

Síndrome de sjögren-larsson: fatores genéticos, sintomas e tratamento

Sjögren-larsson syndrome: genetic factors, symptoms, and treatment

DOI:10.34119/bjhrv4n2-262

Recebimento dos originais: 02/03/2021

Aceitação para publicação: 03/04/2021

Marina Rocha Arêdes

Acadêmica do Quinto Ano de Medicina no Centro Universitário Atenas
Rua Rio Grande do Sul, Nº 911, Apto 02, Centro, Paracatu – MG, Brasil
E-mail: marinaaredes9@gmail.com

Eduardo Henrique Antunes Mann

Acadêmica do Quarto Ano de Medicina no Centro Universitário Atenas
Rua Otaciano de Melo, Nº 45, Amoreiras I, Paracatu – MG, Brasil
E-mail: eduantunesmann@hotmail.com

Tháisa Munique Ferreira Costa de Oliveira

Acadêmica do Quarto Ano de Medicina no Centro Universitário Atenas
Avenida Bias Fortes, Nº 1035, Apto 104, Bandeirantes, Paracatu – MG, Brasil
E-mail: thaisamunique@hotmail.com

Gabriela Teixeira Lima

Acadêmica do Sexto Ano de Medicina no Centro Universitário Atenas
Rua Brigadeiro Faria Lima, Qd 10, Lt 12, Setor São Francisco, Jussara – GO, Brasil
E-mail: gabriela.tl@hotmail.com

Maruza Nogueira Silva

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Atenas
Avenida Onofre de Andrade, Qd 6, Lt 11, Setor Clube, Pontalina – GO, Brasil
E-mail: nogueiramaruza@gmail.com

Caroline Dias Simões

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Atenas
Shtn Trechi I, Lote 2, Condomínio Lake Side, Bloco F, Nº 408, Brasília – DF, Brasil
E-mail: carol.dias.simoes@gmail.com

Geovanna Versiani de Britto Brandão

Acadêmica do Sexto Ano de Medicina no Centro Universitário Atenas
Rua Roberto Wachsmuch, Nº 85, Apto 01, Centro, Paracatu – MG, Brasil
E-mail: geovannaversiani@gmail.com

Larissa Botelho de Mendonça Santos

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Atenas
Rua José Joaquim de Moraes, Nº 150, Alto do Córrego, Paracatu – MG, Brasil
E-mail: larissabotelhom@gmail.com

RESUMO

A Síndrome de Sjögren-Larsson (SSL) foi descrita pela primeira vez em 1957 e até os dias atuais é pouco conhecida. Trata-se de um distúrbio autossômico recessivo caracterizado por uma desordem neurocutânea rara. A principal manifestação consiste-se pela tríade clássica que engloba: ictiose congênita, desenvolvimento de paraplegia ou tetraplegia e retardo mental. Os pacientes com SSL apresentam uma mutação no gene ALDH3A2, que codifica a enzima aldeído graxo desidrogenase (FALDH). A mutação desencadeia na queda da quantidade enzimática de FALDH presente no corpo e leva a um déficit na oxidação da cadeia longa dos ácidos graxos, gerando um depósito de metabólitos lipídicos nos tecidos. Por tratar-se de uma síndrome genética, as manifestações dermatológicas podem ser observadas desde o nascimento. Inicialmente, a pele pode apresentar-se áspera, seca e ter aspecto descamativo por defeito na queratina, manifestando-se com coloração acastanhada. Normalmente as regiões de dobras, periumbilical e pescoço estão afetadas, enquanto a face é sempre poupada. A deficiência da oxidação dos ácidos graxos também gera atraso na mielinização e desmielinização das fibras nervosas, o que pode levar a um acometimento neurológico, como um retardo progressivo no desenvolvimento motor ou uma síndrome piramidal. O paciente também pode relatar fotofobia e diminuição da acuidade visual. Outra manifestação comum apresentada é a maculopatia cristalina, caracterizada por pontos esbranquiçados circunjacentes à fóvea no fundo de olho, observada em 100% dos casos relatados. Anomalias como baixa estatura, hipertelorismo, dentes afastados, hipoplasia do esmalte dentário e cifoescoliose também podem estar presentes.

Palavras-chave: Síndrome Sjögren-Larsson, Desordem Neurocutânea, Ictiose Congênita.

ABSTRACT

Sjögren-Larsson Syndrome (SLS) was first described in 1957 and is still little known to this day. It is an autosomal recessive disorder characterized by a rare neurocutaneous disorder. The main manifestation consists of the classic triad that includes congenital ichthyosis, development of paraplegia or quadriplegia, and mental retardation. SLS patients have a mutation in the ALDH3A2 gene, which encodes the Fatty Aldehyde Dehydrogenase (FALDH) enzyme. The mutation triggers a decrease in the enzymatic amount of FALDH present in the body and leads to a deficit in the oxidation of the long chain of fatty acids, generating a deposit of lipid metabolites in the tissues. Because it is a genetic syndrome, the dermatological manifestations can be observed from birth. Initially, the skin may be rough, dry, and scaly due to a defect in the keratin, manifesting with a brownish color. Normally the folds, periumbilical, and neck regions are affected, while the face is always spared. Deficiency in the oxidation of fatty acids also causes a delay in the myelination and demyelination of nerve fibers, which can lead to neurological impairments, such as progressive retardation in motor development or pyramidal syndrome. The patient may also report photophobia and decreased visual acuity. Another common manifestation presented is crystalline maculopathy, characterized by whitish spots surrounding the fovea at the fundus, observed in 100% of the reported cases. Anomalies such as short stature, hypertelorism, distant teeth, enamel hypoplasia, and kyphoscoliosis may also be present.

Keywords: Sjögren-Larsson Syndrome, Neurocutaneous Disorder, Congenital Ichthyosis.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sjögren-Larsson é uma rara doença autossômica recessiva que foi descoberta na Suécia em 1957. Essa síndrome é classicamente caracterizada por ictiose congênita, desenvolvimento de paraplegia ou tetraplegia e retardo mental. A doença apresenta uma herança genética autossômica recessiva com penetração variável do gene. Caracteriza-se por um erro inato no metabolismo dos lipídios devido à deficiência da enzima aldeído graxo desidrogenase, desencadeado por um déficit na oxidação da cadeia longa dos ácidos graxos, e gerando depósito de metabólitos lipídicos nos tecidos. O objetivo desse estudo visa revisar a respeito da Síndrome de Sjögren-Larsson, a fim de tornar a doença mais conhecida no meio médico e, desta forma, auxiliar na identificação do diagnóstico e do tratamento, a fim de aumentar a qualidade de vida dos portadores dessa rara síndrome.

2 METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica e documental com objetivo qualitativo, de abordagem descritiva e de natureza básica. Foi realizado nas bases de dados PubMed, Lilacs e SciELO utilizando-se os descritores “Síndrome Sjögren-Larsson”, “desordem neurocutânea” e “ictiose congênita”. Foram incluídos artigos de revisão e estudos observacionais publicados nos últimos anos, em língua portuguesa e inglesa com acesso aberto. Foram excluídos artigos incompletos, que não tratassem do tema estudado e cartas ao editor.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 CONCEITO

A Síndrome de Sjögren-Larsson (SSL) é uma desordem neurocutânea rara. Foi descrita pela primeira vez há algumas décadas, caracterizando-se pela tríade: ictiose congênita, desenvolvimento de paraplegia ou tetraplegia e retardo mental. A ictiose tem distribuição generalizada e seus aspectos histológicos da pele incluem hiperqueratose, papilomatose, acantose e também a presença de uma camada granular levemente espessada.

Os pacientes apresentam déficit na oxidação da cadeia longa dos ácidos graxos por um erro inato no metabolismo dos lipídios pela deficiência da enzima aldeído graxo desidrogenase (FALDH), gerando depósito de metabólitos lipídicos nos tecidos. Essa alteração é causada pela mutação do gene ALDH3A2, que codifica a FALDH e que tem

a função de impedir o acúmulo de aldeídos graxos tóxicos, convertendo-os em ácidos graxos.

A manifestação da doença ocorre pelo acúmulo de lipídio na pele e no sistema nervoso. Os ácidos graxos acumulados na pele desorganizam a barreira transepidermica de água, levando à sua perda e à instalação da ictiose. A deficiência da oxidação dos ácidos graxos gera atraso na mielinização e desmielinização das fibras nervosas. Essa alteração na integridade da membrana mielínica no sistema nervoso gera o quadro neurológico.

3.2 EPIDEMIOLOGIA

A SSL foi descrita em 1957 por Sjögren e Larsson a partir do estudo em 28 pacientes que apresentavam a tríade: ictiose congênita, desenvolvimento de paraplegia ou tetraplegia e retardo mental. A enfermidade, embora rara, apareceu no Brasil há 40 anos e sua maior prevalência pode ser observada na Suécia (com a proporção de um para 100.000 indivíduos), onde foram registradas as primeiras ocorrências. A doença pode ter entrado no Brasil com a imigração europeia ocorrida no século XVI, uma vez que a mutação específica nos casos brasileiros se assemelha geneticamente com os registros de pacientes espanhóis.

3.3 MANIFESTAÇÃO

As manifestações dermatológicas iniciam-se com eritema ao nascimento. No início, a pele torna-se áspera, seca e descamativa por defeito na queratina, possuindo coloração acastanhada. Normalmente as regiões periumbilical, pescoço e dobras estão afetadas, enquanto a face é sempre poupada. O prurido é universal e persistente, gerando escoriação e liquenificação. Pode ainda haver a presença de ceratodermia palmo-plantar.

Além disso, pode manifestar-se também um acometimento neurológico, o qual pode ser observado durante a infância com um retardo progressivo no desenvolvimento motor, síndrome piramidal e espasticidade, sendo os membros inferiores os mais acometidos. A espasticidade nas fases avançadas da doença pode atingir os membros superiores e a região perioral, dificultando a fala e a alimentação. O retardo mental é acentuado, sendo presente, em alguns casos, a evidência de crises convulsivas.

O paciente pode relatar fotofobia e a diminuição da acuidade visual, os quais são comuns desde os primeiros anos de vida. Outra manifestação comum é a maculopatia cristalina, caracterizando-se por pontos esbranquiçados circunjacentes à fóvea no fundo

de olho, observada em 100% dos casos relatados. Essa manifestação provavelmente ocorre devido ao depósito de pigmento de lipofuscina no epitélio da retina. Essas alterações oculares observadas são geralmente bilaterais. Os cristais branco-amarelados em área retiniana aparecem nos dois primeiros anos de vida e vão aumentando em número com o avançar da idade. As anormalidades oculares não têm relação com a severidade da ictiose ou com as anormalidades neurológicas. Acredita-se que as lesões oftalmológicas sejam um sinal patognomônico da síndrome.

Anomalias como baixa estatura, hipertelorismo, dentes afastados, hipoplasia do esmalte dentário e cifoescoliose também podem ser manifestados em portadores de SSL.

3.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SSL não é simples e depende de um conjunto de avaliações de profissionais geneticistas, neurologistas e dermatologistas. É feito pela presença da tríade clássica: ictiose congênita, desenvolvimento de paraplegia ou tetraplegia e retardo mental, e também pela alteração em fundo de olho.

A confirmação diagnóstica ocorre por análise enzimática: através da demonstração da deficiência da enzima aldeído graxo desidrogenase (FALDH) ou do complexo oxidoreductase em cultura de fibroblastos em biópsias de pele, podendo ser confirmada por identificação de mutações conhecidas pela polimerase específica do alelo. Apenas metade dos pacientes com doença cutânea e sintomas neurológicos semelhantes à Síndrome de Sjögren-Larsson apresentam deficiência de aldeído graxo desidrogenase.

A identificação de excreção urinária anormal do leucotrieno B4 e seus metabólitos também são utilizados.

3.5 GENÉTICA

A Síndrome de Sjögren-Larsson caracteriza-se por um distúrbio autossômico recessivo que está localizado no gene 17p11.2. O gene da isoenzima aldeído desidrogenase pode resultar em uma deficiência da enzima microssômica aldeído desidrogenase, que está envolvida na síntese lipídica epidérmica e sua deficiência pode resultar numa interrupção da função de estrato córneo como barreira à água.

Grande parte das mutações manifesta-se como única para cada família afetada. Há ainda a possibilidade de heterogeneidade genética.

3.6 BIOQUÍMICA

A patogênese exata da SSL ainda é incerta. A deficiência de aldeído desidrogenase presente na síndrome prejudica o processo que catalisa a oxidação de aldeídos graxos de cadeia média e longa.

O leucotrieno B₄, potente mediador pró-inflamatório, desempenha um papel em uma variedade de doenças, sendo seu metabolismo desordenado nessa síndrome, que normalmente é inativado pela enzima desidrogenase. Esse marcador pode ser uma explicação para alguns aspectos da fisiopatologia da SSL.

A enzima desidrogenase é necessária para a oxidação do aldeído graxo derivado do metabolismo dos graxos ésteres de álcool, sendo um caminho importante na síntese lipídica epidérmica e sua deficiência pode perturbar a barreira de água, resultando no ressecamento da pele.

3.7 TRATAMENTO

Atualmente as opções terapêuticas para SSL estão limitadas ao tratamento sintomático de manifestações cutâneas e neurológicas. Retinóides orais e diversos tratamentos tópicos, como cremes contendo ureia, são usados para as manifestações cutâneas. A espasticidade é tratada com procedimentos cirúrgicos, injeções de toxina botulínica e baclofeno oral ou intratecal. As convulsões são controladas com antiepiléticos.

Novas abordagens terapêuticas inovadoras e prospectivas para SSL estão atualmente em consideração e potencialmente ajudarão a aliviar o fardo dos sintomas graves dos pacientes afetados. O tratamento cirúrgico das contraturas articulares pode ser necessário.

O tratamento das crianças acometidas deve ser multidisciplinar, com conselhos de vários especialistas, incluindo neurologistas, dermatológicas, oftalmologias, cirurgiões ortopédicos e fisioterapeutas.

Dietas especiais podem ser experimentadas no começo da doença, a fim de diminuir a ingestão total de gordura e de ácidos graxos n-3 e n-6. As lesões presentes na pele devem ser tratadas por hidratação abundante com banhos com emolientes e agentes queratolíticos. Certos tipos de ictiose tiveram uma melhora significava após tratamento por aplicação tópica de calcipotriol, o análogo da vitamina D.

Tendo em vista o papel do metabolismo defeituoso do leucotrieno B₄ na Síndrome de Sjögren-Larsson, ensaios terapêuticos com zileuton, um inibidor da 5-lipoxigenase, pode ser necessário, principalmente se o prurido for grave.

A terapia genética pode também ser viável, uma vez que já foi demonstrado que o uso de células de hamster, vetores de vírus adenoassociados, pode atingir tecidos relevantes, sendo capaz de restaurar a gordura da deficiência de aldeído desidrogenase.

4 CONCLUSÃO

A Síndrome de Sjögren-Larsson é rara e, por este motivo, a literatura ainda é escassa quanto às informações e caracterizações da doença. Apesar de ser pouco difundida, é crucial que os profissionais da área da saúde tenham conhecimento sobre essa patologia, afim de que o diagnóstico seja dado o mais precocemente possível ao paciente e o tratamento seja ofertado da maneira correta. Desta forma, o indivíduo portador da síndrome passa a ter uma maior qualidade de vida e um aumento significativo na sua sobrevida.

REFERÊNCIAS

BENEZ, Marcela Duarte Villela et al. Você conhece esta síndrome?. *An. Bras. Dermatol.* Rio de Janeiro, v. 85, n. 6, p. 951-953, Dec. 2010. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000600033&lng=en&nrm=iso>. access on 14 Dec. 2020.

RABELLO, Leonardo Portela et al . Síndrome Sjögren - Larsson. *Rev. bras.ofthalmol.* Rio de Janeiro, v. 70, n. 6, p. 416-418, Dec. 2011. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802011000600016&lng=en&nrm=iso>. access on 14 Dec. 2020.

RIZZO, W B. “Sjögren-Larsson syndrome.” *Seminars in dermatology* vol. 12,3 (1993): 210-8.

ROY, U; DAS, U; PANDIT, A; DEBNATH, A. Sjögren-Larsson syndrome: a rare disease of the skin and central nervous system. *BMJ Case Rep.* 2016 Apr 19;2016: 10.1136/bcr-2016-215110.

SANTOS, Raquel do Carmo. Dermatologista investiga casos brasileiros de uma doença rara. *Jornal da Unicamp.* São Paulo, ed 323, p. 8, mai 2006.

WEUSTENFELD, M. et al. Genotype and phenotype variability in Sjögren-Larsson syndrome. *Human Mutation*, v. 40, n. 2, p. 177–186, 2019.