De Laurenzi V, Rizzo WB, Compton JG Genomic organization and expression of the human fatty aldehyde dehydrogenase (FALDH). *Genomics*. 1997; 39: 127"135.

- 
- <sup>19</sup> Kawakami T, Saito R, Fujikawa Y, Kazama H, Shinomiya N, Yamaguchi K, Yamaguchi Y, Aoki T, Kobayashi T. Incomplete Sjogren-Larsson syndrome in two Japanese siblings. *Dermatology*. 1999;198(1):93-6.
- <sup>20</sup> Willemsen MA, Van Der Graaf M, Van Der Knaap MS, Heerschap A, Van Domburg PH, Gabreels FJ, Rotteveel JJ. MR imaging and proton MR spectroscopic studies in Sjogren-Larsson syndrome: characterization of the leukoencephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Apr;25(4):649-57.
- <sup>21</sup> Ruiz Maldonado R, Camevale A, Tamayo S, Paredes R. Síndrome de Sjögren-Larsson. *Medicina Cutanea*. 1973; abril: 149-154.
- <sup>22</sup> Liden S, Jagell S. The Sjogren-Larsson syndrome. *Int J Dermatol*. 1984 May;23(4):247-53.
- <sup>23</sup> Jagell S, Linden S. Ichthyosis in the Sjögren-Larsson syndrome. *Clin Genet*. 1982, 21:243-52.
- <sup>24</sup> Ruiz Maldonado R, Tamayo L, Camevale A, Lopez A, Pena L. [Sjogren-Larsson syndrome: lamellar ichthyosis, mental retardation and spasticity (author's transl)] *Rev Invest Clin*. 1974 Jan-Mar;26(1):63-74.
- <sup>25</sup> Jagell S, Heijbel J. Sjögren-Larsson syndrome: physical and neurological features. A survey of 35 patients. *Helv Paediatr Acta* 1982;37:519-530.
- <sup>26</sup> Fivenson DP, Lucky AW, Iannoccone S. Sjogren-Larsson syndrome associated with dandy-walker malformation: report of a case. *Pediatr Dermatol*. 1989 Dec;6(4):312-5.
- <sup>27</sup> Cubo E, Goetz CG. Dystonia secondary to Sjogren-Larsson syndrome. *Neurology*. 2000 Oct 24;55(8):1236-7.
- <sup>28</sup> Haddad, F. S. B.Sc., F.R.C.S.; Lacour, M. M.D.; Harper, J. I. F.R.C.P.; Fixsen, J. A. F.R.C.S. The Orthopaedic Presentation and Management of Sjogren-

---

Larsson Syndrome. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 1999 September/October; 19(5):617.

<sup>29</sup> Gilbert WR Jr et al The Sjögren-Larsson syndrome. *Arch Ophth*, 1968, 80:308-16.

<sup>30</sup> Koone MD, Rizzo WB, Elias PM, Williams ML, Lightner V, Pinnell SR. Ichthyosis, mental retardation, and asymptomatic spasticity. A new neurocutaneous syndrome with normal fatty alcohol: NAD + oxidoreductase activity. *Arch Dermatol*. 1990. Nov; 126(11): 1485-90.

<sup>31</sup> Akdeniz N, Calka O, Anlar O, Akbayram S, Caksen H, Metin A, Cinal A. Report of a Turkish child with Sjoren-Larsson syndrome associated with peripheral nerve involvement. *J Dermatol*. 2003 Mar;30(3):222-5.

<sup>32</sup> Silva CA, Saraiva A, Goncalves V, de Sousa G, Martins R, Cruz C Pathological findings in one of two siblings with Sjogren-Larsson Syndrome. *Eur Neurol*. 1980;19(3):166-70.

<sup>33</sup> Jagell S et al Specific changes in the fundus typical for the Sjögren-Larsson syndrome: An ophthalmological study of 35 patients. *Acta Ophth*. 1980; 58:321-30.

<sup>34</sup> Fernández-Vozmediano JM, Armario-Hita JC, González-Cabrerizo A. Sjögren-Larsson syndrome: treatment with topical calcipotriol. *Pediatr Dermatol*. 2003 Mar-Apr;20(2):179-80.

<sup>35</sup> Lossos, Alexander MD; Khoury, Moona MD; Rizzo, William B. MD; Gomori, John M. MD; Banin, Eyal MD, PhD; Zlotogorski, Abraham MD; Jaber, Saleh MD; Abramsky, Oded MD, PhD; Argov, Zohar MD; Rosenmann, Hanna PhD Phenotypic Variability Among Adult Siblings With Sjogren-Larsson Syndrome. *Archives of Neurology*. 2006 February; 63(2):278-280.

- 
- <sup>36</sup> Willemssen MAAP, Cruysberg JRM, Rotteveel JJ, Aandekerker AL, Van Domburg PHMF, Deutman AF. Juvenile Macular Dystrophy Associated with Deficient Activity of Fatty Aldehyde Dehydrogenase in Sjögren-Larsson Syndrome. *AJO* 2000; 130: 782-789.
- <sup>37</sup> Gustavson KH, Jagell S Dermatoglyphic patterns in the Sjögren-Larsson syndrome. *Clin Genet*. 1980, 17:120-4.
- <sup>38</sup> Willemssen MA, Rotteveel JJ, van Domburg PH, Gabreels FJ, Mayatepek E, Sengers RC. Preterm birth in Sjogren-Larsson syndrome. *Neuropediatrics*. 1999 Dec;30(6):325-7.
- <sup>39</sup> Jagell S, Hofer PA. Sjogren-Larsson syndrome: microscopic and scanning electron microscopic findings in replicas of the skin. *Acta Derm Venereol*. 1982;62(5):397-400.
- <sup>40</sup> Carney G, Wei S, Rizzo WB Sjogren-Larsson syndrome: seven novel mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene ALDH3A2. *Hum Mutat*. 2004 Aug;24(2):186.
- <sup>41</sup> Rizzo WB, Carney G. Sjogren-Larsson syndrome: diversity of mutations and polymorphisms in the fatty aldehyde dehydrogenase gene (ALDH3A2). *Hum Mutat*. 2005 Jul;26(1):1-10.
- <sup>42</sup> Scalais E, Verloes A, Sacré JP, Piérard GE, Rizzo WB. Sjögren-Larsson-like syndrome with bone dysplasia and normal fatty alcohol NAD<sup>+</sup> oxidoreductase activity. *Pediatr Neurol* 1992;8:459-465.
- <sup>43</sup> Ozonoff MB, Ogden JA. Sjogren-Larsson syndrome with epiphyseal-metaphyseal dysplasia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1973 May;118(1):187-92.
- <sup>44</sup> Probst FP, Jagell S, Heijbel J. Cranial CT in the Sjogren-Larsson syndrome. *Neuroradiology*. 1981 Mar;21(2):101-5.

- 
- <sup>45</sup> Gomori JM, Leibovici V, Zlotogorski A, Wirguin I, Haham-Zadeh S. Computed tomography in Sjogren-Larsson syndrome. *Neuroradiology*. 1987;29(6):557-9.
- <sup>46</sup> Altinok D, Yildiz YT, Seckin D, Altinok G, Tacal T, Eryilmaz M. MRI of three siblings with Sjogren-Larsson syndrome. *Pediatr Radiol*. 1999 Oct;29(10):766-9.
- <sup>47</sup> Di Rocco M, Filocamo M, Tortori-Donati P, Veneselli E, Borrone C, Rizzo WB. Sjogren-Larsson syndrome: nuclear magnetic resonance imaging of the brain in a 4-year-old boy. *J Inherit Metab Dis*. 1994;17(1):112-4.
- <sup>48</sup> Kaminaga T, Mano T, Ono J, Kusuoka H, Nakamura H, Nishimura T. Proton magnetic resonance spectroscopy of Sjogren-Larsson syndrome heterozygotes. *Magn Reson Med*. 2001 Jun;45(6):1112-5.
- <sup>49</sup> Mano T, Ono J, Kaminaga T, Imai K, Sakurai K, Harada K, Nagai T, Rizzo WB, Okada S. Proton MR spectroscopy of Sjogren-Larsson's syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999 Oct;20(9):1671-3.
- <sup>50</sup> Ionasescu V, Stegink L, Mueller S, Weinstein M. Amino acid abnormality in Sjogren-Larsson syndrome. *Arch Neurol*. 1973 Mar;28(3):197-9.
- <sup>51</sup> Holmgren G, Jagell S, Seeman H, Steen G. Urinary amino acids and organic acids in the Sjogren-Larsson syndrome. *Clin Genet*. 1981 Jul;20(1):64-6.
- <sup>52</sup> Hernell O, Holmgren G, Jagell SF, Johnson SB, Holman RT. Suspected faulty essential fatty acid metabolism in Sjogren-Larsson syndrome. *Pediatr Res*. 1982 Jan;16(1):45-9.
- <sup>53</sup> Rizzo WB, Craft DA. Sjogren-Larsson syndrome: accumulation of free fatty alcohols in cultured fibroblasts and plasma. *J Lipid Res*. 2000 Jul;41(7):1077-81.
- <sup>54</sup> Willemsen MA, de Jong JG, van Domburg PH, Rotteveel JJ, Wanders RJ, Mayatepek E. Defective inactivation of leukotriene B4 in patients with Sjogren-Larsson syndrome. *J Pediatr*. 2000 Feb;136(2):258-60.

- 
- <sup>55</sup> Judge M, Lake B, Smith VV, Besley GTN, Harper JI. Depletion of alcohol (hexanol) dehydrogenase activity in the epidermis and jejunal mucosa in Sjögren-Larsson syndrome. *J Invest Dermatol* 1990; 95:632-4.
- <sup>56</sup> Yasaka N, Fujimoto M, Tamaki K. Detection of hexanol dehydrogenase activity in the epidermis of a patient with Sjogren-Larsson syndrome. *J Dermatol*. 1992 Apr;19(4):258-9.
- <sup>57</sup> Kousseff BG et al Prenatal diagnosis of Sjögren-Larsson syndrome. *J Pediat*, 1982, 101:998-1001.
- <sup>58</sup> Rizzo WB, Craft DA, Kelson TL, et al. Prenatal diagnosis of Sjögren-Larsson syndrome using enzymatic methods. *Prenat Diagn* 1994; 14:577-81.
- <sup>59</sup> Sillen A, Holmgren G, Wadelius C. First prenatal diagnosis by mutation analysis in a family with Sjogren-Larsson syndrome. *Prenat Diagn*. 1997 Dec;17(12):1147-9.
- <sup>60</sup> Sylvester PE. Pathological findings in Sjogren-Larsson syndrome. *J Ment Defic Res*. 1969 Dec;13(4):267-75.
- <sup>61</sup> Yamaguchi K. Sjogren-Larsson syndrome: sporadic case of the disease in a boy 8 years of age. *Clin Neuropathol*. 1998 Nov-Dec;17(6):297-304.
- <sup>62</sup> Yamaguchi K, Handa T. Sjögren-Larsson syndrome: postmortem brain abnormalities. *Pediatr Neurol* 1998;18:338-341.
- <sup>63</sup> Van Domburg PHMF, Willemsen MAAP, Ratteveel JJ et al : Sjogren Larsson Syndrome: Clinical and MRI / MRS findings in FALDH deficient patients. *Neurology* 1999; 52 : 1345-1352.
- <sup>64</sup> Brandling-Bennett HA, Liang MG. What syndrome is this? Sjogren-Larsson syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2005 Nov-Dec;22(6):569-71.

- 
- <sup>65</sup> Jagell S, Liden S. Treatment of the ichthyosis of the Sjogren-Larsson syndrome with etretinate (Tigason). *Acta Derm Venereol.* 1983;63(1):89-91
- <sup>66</sup> Guilleminault, Christian M.D.; Harpey, Jean P. M.D.; Lafourcade, Jacques M.D. Sjogren-Larsson syndrome: Report of two cases in twins. *Neurology.* 1973 April; 23(4):367-373.
- <sup>67</sup> Hooft C, Kriekemans J, van Acker K, Devos E, Traen S, Verdonk G. Sjögren-Larsson syndrome with exudative enteropathy. Influence of medium-chain tricyclerides on the symptomatology. *Helv Paediatr Acta.* 1967 Oct;22(5):447-58.
- <sup>68</sup> Maaswinkel-Mooij PD, Brouwer OF, Rizzo WB. Unsuccessful dietary treatment of Sjögren-Larsson syndrome. *J Pediatr* 1994;124:748-750.
- <sup>69</sup> Avigan, Joel; Campbell, Brian D.; Yost, David A.; Hernell, Olle; Holmgren, Gosta; Jagell, Sten F. Sjogren-Larsson syndrome: [DELTA]5- and [DELTA]6-fatty acid desaturases in skin fibroblasts. *Neurology.* 1985 March.35(3):401-403,
- <sup>70</sup> Carney S, Mallory SB, Kibarian MA. What syndrome is this? Sjogren-Larsson syndrome. *Pediatr Dermatol.* 1993 Sep;10(3):289-91.
- <sup>71</sup> Aoki, Noriaki; Suzuki, Hideaki \*; Ito, Kaoru; Ito, Masaaki A Novel Point Mutation of the FALDH Gene in a Japanese Family with Sjogren-Larsson Syndrome. *Journal of Investigative Dermatology.* 114(5):1065-1066, May 2000.
- <sup>72</sup> Jagell S. SLS or not SLS. Sjogren-Larsson syndrome. *Pediatr Neurol.* 1998 Nov;19(5):399.
- <sup>73</sup> Sandhu, Kamaldeep MD.; Kanwar, A. J. M.D. Sjogren-Larsson Syndrome in an indian child. *Pediatric Dermatology.* 2004 November/December.21(6):684-685.

---

<sup>74</sup> Shibaki A, Akiyama M, Shimizu H. Novel ALDH3A2 heterozygous mutations are associated with defective lamellar granule formation in a Japanese family of Sjogren-Larsson syndrome. *J Invest Dermatol.* 2004 Dec;123(6):1197-9.

<sup>75</sup> Willemsen MA, de Jong JG, van Domburg PH, Rotteveel JJ, Wanders RJ, Mayatepek E. Sjogren-Larsson syndrome. *J Pediatr.* 2000 Feb;136(2):261.

<sup>76</sup> Shrivastava U, Ramji S, Mohan M. Sjogren-Larsson syndrome. *Indian Pediatr.* 1986 Sep;23(9):744-5.

<sup>77</sup> Mulder LJ, Oranje AP, Loonen MC. Cranial CT in the Sjogren-Larsson syndrome. *Neuroradiology.* 1987;29(6):560-1.

<sup>78</sup> Rizzo WB, Carney G, Lin Z. The molecular basis of Sjogren-Larsson syndrome: mutation analysis of the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Am J Hum Genet.* 1999 Dec;65(6):1547-60.

<sup>79</sup> Willemsen MA, Steijlen PM, de Jong JG, Rotteveel JJ, IJlst L, van Werkhoven MA, Wanders RJ. A novel 4 bp deletion mutation in the FALDH gene segregating in a Turkish family with Sjogren-Larsson syndrome. *J Invest Dermatol.* 1999 May;112(5):827-8.

<sup>80</sup> Auada MP, Puzzi MB, Cintra ML, Steiner CE, Alexandrino F, Sartorato EL, Aguiar TS, Azulay RD, Carney G, Rizzo WB. Sjogren-Larsson syndrome in Brazil is caused by a common c.1108-1G→C splice-site mutation in the ALDH3A2 gene. *Br J Dermatol.* 2006 Apr;154(4):770-3.

<sup>81</sup> Van Domburg PHMF, Willemsen MAAP, Rotteveel JJ et al : Sjogren Larsson Syndrome: Clinical and MRI / MRS findings in FALDH deficient patients. *Neurology* 1999; 52 : 1345-1352.

<sup>82</sup> Thakur BK, Smith EH. The Sjogren-Larsson syndrome in a north Indian sibship. *Indian J Pediatr.* 1991 Jan-Feb;58(1):139-41.

---

<sup>83</sup> David TJ. Sjogren-Larsson syndrome in dizygous twin sisters. Hum Hered. 1980;30(1):21-6.

<sup>84</sup> Kelson TL, Craft DA, Rizzo WB. Carrier detection for Sjögren-Larsson syndrome. J Inherit Metab Dis 1992; 15:105–11.

<sup>85</sup> Goldsmith LA, Baden HP, Canty TG. Sjogren-Larsson syndrome. Diversity of cutaneous manifestations. Acta Derm Venereol. 1971;51(5):374-8.

<sup>86</sup> Departamento de archivo clínico. Instituto Nacional de Pediatría. 2007



## CUADROS

<b>Cuadro No. 1.</b>	
<b>Características clínicas</b>	
<b>Mayores:</b>	<b>Menores:</b>
Ictiosis congénita	Cifoescoliosis
Retraso mental	Degeneración macular
Diplejia o tetraplejia espástica	Hipertelorismo
Punteado blanco macular	Dientes anchos y espaciados
Estatura baja	Hipoplasia del esmalte
Crisis convulsivas	Displasia metafisaria
Alteraciones del lenguaje	
Rizzo 1993: sistema de clasificación. <sup>5</sup>	

Cuadro N° 2. Características de las mutaciones en el gene ALDH3A2.

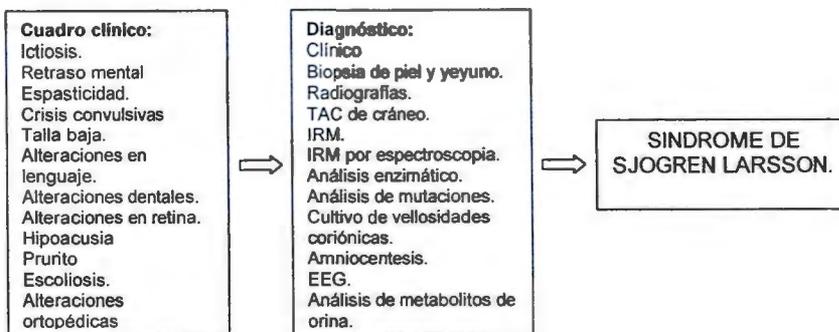
Tipo de mutación	Intron/Exon	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína	Asociación de haplotipo ALDH3A2.	Referencia.
Sentido erróneo	Ex 1	c.80C>T	p.L27P	1	Willemssen y cols., 2001.
	Ex 1	c.133A>T	p.145F	3	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 2	c.191T>A	p.V64D	3	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 2	c.317T>G	p.L106R	1	Sillen y cols., 1998; Rizzo y cols., 1999
	Ex 2	c.341C>T	p.P114L	1	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 2	c.362C>T	p.P121L	3	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 4	c.551C>G	p.T184R	2	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 4	c.551C>T	p.T184M	1,2	Rizzo y cols., 1999; Willemssen y cols., 2001.
	Ex 4	c.554G>C	p.G185A	1	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 4	c.641G>A	p.C214Y	1	De Laurenzi y cols., 1996.
	Ex 4	c.678C>G	p.C226W		Sillen y cols., 1998.
	Ex 5	c.682C>T	p.R228C	2,3	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 5	c.710G>A	p.C237Y	1	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 5	c.733G>A	p.D245N		Sillen y cols., 1998; Rizzo y cols., 1999; Willemssen y cols., 2001.
	Ex 5	c.798G>C	p.K266N	2	Rizzo y cols., 1999; Willemssen y cols., 2001.
	Ex 6	c.835T>A	p.Y279N	3	Rizzo y cols., 1999; Kraus y cols., 2000.
	Ex 7	c.943C>T	p.P315S	1	De Laurenzi y cols., 1997; Sillen y cols., 1997; Rizzo y cols., 1999; Ijstet y cols., 1999.
	Ex 7	c.984G>C	p.M328I	1	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 7	c.1094C>T	p.S365L	1,2	Sillen y cols., 1998; Rizzo y cols., 1999.
	Ex 8	c.1139G>A	p.S380N	3	Camey y cols., 2004.
	Ex 8	c.1157A>G	p.N386S		Auki y cols., 2000.
	Ex 9	c.1216G>A	p.G406R	2	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 9	c.1231C>T	p.H411Y	4	Rizzo y cols., 1999.
Ex 9	c.1234G>A	p.G412R		Sillen y cols., 1998.	
Ex 9	c.1244G>A	p.S415N	2	Rizzo y cols., 1999.	
Ex 9	c.1256T>C	p.F419S	4	Rizzo y cols., 1999.	
Ex 9	c.1268G>A	p.R423H	3	Rizzo y cols., 1999.	
Ex 9	c.1339A>G	p.K447E	1	Rizzo y cols., 1999.	
Delección	Ex 1	c.21_46del	p.R7fs		Willemssen y cols., 2001.
	Ex 1	c.103delC	p.Q35fs		Sillen y cols., 1998.
	Ex 2	c.286_296del	p.Y96fs	3	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 2	c.338delA	p.Y113fs	3	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 2	c.374_368del	p.A125fs	2	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 3	c.469delC	p.Q157fs	1	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 4	c.521delT	p.L174fs	1	De Laurenzi y cols., 1996.
	Ex 6	c.808delG	p.G270fs	2	De Laurenzi y cols., 1996.
	Ex 6	c.821_822delAA	p.K274fs	3	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 6	c.906delT	p.F302fs		Graus y cols., 2000.
	Ex 7	c.968delC	p.323fs	1	Rizzo y cols., 1999.

Tipo de mutación	Intron/Exon	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína	Asociación de haplotipo ALDH3A2	Referencia.
Delección	Ex 7	c.1100delA	p.N367fs	3	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 9	c.1223delG	p.G408fs	1	Carney y cols., 2004.
	Ex 9	c.1291_1292delAA	p.K431fs	2	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 9	c.1297_1298delGA	p.E433fs	1	Tsukamoto y cols., 1997; Rizzo y cols., 1997; Sillen y cols., 1998. Ijst y cols., 1999.
	Ex 9	c.1384_1387delGAA	p.E462fs		Willemsen y cols., 1999 y 2001.
	Ex 9	c.Ex9del	p.G403fs		Sillen y cols., 1998. Graus y cols., 2000.
Inserción y duplicación	Ex 2	c.289_354dup	p.L122Qins22	1	Carney y cols., 2004.
	Ex 4	c.487_488insA	p.I163fs		Willemsen y cols., 2001.
	Ex 4	c.620_621insG	p.G207fs	3	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 6	c.865_866insT	p.K289fs		Sillen y cols., 1998.
	Ex 9	c.1223_1224insG	p.G408fs	4	Carney y cols., 2004.
	Ex 9	c.1250_1265dup	p.Q422fs	1	Carney y cols., 2004.
	Ex 9	c.1307_1311dupACAAA	p.L438fs		Tsukamoto y cols., 1997; Rizzo y cols., 1999.
Complejos	Int1 → Int2	c.153+5_387-408delins19	p.S52_A128delfs		Rizzo y cols., 1999.
	Ex 5+Ex 6	c.733G>A c.901G>C c.906delT c.909T>G	p.S52_A128delfs		Rizzo y cols., 1999.
	Ex 7	c.941_943delCCCins21	p.A314_P315delinsGAKSTVGA	1	De Laurenzi y cols., 1998; Tsukamoto y cols., 1997.
	Ex 8	c.1108_1116delinsACAG	p.L370fs	3	Rizzo y cols., 1999.
Sin sentido	Ex 1	c.24-25CC>TT	p.R9X	1	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 1	c.28C>T	p.Q10X	3	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 2	c.233G>A	p.W78X	3	Rizzo y cols., 1999.
	Ex 4	c.529C>T	p.R177X	2	Carney y cols., 2004.
	Ex 9	c.1277T>G	p.L426X		Kraus y cols., 2000.
Defectos en las uniones de los intrones	Int2	c.385+2T>C	Ex 2 → r.154_385del y p.S52_129delfs		Kraus y cols., 2000.
	Int3	c.471+1delG	Ex 2 y 3 → r.154_471del y p.52_157del	2	Rizzo y cols., 1999. Kraus y cols., 2000.
	Int3	c.471+1G>C	Ex 2 y 3 → r.154_471del y p.52_157del		Kraus y cols., 2000.
	Int3	c.471+2T>G	Ex 2 y 3 → r.154_471del y p.52_157del	3	Rizzo y cols., 1999.

Tipo de mutación	Intron/Exon	Cambio de nucleótido	Cambio de proteína	Asociación de haplotipo ALDH3A2.	Referencia.
Defectos en las uniones de los intrones	Int3	c.472-2A>G	Salto inicial 33bp en Ex 4 →r.472_504del y p.158_168del	3	Rizzo y cols., 1999.
	Int4	c.681-2A>G	Ex 5 → r.681_798del y p.R227fs	3	Rizzo y cols., 1999.
	Int4	c.681-14T>A	Int4+24bp entre 4 y 5 → r.681-14u>a,680_681ins2 4 y p.C2226_R227ins8. Ex 5 → r.681_798del y p.R227fs.	1	Rizzo y cols., 1999.
	Int5	c.798+5G>A	Ex 5 → r.681_798del y p.R227fs. Ex 4 y 5 → r.472_798del y p.D158_K266del	3	Rizzo y cols., 1999.
	Int5	c.798+1delG	Ex 5 → r.681_798del y p.R227fs. Ex 4 y 5 → r.472_798del y p.D158_K266del	1	Rizzo y cols., 1999.
	Int5	c.798+1_798+6del GTTTGT	Ex 5 → r.681_798del y p.R227fs. Ex 4 y 5 → r.472_798del y p.D158_K266del	1	Rizzo y cols., 1999.
	Int7	c.1107+2T>G	Ex 7 → r.941_1107del y p.A314fs. Ex 6-8 → r.799_1207del y p.E267_G403deifs	3	Camey y cols., 2004.
	Int7	c.1108-1G>C	Ex 8 → r.1108_1207del y p.L370_G403fs. Ex 8-9 → r.1108_1143del y p.L370_K48 del	1	Rizzo y cols., 1999.

Rizzo 2005<sup>41</sup>.

Cuadro N° 3. Tipo y diseño de estudio.



Cuadro N° 4. Comparación de Edad de Inicio y de Diagnóstico por Sexo.

	Masculino		Femenino	
	Media±Des.Est.	Min/Máx	Media±Des.Est	Min/Máx
Edad de inicio	2±1.82	1 / 6	1.5±1	1 / 3
Edad de Diagnóstico	70.8±66.6	13 / 180	14.0±19.3	1 / 42

Des.Est= Desviación Estándar; Min= Mínimo; Max=Máximo

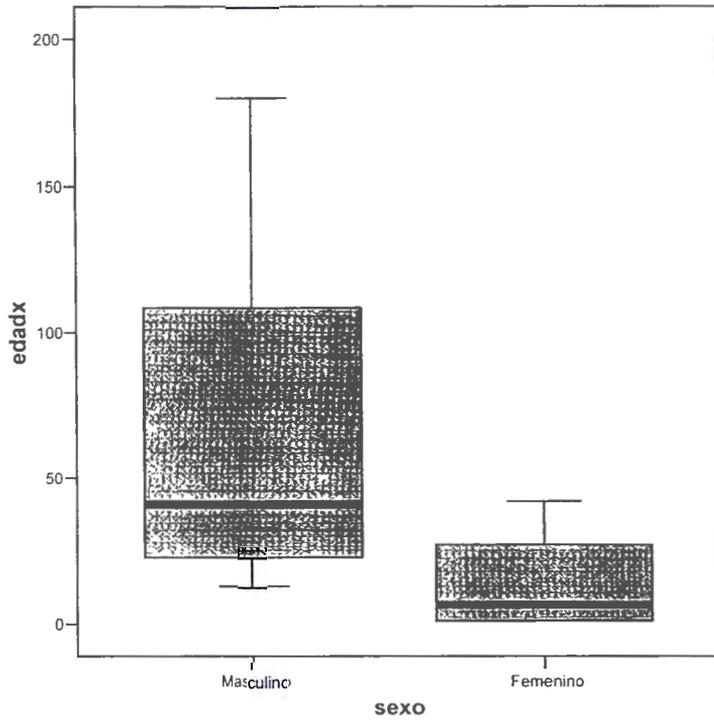
Cuadro N° 5.

Entidad de procedencia

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulativo
Guerrero	2	18.2	18.2
Michoacán	3	27.3	45.5
Puebla	1	9.1	54.5
Zacatecas	1	9.1	63.6
D. F.	2	18.2	81.8
España	2	18.2	100.0
Total	11	100.0	

## GRAFICAS.

Grafica N° 1.



## ANEXOS

### Anexo N° 1.

I. Características sociodemográficas			
Característica de Interés	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable
Sexo	Denominación que se da al sujeto según sus características fenotípicas y genotípicas	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Masculino</li> <li>2. Femenino</li> </ol>	Cualitativa Nominal Dicotómica
Edad al diagnóstico	Momento en el cual se diagnosticó el Síndrome de Sjogren Larsson en meses.	Meses.	Cuantitativa, continúa.
Edad de inicio	Momento en que inicio con la primera manifestación de la patología.	Meses.	Cuantitativa, continúa.
Área de Procedencia		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rural</li> <li>2. Urbana</li> </ol>	Cualitativa Nominal, dicotómica.
Entidad de Procedencia	Entidad de la República Mexicana de donde proviene el paciente.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aguascalientes</li> <li>2. Baja California Norte</li> <li>3. Baja California Sur</li> <li>4. Campeche</li> <li>5. Coahuila</li> <li>6. Colima</li> <li>7. Chiapas</li> <li>8. Chihuahua</li> <li>9. Durango</li> <li>10. Guanajuato</li> <li>11. Guerrero</li> <li>12. Hidalgo</li> <li>13. Jalisco</li> <li>14. México</li> <li>15. Michoacán</li> <li>16. Morelos</li> <li>17. Nayarit</li> </ol>	Cualitativa Nominal, poliómica.

		18. Nuevo León 19. Oaxaca 20. Puebla 21. Querétaro 22. Quintana Roo 23. San Luis Potosí 24. Sinaloa 25. Sonora 26. Tabasco 27. Tamaulipas 28. Tlaxcala 29. Veracruz 30. Yucatán 31. Zacatecas 32. Distrito Federal 33. Extranjero.	
	Si proviene del DF, referir la Delegación política:	a. Álvaro Obregón b. Azcapotzalco c. Benito Juárez d. Coyoacán e. Cuajimalpa f. Cuauhtémoc g. Gustavo A. Madero h. Iztacalco i. Iztapalapa j. Magdalena Contreras k. Miguel Hidalgo l. Milpa Alta m. Tlahuac n. Tlalpan o. Venustiano Carranza p. Xochimilco	
Integrantes de familia	Número de integrantes en la familia dependientes del sostén económico	Integrante	Cuantitativa Discreta.
II. Etiología			
Consanguinidad de padres	Parentesco entre los padres.	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal

Grado de consanguinidad	Nivel de parentesco de los padres.	1. Primos segundos 2. Primos hermanos. 3. hermanos.	Cualitativa nominal politómica.
Hermanos afectados	Hermanos con misma patología.	1. Sí 2. No	Cualitativa Nominal dicotómica.
Padres afectados	Patología presente en padres del paciente.	1. Sí 2. No	Cualitativa Nominal dicotómica
Familiares afectados	Patología o datos sugestivos en familiares del paciente	1. Sí 2. No	Cualitativa Nominal dicotómica
Abortos en la madre	Abortos antes o después del paciente	1. Sí 2. No	Cualitativa Nominal dicotómica
Amenaza de aborto en la madre	Amenaza de aborto durante el embarazo del paciente.	1. Sí 2. No	Cualitativa Nominal dicotómica
Producto pretermino.	Parto antes de las 37 semanas.	1. Sí 2. No	Cualitativa Nominal Dicotómica
Semanas de gestación	No de semanas transcurridas....	semanas	Cuantitativa continua.
Ictiosis	Dermatosis caracterizada por una cornificación en la capa superior de la piel.	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal dicotómica
Áreas afectadas	Localización de área afectada.	Sitios del cuerpo.	Cualitativa Nominal Politómica
Prurito.	Sensación de picor o espesor.	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal dicotómica
Retraso psicomotor	Presencia de cualquier nivel de retraso psicomotor	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal dicotómica
Espasticidad	Cualquier grado de aumento de tono muscular.	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal dicotómica

Tipo de espasticidad	Defi....	0. Nada. 1. Diplejia 2. Tetrapeljia	Cualitativa nominal tricotomica.
Disartria	Presencia de alteraciones articulares	1. Si 2. No 3. Se desconoce	Cualitativa Nominal tricotomica.
Alteraciones dentales	Cualquier tipo de anomalidad dental.	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal dicotomica
Talla baja	Talla por debajo de 2 desviaciones estándar.	Percentilas	Cuantitativa discreta
Talla	estatura	centímetros	Cuantitativa continua
Perímetro cefálico	Percentila de perímetro cefálico	percentilas	Cuantitativa discreta
Perímetro cefálico	Dimensión de la circunferencia	centímetros	Cuantitativa continua.
Crisis convulsivas	Presencia de convulsiones.	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal dicotomica
Alteraciones ortopédicas	Presencia de alteraciones óseas estructurales.	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal Dicotomica.
Tipo de alteración ortopédica		tipos	Cualitativa nominal politomica.
Escoliosis	Presencia de desviación de columna hacia derecha o izquierda	1. Si. 2. No.	Cualitativa Nominal Dicotomica.
Alteraciones oftalmológicas	Presencia de cualquier defecto a nivel ocular.	1. Hipertelorismo 2. Astigmatismo 3. Miopía 4. Blefaritis 5. Fotofobia típica. 6. Endotropia 7. Nistagmus. 8. Conjuntivitis 9. Ninguna	Cualitativa Nominal Politomica.
Alteraciones en retina	Alteraciones características en retina.	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal Dicotomica.

Hipoacusia	Presencia de disminución de audición.	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal Dicotomica.
Otras alteraciones	Alteraciones que no se han mencionado		Cualitativa nominal politomica
EEG	Existencia de EEG referida en expediente clínico.	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal Dicotomica.
TAC de cráneo	Existencia de TAC de cráneo referida en expediente clínico	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal Dicotomica
Biopsia	Existencia de biopsia referida en expediente clínico.	1. Si. 2. No	Cualitativa Nominal dicotomica
Reporte de biopsia	Resultados de biopsia por patología.		
Resonancia magnética	Existencia de resonancia magnética referida en expediente clínico.	1. Si. 2. No	Cualitativa Nominal dicotomica.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Rizzo. 2000. 2000. Virginia. <sup>53</sup>	Pacientes entre 3 y 35 años con características clínicas típicas y deficiencia enzimática confirmada. Y sujetos normales entre 4 y 52 años.	11 pacientes con SSL (8 masculinos, 3 femeninos). 19 sujetos normales (5 masculinos y 14 mujeres)	Medición de alcoholes grasos libres en cultivo de fibroblastos y plasma.	No se menciona.	No se menciona.	El hexadecanol en su forma libre se encuentra elevado 9 veces comparándolo con sujetos normales. Y el octadecanol 22 veces.
De Laurenzi y cols. 1996 1996 Virginia. <sup>15</sup>	3 pacientes con SSL no relacionados 2 de padres no consanguíneos y 1 de padres consanguíneos.	Masculino de 3 años Japonés. Femenino de 5 años originaria de Europa. Femenino de 28 años de Egipto.	DNA de cultivo de fibroblastos. Medición de actividad de la FALDH	No se menciona	No se menciona	Se demostró que el SSL esta causado por mutaciones en el gene FALDH, incluyendo deleciones, una inserción y una mutación puntual. Tenían una deficiencia profunda de la actividad de la FALDH
Kaminaga T y cols. 2000. 2001. Osaka-Japón. <sup>48</sup>	2 familias japonesas	4 sujetos heterocigotos para SSL.	Medición en fibroblastos de la actividad enzimática. H-MRS.	No se encontró sintomatología alguna	No se menciona	En la H-MRS se puede detectar una anormal acumulación de alcoholes grasos y lípidos en sujetos heterocigotos.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Willemsen MA. y cols. 2004. 2004. Netherlands. <sup>20</sup>	Pacientes con SSL de 13 familias, entre 5 y 45 años. Controles (10 y 25 años).	18 casos (8masculinos y 10 femeninos). 9 controles.	Se confirmó la deficiencia de la FALDH. Análisis de la mutación del gene. IRM. Espectroscopia por resonancia magnética.	Alteraciones del lenguaje. Imposibilidad a la marcha.	No se menciona	Los cambios están confinados a la sustancia blanca y tractos corticoespinales. Se sugiere consiste en la acumulación de lípidos, gliosis periventricular, retraso en la mielinización y déficit permanente de mielina.
Willemsen MA y cols 1998. 2000. Netherlands. <sup>54</sup>	Pacientes con SSL con rango de edad de (0.5-19 años). Sujetos control de (0.5-21 años).. Edad gestacional de (28-38SEG)	4 femeninos y 2 masculinos	Deficiencia de FALDH en cultivo de fibroblastos de piel. Excreción urinaria de LTB4, 20-OH-LTB4(omega-hidroxi-leucotrieno 4) y 20-COOH-LTB4 ( omega carboxi-leucotrieno) por cromatografía e inmunoensayo.	Prurito. Asma leve.	No se menciona.	Se encontraron niveles elevados de LTB4, 20-OH-LTB4 en orina, no detectándose en sujetos sanos. 20-COOH-LTB4 no fue detectada en ambos casos.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Jagell S y cols. 1979. 1980. Suecia. <sup>33</sup>	20 masculinos y 15 femeninos entre 1 y 71 años.	35 pacientes. 33 controles.	Examen ocular. Oftalmoscopia. Electrorretinograma Angiografía con fluoresceína. Electrooculograma	Miopía. Hiperopia. Ectropión. Blefantis. Conjuntivitis. Fotofobia. Queratitis sicca. Afectación macular.	No menciona el autor.	Afectación macular se encontró en el 100% de los pacientes examinados ya que aparece a temprana edad.
Gustavson KH y cols. 1979. 1979. Suecia. <sup>37</sup>	20 masculinos y 15 femeninos entre 1 y 71 años.	35 pacientes. 120 controles.	Impresión de palmas y huellas digitales.	No se menciona.	No se menciona.	Las impresiones digitales encontradas en pacientes con SSL muestran variaciones con las de sujetos normales, lo que indica una influencia patológica de esta patología en la vida prenatal.
Hemell O y cols. 1979. 1982. EE.UU. <sup>42</sup>	Pacientes con SSL (5 y 72 años). Con retraso mental (7 y 70 años). Sanos (5 y 77 años).	11 pacientes. 15 pacientes con retraso mental. 14 controles sanos.	Análisis de ácidos grasos libres en plasma, fosfolípidos, esteres de colesterol y triglicéridos por cromatografía. Determinación de 23 ácidos grasos.	Lesiones en retina.	No se menciona.	El contenido de ácido linoléico no difiere de los controles. Los metabolitos derivados del ácido linoléico están disminuidos en sujetos con SSL. Hay reducción de los productos de la $\Delta 6$ desaturación del ácido linoléico.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Jagell S y cols. 1978. 1982. Suecia. <sup>39</sup>	Pacientes con SSL de Suecia.	29 pacientes de 8 y 69 años. 7 controles sanos.	Biopsia de piel. Replicas de piel.	No se menciona	No se menciona	Se analizan tres componentes: surcos longitudinales, transversales y la papilomatosis. Los longitudinales son característicos en los recién nacidos. Los transversales predominan posteriormente. En adolescentes y adultos la papilomatosis es más pronunciada.
Avigan J. y cols. 1985. 1986. Suecia. <sup>69</sup>	casos: células de pacientes con ictiosis generalizada, retraso mental y espasticidad. Controles: células de pacientes aparentemente sin la enfermedad.	4 casos y 4 controles.	Contenido de ácido linoléico y ácidos grasos derivados de la desaturación	No se menciona	No se menciona	El contenido de ácidos grasos es similar en pacientes con SSL y controles. Presencia de enzimas desaturasas derivadas de las células.
Jagell S y cols. 1980. 1981. Suecia. <sup>8</sup>	Pacientes provenientes de 41 familias nacidas entre 1886 y 1978, da los cuales 35 vivían en el momento del estudio.	58 pacientes.	No se menciona	Parkinsonismo. Dislocación congénita de cadera. Subluxación congénita de cadera. Crisis convulsivas.	No menciona el autor.	Ictiosis se encontró desde el nacimiento en todos los pacientes. Lesiones en retina parecen ser un hallazgo típico

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Maaswinkel-Mooij y cols 1993. 1994. Netherlands. <sup>68</sup>	Pacientes entre 5 meses y 8 años.	5 pacientes.	Deficiencia enzimática en cultivo de fibroblastos.	No se menciona.	Dieta baja en grasas (15-20% del total de las calorías). Efamol (aceite con altas concentraciones de ácido linoléico)	Usando dieta baja en grasas suplementada con ácidos grasos de cadena media no mostraron cambios en los niveles de octadecanol, de las lesiones en piel ni de la sintomatología neurológica.
Jagell S y cols. 1982. 1983. Suecia. <sup>65</sup>	Pacientes con SSL	7 pacientes.	Biometría hemática. Pruebas de funcionamiento hepático. Niveles de colesterol y triglicéridos	No se menciona.	Etretinato. Retinoides aromáticos. Carbamida 10%.	Etretinato por 6 semanas mostró en 6 de ellos notable mejoría con dosis 1mg/kg/d posteriormente 0.5mg/kg/d. Disminuyó el uso de cremas para la sequedad de la piel así como el número de baños coloides.
Rizzo WB y cols. 1993. 1993. EE.UU. <sup>58</sup>	4 madres embarazadas con riesgo de SSL (hijo con patología)	4 fetos	Medición enzimática en cultivo de células de vellosidades coriónicas y amniocentesis.	No se menciona.	No se menciona	Se realiza el diagnóstico prenatalmente en dos casos, confirmandose al nacimiento.
Sillén A. y cols. 1997. 1997. Suecia. <sup>59</sup>	Familia con padres heterocigotos para la mutación de SSL.	Producto de familia heterocigota para la mutación.	DNA con PCR de muestra de vellosidades coriónicas	No se menciona	No se menciona	Familia analizada para la mutación C943T, con hija homocigota para esta mutación por diagnóstico prenatal.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Fernández V. y cols. 2003. España. <sup>34</sup>	Masculino de 15 años.	1 paciente	Biopsia de piel. Electroencefalograma.	Cifoescoliosis. Crisis febriles. Talla baja. Alteraciones en lenguaje. Dificultad para el aprendizaje. Alteraciones en retina.	Calcipotriol tópico.	Calcipotriol tópico <100g/semana durante dos semanas ha mostrado una notable mejoría en las características de las lesiones en piel.
Yamaguchi K y cols. 1997-1998. Japón. <sup>61</sup>	Masculino con SSL anomalías de cerebro postmortem.	Masculino 8a.	Biopsia de cerebro postmortem. Radiográfico TAC de cráneo Biopsia de piel	Hernia inguinal. Micrognatia frente protruida criptorquidia bilateral. Crisis convulsivas. Alopecia areata. Reflujo gastroesofágico.	No se menciona	Se reportan anomalías características en biopsia postmortem de un paciente con SSL.
Kousseff BG y cols. 1982-1982 Florida. <sup>67</sup>	3 hermanos de padres no consanguíneos	2 femeninos 1 masculino	Biopsia de piel.	Crisis febriles. Exceso en pliegues palmares. Labio hendido. Alteración del lenguaje. Prematurez.	Emolientes Shampoos. Muletas.	Diagnóstico prenatal a las 23 semanas de gestación por biopsia de piel guiada por ultrasonido y fetoscopia. Microscopía electrónica reveló ictiosis lamelar.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Ozonoff MB y cols. 1973. 1973. Connecticut. <sup>43</sup>	femenino	1 femenino	No menciona el autor.	Displasia epifisaria metafisaria. Crisis motoras focales talla baja. Miopía severa. Fondo de ojo con palidez temporal. Displasia en esmalte de los incisivos. Retardo en la maduración o sea. Ensanchamiento de la sínfisis del pubis.	No menciona el autor.	Se describe la displasia epifisaria y metafisaria en un paciente
Ruiz M y cols. 1972. 1974. México. <sup>24</sup>	Segundos casos reportados en el INP. Hermanos de 12 y 15 años originarios de Michoacán.	Masculinos de 12 y 15 años.	Biopsia de piel. EMG y velocidad de conducción nerviosa. EEG. Edad ósea.	Lordosis dorsolumbar Hipotrofia muscular Pie equino bilateral Disartria Alteraciones auditivas. Hipertrofia de cometes y amígdalas. Prurito. Prematurez.	Elongación de tendón de aquiles Capsulotomía bilateral posterior. Yeso en bota larga bilateral. Queratolíticos. Rehabilitación.	Ambos casos la severidad de la ictiosis fue semejante; el retraso mental y espasticidad fueron mas acentuados en hermano menor.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Di Rocco M. y cols. 1994. 1994. EE.UU. <sup>47</sup>	producto de madre con diagnóstico enzimático prenatal de SSL.	Niño de 4 años de edad.	Diagnóstico enzimático prenatal. Actividad de FAO en los fibroblastos. IRM.	Manchas blancas en la región macular de la retina.	No se menciona	Se ha encontrado inconsistencia en las anomalías en la IRM tal vez por usar menos sensibilidad en la TAC. Se demostró claramente leucodistrofia y alteraciones de la sustancia blanca por IRM
Camey y cols. 1993. 1993. EE.UU. <sup>70</sup>	Masculino de 10 años con diplejia espástica, retraso mental e ictiosis.	1 caso masculino 10a	Biopsia de piel. Cultivo de fibroblastos. Estudios enzimáticos por amniocentesis. Cultivo de vellosidades coriónicas.	Erosiones en el epitelio corneal. Blefaritis. Conjuntivitis talla baja. Convulsiones cifoescoliosis anomalías dentales.	Emolientes tópicos con carbamida. Dieta con triglicéridos de cadena media y etretinato.	Se confirma el diagnóstico de SSL en un paciente con características clínicas típicas
Altinok D y cols. 1998. 1999. Turquía. <sup>48</sup>	3 hermanos de Turkia con SSL para determinar características en la IRM	Femenino de 6 y 3 años. Masculino de 5 años.	Biopsia de piel. IRM. TAC de cráneo. Cromatografía.	Pie plano Lesiones en retina. Hipopigmentación de la fovea.	No se menciona	Anomalías difusas en la sustancia blanca periventricular siendo predominante en la región frontal subcortical y centro semioval.
Brandling-Bennett. 2005. 2005. EE.UU. <sup>64</sup>	Masculino libanés	masculino de mes de edad.	Estudio de DNA	No se menciona	No se menciona	SSL se asocia a prematuridad.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Cubo E. 2000. 2000. EE.UU. <sup>27</sup>	Paciente caucásico con SSL. Primera descripción de distonía asociada a SSL.	1 masculino de 8 años.	Cultivo de fibroblastos. IRM	Aperturas involuntarias de la mandíbula. Implantación baja de pabellones auriculares.	No se menciona	La expresión fenotípica de las mutaciones específicas del paciente puede proporcionar una clave para la distonía asociada.
Aoki N y cols.. 1999. 2000. Japón. <sup>71</sup>	Familia Japonesa con SSL con una nueva mutación. Femenino de 1 año de edad.	1 familia japonesa 50 individuos normales.	Histopatología de piel. Amplificación de DNA.	No se menciona.	No se menciona.	El paciente revelo una mutación homocigota en el gene FALDH (1157 A-G) en exon 8, resultando en cambio de aspargina por serina en aminoácido 386.
Jagell S. 1998. 1998. Suecia. <sup>72</sup>	Masculino de 8 años postmortem	1 paciente	Estudio histopatológico de cerebro postmortem.	No se menciona	No se menciona.	Reporte histopatológico es similar a lo ya reportado anteriormente.
Akdeniz N y cols. 2002. 2003. Turquía. <sup>31</sup>	Femenino de 9 años con características clínicas típicas asociado a alteraciones de nervios periféricos.	1 paciente	Biopsia de piel. IRM. Electroencefalograma. Electromiografía.	Alteraciones en lenguaje. Lesiones en retina.	Emolientes tópicos. Acido láctico. Agentes queratolíticos. Terapia física.	Tercer caso reportado que incluye alteración en nervios periféricos, con disminución de la velocidad de conducción.
Patki AH. 1993. 1993. La India. <sup>2</sup>	Femenino de 6 años de edad originaria del oeste de la India.	1 paciente.	Niveles de aminoaciduria. Cariotipo. Biopsia de piel.	Alteraciones del lenguaje. Imposibilidad a la marcha.	No se menciona	Femenino de 6 años con ictiosis, oligofrenia y paraparesia espástica, con historia de padres consanguíneos.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Koone MD y cols. 1990. 1900. EE.UU.. <sup>30</sup>	Femenino de 15 años, con triada clásica característica pero con actividad enzimática normal.	1 paciente	Niveles de octadecanol. Biopsia de piel con microscopía electrónica. Niveles de FAO de cultivo de fibroblastos.	Disartria. Problemas de aprendizaje.	Emolientes tópicos. Queratolíticos. Loción de lactato de amonio. Acido mandelico. Gel de acido salicílico al 6%. Etretinato.	Presenta ictiosis, retraso mental y espasticidad leve pero con actividad enzimática normal determinada por niveles de octadecanol y FAO. Biopsia de piel: similar a otras enfermedades por atesoramiento de lípidos con ictiosis.
Fivenson DP y cols. 1987. 1989. EE.UU.. <sup>26</sup>	Masculino de 6 años del oeste de Virginia; asociado a malformación de Dandy-Walker.	1 Paciente	TAC de cráneo. IRM. EEG. Niveles de acido fitánico y de alanina. Niveles de aminoácidos en orina y sangre.	Problemas de aprendizaje. Microcefalia. Talla baja. Movimientos erráticos de extremidades superiores e inferiores. Reflujo gastroesofágico.	Urea al 25%. Propilenglicol al 50%.	SSL asociado a una variante de la malformación de Dandy-walker demostrado con TAC e IRM. Además de presentar talla baja, microcefalia y niveles discretamente elevados de alanina.
Sandhu K y cols. 2004. 2004 India. <sup>73</sup>	Paciente de la India con características típicas de este síndrome.	Femenino de 2.5 años.	IRM. Biopsia de piel.	Alteraciones del lenguaje. Imposibilidad a la marcha.	No se menciona.	Recientemente hay casos reportados en la India.
Sood M y cols. 2002. 2002. India. <sup>9</sup>	Femenino de 6 años de India con características típicas de SSL.	1 paciente femenino.	Biopsia de piel. IRM.	Puntilleo brillante en la región macular de la retina.	Sintomático con aplicaciones de parafina local. Fisioterapia. Férulas.	Femenino de 6 años con triada clásica de SSL.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Willemsen MA y cols. 2000. Países bajos. <sup>75</sup>	Femenino de 13 años.	1 paciente femenino	No se menciona	Prurito.	No se menciona	Se muestra un caso con lesiones más prominentes en piel de nuca y periumbilical. Prurito raramente acompaña a otros tipos de ictiosis.
Shrivastava U y cols. 1986. 1986. La India. <sup>76</sup>	Masculino de 12 años de padres no consanguíneos.	1 paciente	Biopsia de piel.	Alteraciones del lenguaje. Degeneración macular bilateral.	No se menciona	Se confirma diagnóstico clínico por biopsia.
Yamaguchi K y cols. 1996 1998. Japón. <sup>52</sup>	Masculino de 8 años de edad, hijo de padres japoneses.	1 paciente	Biopsia de cerebro postmortem. Radiográfico. TAC de cráneo. Biopsia de piel. EEG. Análisis cromosómico.	Antecedente de asfixia moderada. Hernia inguinal. Reflujo gastroesofágico. Micrognatia. Frente protruida. Criptorquidia. Alopecia areata. Crisis convulsivas.	No se menciona	Acumulación de dos diferentes tipos de sustancias en SNC: PAS-positivas que pueden ser lipocalcoholes o sus metabolitos y el segundo productos degradados de los lípidos de astrocitos.
Yasaka N y cols. 1990. 1992. Japón. <sup>56</sup>	Masculino Japonés de 16 años con cuadro clínico característico.	1 paciente.	Biopsia de epidermis.	Alteraciones del lenguaje. Lesiones en retina.	No se menciona	Se demostró actividad de hexanol deshidrogenasa histoquímicamente en la epidermis del paciente.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Mulder L.J y cols. 1986. 1987. Netherlands. <sup>77</sup>	Femenino, primer hija de padres no consanguíneos.	1 paciente	TAC de cráneo. Potenciales evocados auditivos. Velocidad de conducción nerviosa. Biopsia de piel. Análisis de enzimas lisosomales.	Ausencia de lenguaje y sonidos. Alteraciones dentales.	No se menciona	TAC demuestra notable pérdida de densidad de la sustancia blanca supratentorial bilateral, no mostrando cambios después de un año de seguimiento.
Ionasescu V y cols. 1972. 1973. EE.UU.. <sup>60</sup>	Masculino de 14 años, alemán.	1 paciente	Evaluación dermatoglfica. EEG. Radiográfico. EMG. Velocidad de conducción nerviosa. Análisis de LCR. Análisis por cromatografía de aminoácidos.	Degeneración macular. Defectos articulares. Hipertelorismo. Anomalias dentales. Anomalias dermatoglficas. Pie valgo. Escoliosis lumbar.	No se menciona.	Aumento de niveles en glutamina en plasma, eritrocitos, LCR y orina. En LCR niveles elevados de serina, valina, isoleucina, leucina, lisina y etanol. Excreción elevada de serina, glicina, lisina e histidina.
Dhanuka AK, Gupta M. 2002. 2002. India. <sup>10</sup>	Hermanos masculinos de 8 y 11 años de India.	2 pacientes masculinos.	Biopsia de piel. IRM. Estudios de conducción nerviosa.	Talla baja. Disartría.	No se menciona	Hermanos con tríada clásica se SSL.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Mano T y cols. 1998. 1999. Japón. <sup>49</sup>	Niños japoneses prematuros.	1 masculino, 1 femenino.	EEG. TAC craneo. IRM. Actividad enzimática en fibroblastos. Espectroscopia por RM.	Crisis febriles.	Terapia física.	Ambos pacientes mostraron dos picos espectrales anormales en 1.3 y 0.9ppm, siendo el primero el más específico.
Taube B y cols. 1998. 1999. Francia. <sup>7</sup>	Femenino de padres gitanos y masculino de padres caucásicos con triada clásica y deficiencia enzimática comprobada.	1 masculino, 1 femenino.	EEG. Biopsia de piel. Medición de actividad enzimática de FAO y FALDH.	Prurito. Estrabismo. Disartria.	Emolientes. Silla de ruedas. Terapia con acitretina. Terapia dietética. Medicina alternativa.	La intervención dietética a edades tempranas parece tener efectos benéficos. Acitretina dio buenos resultados para controlar los síntomas de la piel.
Willemsen MA. 1999. 2000. EE.UU. <sup>14</sup>	femenino de 9 años.	1 paciente	Cultivo de fibroblastos. IRM por espectroscopia. Concentración urinaria de leucotrienos y sus metabolitos. Nivel de aminotransferasas	Lenguaje con frases cortas. Prurito.	Zileuton.	El uso de Zileuton durante 5 semanas demostró mejoría de la severidad del prurito, disminución de leucotrienos y sus metabolitos en orina en un 70% y cambios favorables en la conducta de los pacientes.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Silva CA y cols. 1978. 1980. Portugal. <sup>32</sup>	Hermanos del norte de Portugal, femenino de 20 años y masculino de 5 años.	2 pacientes.	EEG. Autopsia. Análisis microscópico de piel. Pneumoencefalograma. Aminoácidos en orina y suero. Análisis de LCR	Neuroblastoma. Prematurez. Alteraciones del lenguaje. Lesiones en retina. Hiperpigmentación. Anemia.	No se menciona.	Estudio histopatológico reveló una ictiosis vulgaris, desmielinización simétrica de tractos ascendentes y descendentes de la médula y espina dorsal.
Rizzo WB y cols. 1988. 1999. Suecia. <sup>13</sup>	Pacientes con SSL(6 niños y 2 adultos) de EEUU, Chile y Suecia; y pacientes heterocigotos (padres de los afectados).	8 homocigotos. 9 heterocigotos.	Actividad enzimática en cultivo de fibroblastos en piel y leucocitos. Medición de alcoholes grasos en plasma.	No se menciona.	Dieta baja en grasas.	Actividad enzimática de la FAO en cultivo de fibroblastos esta disminuida en SSL y solo parcialmente en heterocigotos. Las concentraciones en plasma de octadecanol y hexadecanol están elevadas en homocigotos y normales en heterocigotos.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Shibaki A. 2004. 2004. Japón. <sup>74</sup>	Familia japonesa con SSL.	2 hermanos, femenino de 6a y masculino de 1a.	Biopsia de piel. Aislamiento y amplificación de gene ALDH3A2	No se menciona	No se menciona	Se detecto mutación en exon 4 (481 deIA) en la madre y mutación en exon 7 (1087-1089 del GTA) en el padre, esta ultima con deleción en valina en la posición 363 de FALDH. Se sugiere que la valina en posición 363 es esencial para la adecuada función de la FALDH.
Willemssen MA y cols. 1998. 1999. Países bajos. <sup>79</sup>	Pacientes de padres consanguíneos originarios de Turkia. Femenino de 7 años y masculino de 6 años.	2 casos masculino y femenino. Ambos padres. Caso control.	Actividad enzimática de FAO/FALDH en cultivo de fibroblastos. Análisis de DNA.	Lesiones en retina.	No se menciona.	Nueva mutación detectada: deleción 4bp (1384-1387delGAAA) en exon 9 de la FALDH, con heterogenicidad demostrada en los padres.
Van Domburg PH y cols. 1998. 1999. Países bajos. <sup>81</sup>	6 femeninos y 4 masculinos con SSL con deficiencia de FALDH. 1 paciente con SSL-like de 6 años sin deficiencia de FALDH.	8 pacientes.	Medición de actividad enzimática de cultivo de fibroblastos. IRM. MRS. Potenciales evocados somatosensoriales	Disartria pseudobulbar. Alteraciones visuales. Manchas en retina. Prurito. Alteraciones del lenguaje. Disminución de la agudeza visual. Fotofobia.	No se menciona.	IRM muestra retardo en la mielinización y un grado variable de desmielinización. MRS muestra una acumulación de lípidos en la materia blanca periventricular

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Kawakami T y cols. 1998. 1998. Japón. <sup>16</sup>	Hermanos japoneses de 13 meses y 5 años.	2 pacientes.	IRM. Biopsia de piel. Velocidad de conducción nerviosa. Medición de actividad enzimática.	Lesiones dermatológicas en abdomen y área dorsal de extremidades. Alteraciones en el aprendizaje.	Vitamina D3 en pomada.	Los pacientes presentaron características clínicas incompletas con solo un tercio de la reducción de la actividad de la enzima FALDH.
Tahakur BK. 1991. 1991. La India. <sup>82</sup>	Hermanas de 12 y 10 años de familia Hindú no consanguínea	2 pacientes.	Biopsia de piel y yeyuno.	Prurito. Dislocación recurrente de patelas. Prematurez. Infecciones de vías urinarias recurrentes. Doble sistema colector derecho. Alteraciones en retina. Disartria.	Etretinato. Emolientes tópicos.	Se revela la deficiencia enzimática en biopsia de piel y yeyunal.
Nigro JF y cols. 1995. 1996. EE.UU. <sup>11</sup>	4 hermanos (femenino de 14 y 7 años y masculino de 12 y 10 años de edad) y ambos padres.	3 pacientes.	Medición de deficiencia enzimática de cultivo de fibroblastos. Biopsia de piel. Análisis cromosómico. Aminoácidos en orina y plasma.	Dificultad para el aprendizaje. Trastorno de déficit de atención.	Etretinato 0.5-1mg/kgd. Intervención quirúrgica en extremidades.	La deficiencia enzimática se presentó en 3 hermanos. El 4 hermano y sus padres presentaron niveles similares a heterocigotos. Ninguno de los hermanos afectados cumplió con los criterios clásicos de SSL.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Scalais E y cols. 1991. 1992. EE.UU. <sup>42</sup>	Hermanos femenino y masculino de padres Europeos con fenotipo sugestivo de SSL pero con actividad enzimática normal.	2 pacientes.	Medición de la actividad enzimática. Niveles de esteroide sulfatasa. EEG. TAC de cráneo. Potenciales evocados auditivos y somatosensoriales Radiografías de extremidades y columna. Biopsia de piel. Cariotipo.	Telecanto. Fascies plana. Mandíbula pequeña. Huesos largos gruesos. Coxa valgo. Miopía y nistagmus. Atrofia coroidea. Defecto ventriculoseptal. Polidactilia postaxial. Displasia vertebral. Prolapso mitral. Escoliosis. Calasia esofágica. Displasias óseas.	No se menciona.	Ambos pacientes tenían triada clásica característica pero con actividad enzimática normal. Además de asociarse a displasia vertebral y ensanchamiento de epífisis. Ambos cariotipos con inversión pericéntrica de la parte heterocromática del cromosoma 18.
Maia M. 1973. 1974. Portugal. <sup>3</sup>	Hermanos, femenino de 20 años y masculino de 17 años con patología en nervios periféricos y bisalbuminemia.	2 pacientes	EEG. Pneumoencefalografía EMG y velocidad de conducción. Biopsia de piel. Biopsia de nervio sural. Análisis de LCR. Radiografía cervical	4 y 5 dedo sin falange distal. Osteoporosis. Ectoplón. Escoliosis dorsal. Hiperlordosis lumbar. Estrabismo.	No se menciona.	No se muestran cambios sensoriales Proteínas en sangre elevadas. Bisalbuminemia en un paciente y en la madre. EMG sin actividad espontánea. Biopsia de nervio: destrucción parcial de axones con vacuolización y fragmentación de mielina.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Guilleminault CG y cols. 1972. 1973. Francia. <sup>66</sup>	Gemelos de 4 años de edad.	2 pacientes.	Dermatoglíficos. Análisis cromosómico. Aminoácidos en orina y sangre. Niveles de colesterol, lípidos y ácido ftálico. Radiográfico. Pneumoencefalograma EEG. Biopsia de piel. EMG y velocidad de conducción.	Crisis convulsivas. Fascies inexpressiva. Pie varo. Lordosis lumbar. Separación de dientes. Espacios interdientales largos. Marcha atáxica. Nistagmus optocinético. Lesiones en retina.	Dieta libre de grasas. Leche y mantequilla eliminados de la dieta. Dieta con 54gr de proteínas, 235gr de carbohidratos, 20gr de lípidos, con 200gr de carne. Triglicéridos de cadena media (Astra Oil Company)	Se detectó uricosuria. Se encontraron anomalidades en plasma de lípidos, triglicéridos y ácidos grasos. En LCR los niveles de gammaglobulina estaban elevados. Creatinfosfocinasa elevada.
David T. J. 1980 1980 Inglaterra. <sup>63</sup>	Tercer caso reportado de SSL en gemelos	2 hermanas gemelas.	Radiografía. Biopsia de piel	Pie cavo Lordosis lumbar. Sordera mínima. Papilas ásperas y fisuras superficiales en la lengua. Pérdida de la sensación gingival. Movimiento de los músculos faciales al tragar. Acortamiento de IV y V metacarpiano de ambas manos. Acantosis nigricans.	Vitamina A 50000U	Defectos sensoriales de las encías y movimientos faciales anormales se encontraron en las gemelas. El diagnóstico se realizó hasta los 20 años de edad.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Haddad y cols. 1999 1999 Inglaterra. <sup>29</sup>	niños	femenino 5 masculino 4	biopsia estudios enzimáticos.	talla baja hipotonía truncal cifoescoliosis atrofia muscular distal. Espasticidad y flexión de rodillas y codos.	muletas alargamiento de tendón calcáneo, aductores y columna. Elongación de tendón de aquiles. Corrección quirúrgica.	Recuperación de la cirugía es de 9 meses Hay mejoría en deambulación posterior a la cirugía.
Willemsen MA. 1999. 2000. Países bajos. <sup>36</sup>	Pacientes con diagnóstico de SSL detectados en el Hospital de Nimegen entre 1991 y 1999.	13 niños (6 hombres y 7 mujeres) y 2 adultos (hermanos)	Deficiencia de la actividad enzimática en cultivo de fibroblastos. Fotografía de fondo de ojo. Angiografía con fluoresceína. Electroretinografía Electrooculografía Potenciales evocados visuales.	Astigmatismo Fotofobia Disminución de agudeza visual. Nistagmo. Miopía. Estrabismo. Puntilleo en la macula de la retina.	No se menciona	En los 15 pacientes se demuestra la presencia de manchas blanquecinas en la macula de la retina después de 1 a 2 años de edad. El número de lesiones parece aumentar discretamente con la edad del paciente.
Camey G y cols.. 2004. 2004. EE.UU. <sup>40</sup>	Estudio en 11 probandas y 2 fetos de familias con SSL no relacionadas.	13 familias no relacionadas con SSL. Edades entre 15m y 32 años a excepción de los 2 fetos.	Medición de la actividad de la FALDH en cultivo de fibroblastos en piel y células amnióticas. Exones amplificados de DNA genómico.	No se menciona.	No se menciona.	Se detectaron 7 nuevas mutaciones. 9 de ellas en estado homocigoto y 4 en estado heterocigoto.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Liden S. Y cols. 1984. 1984. Suecia. <sup>22</sup>	Pacientes con SSL	35 pacientes.	No se menciona.	Hipertelorismo. Fotofobia. Blefaritis. Conjuntivitis. Alteraciones en retina. Alteraciones en el lenguaje.	Etretinato. Emolientes tópicos.	Se analizan las características dermatológicas neurológicas, oftalmológicas, y las agregadas, comparándolo con lo ya reportado anteriormente.
Jagell S. 1981. 1982. Suecia. <sup>23</sup>	Pacientes de Suecia con SSL, 21 masculinos y femeninos entre 0 y 73 años.	36 pacientes.	Biopsia de piel.	No se menciona.	No se menciona	Se encontraron 3 tipos de ictiosis: lamelar, furfurácea y no escamosa. La síntesis de DNA de la epidermis y la producción de la capa escamosa esta aumentada.
Jagell S y cols. 1978. 1982. Suecia. <sup>25</sup>	Pacientes detectados en Suecia hasta 1978. 20 masculinos y 15 femeninos.	35 pacientes.	TAC de cráneo.	Alteraciones en retina. Alteraciones en lenguaje. Cifoescoliosis. Epilepsia. Talla baja.	Terapia física. Procedimientos ortopédicos.	Los defectos neurológicos no se relacionaron con la prematuréz. El grado de ictiosis y las alteraciones en retina varían independientemente de los síntomas cerebrales.
Holmgren G y cols. 1980. 1981. Suecia. <sup>51</sup>	Pacientes con SSL de Suecia entre 2 y 70 años.	35 pacientes.	Análisis de ácidos orgánicos en orina por electroforesis y espectrometría.	No se menciona.	No se menciona.	Solo en 4 pacientes hubo alteraciones en el análisis de mono y disacaridasas de fracciones de carbohidratos.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Willemsen MA y cols. 2000. 2001. Países bajos. <sup>12</sup>	Pacientes de familias originarias de Turkia y Netherlands.	19 pacientes de 13 familias.	EEG. IRM. Espectroscopia por RM. Actividad enzimática en cultivo de fibroblastos. Concentraciones urinarias de LTb4, 20-OH-LTB4 y 20-COOH-LTB4. Mutaciones en el gene.	Alteraciones oculares. Prurito. Disartria. Crisis convulsivas. Fotofobia. Disminución de la agudeza visual.	Silla de ruedas.	Se confirma la triada clásica, la asociación con prematuridad, las anomalías oculares y el prurito. La excreción urinaria de LTb4 y 20-OH-LTB4 está elevada y la de 20-COOH-LTB4 ausente.
Willemsen MA y cols. 1999. 1999. Países bajos. <sup>38</sup>	Niños con SSL nacidos en Netherlands. 8 femeninos y 7 masculinos.	15 pacientes.	Deficiencia de FALDH en cultivo de fibroblastos de piel.	Enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO.	No se menciona	Se encontró que el promedio de edad gestacional al nacimiento es de 35.3 SEM (DS 2.4 sem). 73% de 15 pacientes fueron embarazos pretermino.
Auada MP y cols. 2005. 2006. Brasil. <sup>41</sup>	Pacientes con SSL de 3 familias del sudoeste de Brasil	9 pacientes	Medición de actividad enzimática. Biopsia de piel.	Fotofobia. Alteraciones en retina. Prurito.	No se menciona.	Se encontró en homocigotos una mutación común c.110-1G→C en intron 7, los padres fueron heterocigotos para la mutación; la actividad enzimática fue menor del 10%.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Lossos A y cols. 2002. 2006. Israel. <sup>35</sup>	Hermanos de familia Árabe consanguínea, entre 16 y 36 años.	6 hermanos	Espectroscopia por RM. Medición enzimática. Amplificación por PCR de exones. Oftalmoscopia. Electroretinografía.	Disminución de agudeza visual. Lesiones en retina.	No se menciona	La severidad del cuadro clínico fue variada. Las manifestaciones neurológicas no fueron progresivas y no se correlacionaron con la edad. Mutación en común 682C→T.
Willemsen MA. y cols. 2001. 2001. Países bajos. <sup>6</sup>	1 masculino, 4 femeninos de 14 y 21 años.	5 pacientes.	Deficiencia enzimática en cultivo de fibroblastos. IRM. RM por espectroscopia. Concentración urinaria y en LCR de leucotrienos y metabolitos.	Prurito. Alteraciones oculares.	Zileuton. Queratolíticos tópicos. Urea. Acido láctico. Retinoides sistémicos.	Se encontró que con el uso de Zileuton las concentraciones urinarias de leucotrienos y sus metabolitos disminuían, además de mostrar disminución del prurito.
Gomori JM. Y cols. 1987. 1987. Israel. <sup>45</sup>	Familia Árabe de Jerusalem con 12 niños, 6 de ellos afectados ( de 25,23,22,13,8 y 5 años).	6 pacientes. 6 hermanos sanos. Ambos padres.	TAC de cráneo.	No se menciona	No se menciona	Los pacientes afectados presentan regiones irregulares de hipodensidad de la sustancia blanca, más marcado en los lóbulos frontales.
Hooft C y cols. 1967. 1967. Suecia. <sup>67</sup>	3 casos de SSL.	3 pacientes.	No se menciona.	No se menciona	Triglicéridos de cadena media.	Se demostró total remisión de las lesiones ictiosiformes después de un año de terapia con triglicéridos.

Autor y año de realización y de publicación, país	Características de la población	Tamaño de la Muestra	Medición	Cuadro clínico asociado	Tratamiento	Resultados
Kelson TL y cols. 1991. 1992. EE.UU. <sup>54</sup>	Pacientes con SSL, padres de los pacientes y casos controles.	11 heterocigotos, 9 casos control y 5 homocigotos.	Actividad enzimática de la FALDH y FAO en cultivo de fibroblastos.	No se menciona	No se menciona	La actividad de la FALDH en casos heterocigotos fue de 60+/-15% de la actividad normal y en SSL homocigotos es de 8+/-5%.
Judge y cols. 1989. 1990. Inglaterra. <sup>55</sup>	Mujeres de 14m, 3,8,10 y 12 años. Masculinos de 18m y 4 años. Controles.	5 mujeres. 2 masculinos. 6 controles.	Biopsia de piel. Biopsia de yeyuno.	Maculopatía de retina.	No se menciona.	Las 7 biopsias de piel mostraron: acantosis, hiperqueratosis y capa granular prominente y algunas papilomatosis. Las biopsias de yeyuno fueron morfológicamente normales. La actividad de la alcohol deshidrogenasa esta depletada en los enterocitos de yeyuno, lo que confirma el defecto generalizado del SSL.

Rizzo. 1993. 1993. EE.UU. <sup>5</sup>	No se menciona	No se menciona	Biopsia de piel. Deficiencia enzimática en leucocitos, fibroblastos y queratinocitos. Cultivo de vellosidades coriónicas.	Alteraciones en retina Talla baja Crisis febriles Alteraciones del lenguaje. Cifoescoliosis. Hipertelorismo Alteraciones dentales Displasia metafisiaria.	Etretinato 0.5-1mgkgd. Terapia dietética.	Se menciona cuadro clínico característico así como las diferentes formas de diagnóstico y tratamiento.
<b>Autor y año de realización y de publicación, país</b> Gilbert WR. Y cols. 1967. 1968. EE.UU. <sup>29</sup>	<b>Características de la población</b> Masculino de 2a 7m con SSL	<b>Tamaño de la Muestra</b> 1 paciente.	<b>Medición</b> Punción lumbar. Radiográfico. Pneumoencefalograma Biopsia de piel. Angiograma con fluoresceína.	<b>Cuadro clínico asociado</b> Hipertelorismo. Maculopatía de la retina.	<b>Tratamiento</b> No se menciona.	<b>Resultados</b> Paciente con triada clásica además de documentarse cambios oftalmoscópicos. Primer reporte de cambios maculares detectados con angiograma con fluoresceína.
Rizzo y cols. 2004. 2005. EE.UU. <sup>78</sup>	Pacientes con SSL	No se menciona	Análisis de mutación	No se menciona	No se menciona.	Se han detectado 72 mutaciones del gene ALDH3A2. Las más frecuentes mutaciones 38% y deleciones 25%. 12 defectos en las uniones de los intrones han sido demostradas.

Ruiz M y cols. 1972. 1973. México. <sup>21</sup>	Masculino de 2a6m originario de Michoacán. Primer caso mexicano.	1 paciente	Cariotipo. Análisis de aminoácidos en orina. EEG. LCR. Pneumoencefalogra ma Radiografía de manos. Biopsia de piel.	Hipertelorismo. Alteraciones del lenguaje. Clinodactilia.	No se menciona	Se describe lo que parece ser el primer caso reportado en la literatura mexicana, el cual coincide con lo ya reportado en la literatura.
<b>Autor y año de realización y de publicación, país</b>	<b>Características de la población</b>	<b>Tamaño de la Muestra</b>	<b>Medición</b>	<b>Cuadro clínico asociado</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Resultados</b>
Selmanowitz VJ y cols. 1966. 1967. Nueva York. <sup>1</sup>	Masculino de 14 y 6 años. Femenino de 15 años	3 pacientes.	Cariotipo. Biopsia de piel. Aminoácidos en orina.	Alteraciones del lenguaje. Hipertelorismo. Alteraciones de los dermatoglifos. Alteraciones en la corioretina. Displasias óseas y dentales.	No se menciona	Se asocia al síndrome alteraciones en los dermatoglifos. Primer reporte de formas atípicas del SSL.

Heijer MD y cols.  
1963.  
1965.  
California.<sup>4</sup>

4 pacientes ya  
reportados  
anteriormente  
y 6 nuevos casos.

10 pacientes.

Aminoaciduria.  
Cariotipo.  
Biopsia de piel.  
EEG.

Alteraciones  
dentales.  
Alteraciones del  
lenguaje.  
Alteraciones  
oculares.  
Crisis convulsivas.  
Retinitis pigmentosa.

No se menciona

Pacientes demostraron  
ictiosis, retraso mental  
y espasticidad. Se asociaron  
alteraciones  
oculares.  
Histopatologicamente se  
demostró eritroderma  
congénito  
ictiosiforme no buloso. No se  
había reportado  
anteriormente retinitis  
pigmentosa.