



Le syndrome de Sjögren-Larsson (SLS) a été décrit initialement par Sjögren et Larsson respectivement en 1956 et 1957, dans des familles consanguines du nord de la Suède (région du Vasterbotten), où l'incidence était estimée à 10,2 cas pour 100 000 naissances [1]. Une incidence beaucoup plus faible (< 1 cas pour 100 000 naissances) est observée dans les autres populations. Il s'agit d'une affection neurocutanée de transmission autosomique récessive. Les patients présentent un déficit dans le métabolisme des alcools gras par réduction de l'activité catalytique de la « fatty aldehyde deshydrogenase » (FALDH) [2, 3]. Le défaut enzymatique est lié à des mutations dans le gène codant pour la FALDH [4]. La symptomatologie comporte classiquement une triade : ichtyose congénitale, atteinte neurologique avec diplégie spastique et oligophrénie ; une atteinte ophtalmologique de type dystrophie maculaire est présente dans 30 p. 100 des cas. La forme classique est caractérisée par la précocité et la gravité des signes cliniques, mais il existe des formes modérées ou incomplètes de la maladie dont le diagnostic est difficile et souvent plus tardif. Malgré ces disparités cliniques, le SLS est génétiquement homogène. La connaissance du gène en cause a permis une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie.

### Physiopathologie

Le syndrome de Sjögren-Larsson est lié à un déficit d'activité d'une enzyme microsomale : la fatty aldéhyde deshydrogénase (FALDH) appartenant au complexe alcool gras NAD oxydo-réductase nécessaire à l'oxydation des alcools gras en acides gras [2, 3] (fig. 1). La FALDH appartient à la classe 3 de la famille des aldéhyde-deshydrogénases, enzymes classées selon leur séquence aminée, leurs propriétés cinétiques et leur localisation subcellulaire. La FALDH joue un rôle majeur dans l'oxydation d'aldéhydes gras dérivés de diverses voies du métabolisme de lipides comprenant les alcools gras à moyenne et longue chaîne [2], les dérivés éthers-oxydes des glycérolipides [5, 6], l'acide phytanique [7] et les leucotriènes B<sub>4</sub> [8, 9]. La contribution relative des différentes voies lipidiques dans la pathogénie du SLS varie probablement selon le taux lipidique des différents tissus et leur degré de catabolisme.

Les alcools gras représentent une classe ubiquitaire de lipides principalement issus de l'alimentation. Leurs rôles sont peu connus, ils semblent servir essentiellement à la biosynthèse d'autres lipides incluant les éthers de lipides et les cérides. Le défaut d'oxydation des aldéhydes gras aliphatiques issus du métabolisme des alcools gras à moyenne et longue chaînes conduit à une accumulation de ces alcools gras, les patients SLS présentent des taux plasmatiques élevés d'hexadécanol et d'octadécanol [2, 3].

La FALDH catalyse également l'oxydation des aldéhydes gras issus du métabolisme des éthers de lipides. Le catabolisme de ces composés commence par l'hydrolyse de la liaison éther de leur groupement alkyl qui libère un aldéhyde gras. Ces lipides particulièrement abondants dans la myéline, la

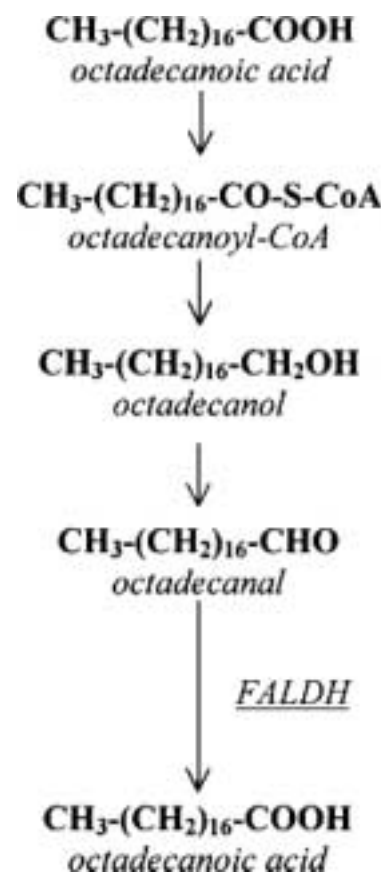


Fig. 1. Oxydation des aldéhydes gras (octadécanal) catalysé par la fatty aldehyde deshydrogenase (FALDH) en acides gras. CoA = coenzyme A.

peau et le coeur sont une autre source d'aldéhydes gras [5]. Les aldéhydes aliphatiques sont des molécules réactives qui, par modifications covalentes des macromolécules, peuvent altérer la structure et la fonction des membranes cellulaires ainsi que les propriétés catalytiques des enzymes membranaires [5]. L'ichtyose et les défauts de myélinisation sont rencontrés constamment dans le SLS. On suppose qu'ils sont dus à l'accumulation d'alcools gras à longue chaîne et la modification des macromolécules par l'excès d'aldéhydes gras. Ce serait surtout l'accumulation de ces alcools gras qui conduirait à l'altération de la barrière cutanée épidermique, augmentant ainsi la perte en eau transépidermique responsable de l'ichtyose [10].

En outre, l'important turn-over des dérivés éther-oxydes glycérolipidiques dans la peau et la myéline génère des taux élevés d'autres aldéhydes gras, qui pourraient avoir également une part importante dans la pathogenèse. Parmi les éthers de glycérophospholipides les plus connus, on trouve les plasmalogènes qui sont particulièrement abondants dans les membranes myéliniques où ils sont métaboliquement actifs [5, 6]. Ils semblent protéger les membranes des cellules contre le stress oxydatif en piégeant les espèces réactives de l'oxygène ou en captant les halogénures en excès comme l'iode.

La FALDH semble avoir également un rôle dans deux étapes distinctes de la dégradation du phytol et de l'acide phytanique qui présente une toxicité neurologique [7]. Le phytol est un alcool gras à chaîne ramifiée dérivé de l'alimentation, il est oxydé en acide phytanique par la FALDH. L' $\alpha$ -oxydation de l'acide phytanique génère un aldéhyde gras lui-même oxydé en acide pristanique par la FALDH.

Enfin, plus récemment la FALDH a été impliquée dans l'inactivation du leucotriène B<sub>4</sub>, puissant médiateur pro-inflammatoire jouant un rôle dans divers processus pathologiques [8, 9]. FALDH permet la conversion du  $\omega$ -aldéhyde-LTB<sub>4</sub> en  $\omega$ -carboxy-LTB<sub>4</sub> (fig. 2). Son déficit n'est pas compensé par des voies alternes et conduit à l'accumulation du LTB<sub>4</sub> et de ses métabolites en amont du défaut enzymatique. *In vivo* chez les patients atteints de SLS on trouve une excrétion anormale de LTB<sub>4</sub> et de  $\omega$ -hydroxy-LTB<sub>4</sub> alors que le  $\omega$ -carboxy-LTB<sub>4</sub> est absent. Le LTB<sub>4</sub> semble avoir un rôle primordial dans la genèse du prurit [8, 9].

## Génétique

Le SLS est une affection transmise sur le mode autosomique récessif et liée à des mutations dans le gène *ALDH3A2* co-

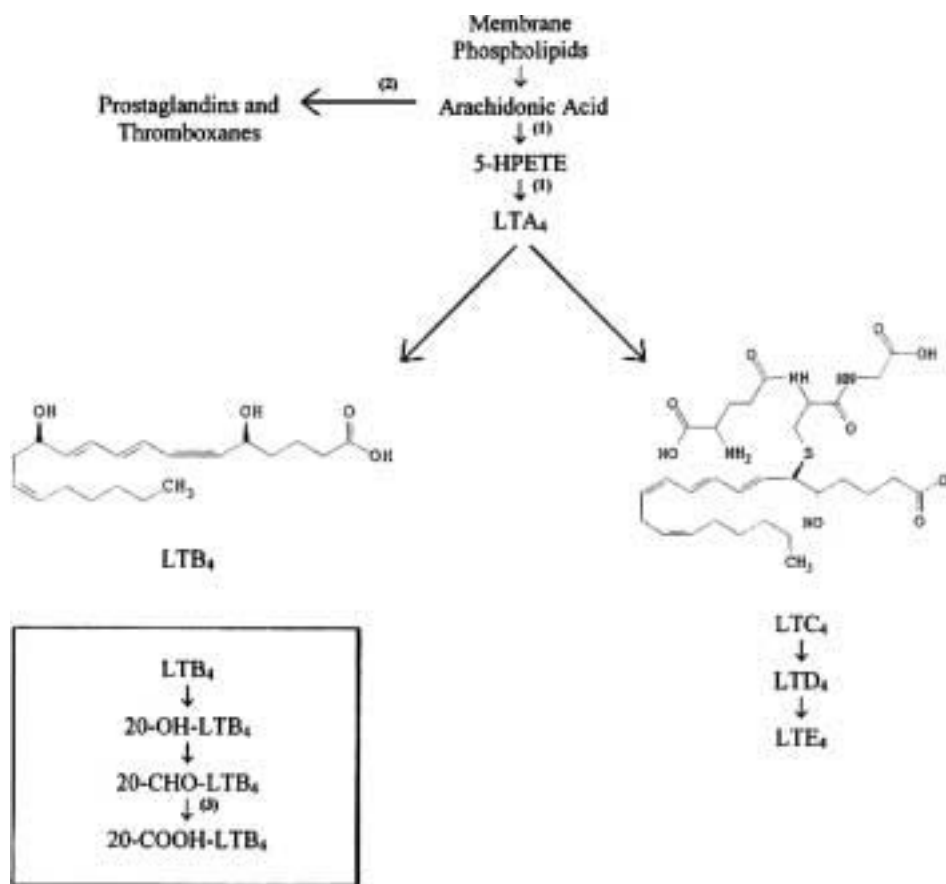


Fig. 2. Voie métabolique de biosynthèse des leucotriènes (LTs), prostaglandines et thromboxanes et dégradation microsomale du LTB<sub>4</sub> en 20-COOH-LTB<sub>4</sub>. 5-HPETE: 5S-hydroxyperoxy-6, 8, 11,14-eicosatetraenoate. Enzymes annotées : 5-lipoxygénase (1), cyclooxygénase (2), et fatty aldéhyde déhydrogénase (3) (Willemsen *et al.* Defective metabolism of leukotriene B<sub>4</sub> in the Sjögren-Larsson syndrome. J Neurol Sci 2001;183:61-7.

dant pour la FALDH. Le gène a été localisé par analyse de liaison dans des familles consanguines, puis cloné à partir de l'ADNc en 1996 [4]. Il est situé sur le bras long du chromosome 17 (en 17q11.2). Il s'étend sur 31 kb et comporte 10 exons et 9 introns (fig. 3). Il est situé à environ 60 kb du gène *ALDH3A1*, codant aussi pour une aldéhyde déshydrogénase avec une séquence et une structure intron-exon homologues. *ALDH3A2* est largement exprimé dans les tissus et code une protéine de 485 acides aminés. L'épissage alternatif du gène code un deuxième transcrit donnant une protéine de 508 acides aminés dont le rôle est moins bien connu [11].

Environ 70 mutations ont été décrites [12]. La majorité est de type faux-sens (substitution nucléotidique) ; on observe également des délétions et des mutations du site d'épissage. La plupart des mutations sont privées mais quelques mutations communes ont été trouvées pouvant être le reflet d'un effet fondateur ou d'évènements mutationnels récurrents [11]. Une mutation (943 C → T) est retrouvée fréquemment dans des populations d'Europe du Nord et de Suède [13, 14]. Les mutations perte de fonction sont responsables d'une réduction sévère voire complète de l'activité catalytique de la FALDH. La mutation 798G → C a la particularité d'entraîner la production d'un ARN messager instable non traduit [12, 14].

Le large spectre de mutations contraste avec un phénotype habituellement homogène. Aucune corrélation génotype-phénotype n'a été établie [12, 14]. La sévérité du phénotype clinique ne semble pas corrélée à des mutations spécifiques ni au taux d'activité enzymatique résiduel [12, 14].

## Clinique

Le SLS n'est pas létal et ne correspond pas à une affection neurodégénérative progressive. Les patients survivent généralement jusqu'à l'âge adulte. Le diagnostic de syndrome de

Sjögren-Larsson est porté devant l'association d'une ichtyose congénitale, d'une diplégie spastique révélée dans les 3 premières années de vie et d'un retard psychomoteur.

### ATTEINTE DERMATOLOGIQUE : ICHTYOSE (fig. 4, 5, 6, 7)

Elle est au premier plan et l'aspect caractéristique de la peau va permettre d'évoquer le diagnostic précocément avant l'apparition de la spasticité. L'hyperkératose est souvent présente dès la naissance ou se manifeste durant les premiers jours de vie [1, 15, 16]. Cependant de véritables membranes collodionnées n'ont jamais été décrites. L'érythrodermie est prononcée chez le nouveau-né puis a tendance à s'atténuer. L'ichtyose va se développer complètement en un an, elle est généralisée et plus épaisse sur les faces latérales de l'abdomen, du cou et des zones de flexion. Les extrémités (dos des pieds et mains) peuvent aussi être atteintes [16]. Le prurit est quasi constant, contrastant avec les autres formes d'ichtyose qui sont généralement non prurigineuses [14, 16]. Il s'agit d'un signe essentiel car hautement évocateur du diagnostic. L'ichtyose peut se présenter sous forme de fines squames furfuracées ou encore comme une hyperkératose de type lamellaire avec des squames épaisses. Les zones les plus épaisses prennent une coloration jaune à brun foncé avec une apparence lichénifiée. Les paumes et les plantes présentent une hyperkératose diffuse et une desquamation à des degrés de sévérité variables. Le visage est relativement épargné [15, 16]. Les ongles et les cheveux sont normaux ainsi que la sudation. Des altérations des dermatoglyphes comme une hyperlinéarité palmaire sont observées.

L'histologie est peu spécifique. L'étude de fragments cutanés montre une hyperkératose avec quelques plages de parakératose, une acanthose, une papillomatose et un infiltrat inflammatoire lymphocytaire diffus dans le derme. Les études ultrastructurales révèlent des inclusions intracytoplasmiques lamellaires anormales dans les cellules épineuses, granulaires et cornées. L'appareil de Golgi semble

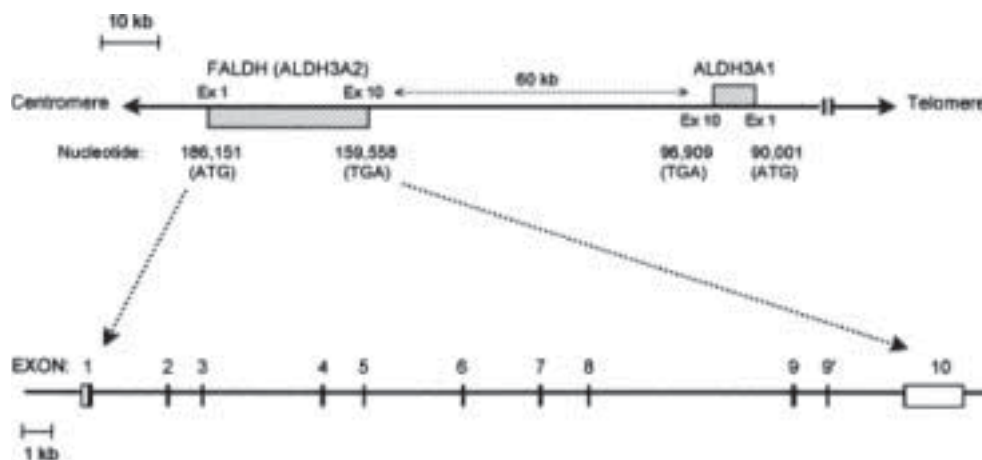


Fig. 3. Organisation du gène humain FALDH ( nommé également ALDH3) sur le chromosome 17p11.2. Le locus a été séquencé et assemble en contig d'environ 191 kb. *ALDH3A1* est codé par le brin ADN sens, alors que FALDH est codé par le bras antisens dans le sens contraire. Les nombres réfèrent la position nucléotidique pour le codon initiateur (ATG) et le codon stop (TGA) du gène sur le contig. La distance entre FALDH et *ALDH3A1* est d'environ 60kb (Rizzo WB, Lin Z, Carney G. Fatty aldehyde dehydrogenase: genomic structure, expression and mutation analysis in Sjögren-Larsson syndrome. Chem Biol Interact 2001;130-132:297-307).



Fig. 4. Présentation néonatale du SLS, associant une érythrodermie et un épaississement cutané.



5a

5b

5c

volumineux. Les mitochondries sont en grand nombre. Parfois des gouttelettes lipidiques sont visibles dans la couche cornée [17].

#### ATTEINTE NEUROLOGIQUE : DIPLÉGIE SPASTIQUE ET RETARD MENTAL

Au début, la symptomatologie associe une hypertonie musculaire, des anomalies des réflexes ostéotendineux, puis une parésie voire une tétraparésie s'installe. Ces troubles apparaissent en général entre 4 à 30 mois [1, 14, 18]. La parésie spastique est plus sévère au niveau des membres inférieurs, elle s'aggrave progressivement durant les premières années de vie. En raison des contractures, de nombreux patients n'acquerront jamais la marche, même si la spasticité finit par se stabiliser. Le retard mental est souvent sévère et se révèle parallèlement à la progression de la spasticité. Un retard ou des troubles du langage sont présents. Les convulsions épileptogènes sont inconstantes (30 à 50 p. 100 des patients) [14]. La petite taille observée est une conséquence du mauvais développement des membres parétiques et des contractures articulaires [14, 18].

Les anomalies mises en évidence à l'IRM sont peu spécifiques, elles sont décelables chez tous les patients mais à des degrés de sévérité variable. Elles sont confinées à la substance blanche, suggérant une accumulation de lipides. Elles comportent une gliose périventriculaire, un retard de la myélinisation et un déficit permanent mais modéré de la myéline. Elles s'aggravent pendant les premières années de vie puis se stabilisent et leur importance n'est pas corrélée à la sévérité phénotypique [19, 20].

La spectroscopie par résonance magnétique révèle un signal anormal dans le spectre lipidique (0,8 et 1,6 ppm) au ni-



Fig. 5. 5a, 5b, 5c. Même enfant à l'âge de 1 an. Ichtyose diffuse, plus prononcée au niveau des zones de flexions, avec de fines squames et des lésions non spécifiques de grattage.



a | b

**Fig. 6. 6a, 6b.** Même enfant à l'âge de 6 ans, l'ichtyose est plus marquée, la peau est épaissie et prend une coloration typique brun jaune.

veau de la substance blanche périventriculaire. Ce pic lipidique est caractéristique de la maladie et probablement secondaire à l'accumulation d'alcools gras à longues chaînes et d'aldéhydes gras à l'origine du retard de myélinisation et de la dysmyélinisation. La hauteur du pic lipidique ne semble pas corrélée à la sévérité, cependant la présence d'anomalies spectroscopiques correspond à des phénotypes sévères [14].

#### ATTEINTE OPHTALMOLOGIQUE : RÉTINOPATHIE CRISTALLINIENNE

Les anomalies ophtalmologiques sont présentes dans 30 p. 100 des cas et incluent des modifications non spécifi-

ques telles que blépharite, conjonctivite ou érosions ponctuelles de la cornée [14].

La photophobie est une plainte fonctionnelle très fréquente [14, 21]. Les lésions spécifiques sont constituées par des taches scintillantes bilatérales blanches jaunâtres localisées sur la rétine au niveau de la fovéa et de la périphérie. Elles apparaissent au bout de quelques années et on observe une augmentation du nombre de taches au cours du temps [21, 22]. Les rétinopathies cristalliniennes sont retrouvées dans diverses pathologies incluant des maladies héréditaires ophtalmologiques primitives, des maladies métaboliques ou



a | b

**Fig. 7. 7a, 7b.** Deux aspects palmo-plantaires de gravité différente.



bien des pathologies rénales. Cependant la présence à la fois de cristaux jaunes blancs dispersés dans la fovéa et les aires para fovéales et l'absence d'autres anomalies visibles dans la rétine est caractéristique du SLS [22]. On ne trouve pas de corrélation entre le nombre de taches et la sévérité de l'atteinte cutanée ou neurologique. Ces tâches sont le reflet de l'accumulation de cristaux dans la macula car la rétine a un métabolisme lipidique actif dans lequel une part importante d'acides gras à longue chaîne est impliquée. D'autre part les  $LTB_4$  sont produits en majorité par les cellules sanguines mais également par la rétine elle-même. A ce niveau la luminosité ou des facteurs de stress peuvent augmenter la production de  $LTB_4$  et l'absence de sa dégradation a pour conséquence une élévation des concentrations de  $LTB_4$  conduisant aux dépôts cristalliniens observés dans le SLS [22].

#### SLS ET PRÉMATURITÉ

Alors que les grossesses ne sont généralement pas compliquées, on note une fréquence accrue (73 p. 100 dans une étude sur 15 patients) de naissances avant terme chez les nouveaux-nés atteints de SLS [15]. La moyenne de la durée gestationnelle est autour de 35 semaines. Une explication possible de ces naissances avant terme est le défaut d'inactivation du leucotriène  $B_4$  ( $LTB_4$ ) [23].

#### FORMES CLINIQUES

La forme classique associant la triade ichtyose, spasticité et retard mental, est caractérisée par un certain degré d'uniformité. Néanmoins, il existe une variabilité phénotypique intrafamiliale suggérant la participation de facteurs environnementaux et de gènes modificateurs [14]. On a décrit des formes plus modérées de SLS pour lesquelles la reconnaissance de la maladie est plus difficile et dont le diagnostic est possible seulement depuis l'avènement du diagnostic moléculaire de certitude [24].

Certaines présentations sont caractérisées par la présence des signes classiques qui sont a minima. L'atteinte cutanée peut être moins étendue sous forme de quelques plaques d'hyperkératose brunâtres, le prurit est alors moins sévère. Les patients peuvent présenter une intelligence normale sans trouble du langage et les signes neurologiques à type de diplégie spastique n'apparaissent que tardivement, cependant, les anomalies rétinienne spécifiques sont retrouvées très fréquemment [14, 25]. Certains patients ne présentent qu'un des signes de façon isolée (diplégie, ichtyose). C'est dans ces situations que le diagnostic est plus tardif voire non fait [26]. Les diagnostics différentiels sont en effet les différentes formes d'ichtyose dans le cas d'une présentation cutanée pure et un syndrome de Little par exemple pour la forme neurologique du SLS.

#### Confirmation du diagnostic

La mise en évidence du taux élevé des alcools gras plasmatiques (hexadécanol et octadécanol) et des plasmalogènes

érythrocytaires constitue un élément d'orientation [5, 27]. Le taux des aldéhydes gras libres est normal et les taux sériques de certains acides gras polyinsaturés sont abaissés (notamment dérivé  $\Delta$ -6 désaturé de l'acide linoléique) [3, 27].

Les investigations biologiques de routine ne montrent aucune anomalie ni dans le sang, ni dans le liquide céphalorachidien ou les urines.

La FALDH étant impliqué dans la transformation de  $20\text{-CHO-LTB}_4$  en  $20\text{-COOH-LTB}_4$ , on trouve une concentration élevée de  $LTB_4$  et  $20\text{-OH-LTB}_4$  chez les patients alors que le  $20\text{-COOH-LTB}_4$  est absent. L'analyse des métabolites urinaires du  $LTB_4$  constitue un outil diagnostique supplémentaire et non invasif du diagnostic de SLS, leur concentration ne prédit cependant pas la sévérité du phénotype [8, 9].

Le diagnostic évoqué devant la présentation clinique sera confirmé par la mise en évidence du déficit enzymatique de la FALDH [2, 3]. La mesure de l'activité enzymatique de la FALDH sur des fibroblastes en culture obtenus à partir des biopsies cutanées des patients retrouve une activité résiduelle de l'enzyme considérablement diminuée (de 0 à 25 p. 100 du témoin, en moyenne inférieure à 10 p. 100). Les hétérozygotes obligatoires pour le SLS ont une activité à environ 50 p. 100 de la valeur normale. L'activité de la FALDH est aussi déficitaire dans les kératinocytes, les leucocytes sanguins circulants et dans tous les tissus des sujets atteints.

Le séquençage direct du gène permet de rechercher les mutations en cause [28]. Les patients peuvent être homozygotes ou bien hétérozygotes composites. La mutation à l'état hétérozygote est ensuite recherchée chez les parents. Les mutations retrouvées chez les patients atteints de SLS sont hétérogènes. Le séquençage complet du gène  $ALDH3A2$  est fastidieux. Le screening de mutations communes ciblées selon l'origine ethnique du patient permet une analyse plus efficace [12, 29].

Le diagnostic prénatal est réalisé soit par étude enzymatique de la FALDH à partir de biopsie de peau foetale (19 semaines de grossesse), soit plus tôt (13 ou 14 semaines de grossesse) par recherche directe de la mutation sur des cultures cellulaires de villosités choriales [30, 31]. L'analyse génétique est plus rapide mais elle requiert la connaissance des mutations spécifiques (cas index).

#### Traitement

La prise en charge des patients atteints de SLS est multidisciplinaire et inclut un suivi dermatologique, neurologique, pédiatrique, ophtalmologique et orthopédique [32].

Les traitements disponibles sont purement palliatifs.

#### THÉRAPEUTIQUE DIÉTÉTIQUE

L'administration d'un régime pauvre en acides gras à longue chaîne reste discuté. Il semble qu'un régime pauvre en graisses avec une supplémentation en acides gras à chaînes moyennes, s'il est commencé tôt et que l'observance est bonne,

permette une amélioration de l'aspect cutané [12, 33]. Cependant, cette diète ne permet pas de réduire significativement les taux d'alcool gras plasmatiques car il existe une voie endogène produisant une quantité importante d'alcools gras à longue chaîne qui s'accumulent de la même façon chez les patients atteints de SLS. La thérapie diététique n'est donc pas suffisante dans la prise en charge des patients.

#### PRISE EN CHARGE DERMATOLOGIQUE

Les traitements non spécifiques reposent sur les rétinoïdes systémiques qui ralentissent le turn-over de l'épiderme des patients atteints de SLS. Ils ont une efficacité démontrée sur le prurit et l'hyperkératose. L'efficacité apparaît au bout de 5 à 6 semaines de traitement. Il n'y a pas d'action sur l'atteinte neurologique. La dose initiale recommandée chez les enfants est de 0,5 mg/kg/j pour l'acitrétine [34]. Localement l'application de kératolytiques à base d'urée et d'émollients a une action favorable sur l'hyperkératose et la xérose, on l'associe au traitement par rétinoïdes. Les analogues de la vitamine D-3 peuvent également être utilisés pour réduire l'hyperkératose [35, 36].

#### LES INHIBITEURS DE LA 5-LIPOXYGÉNASE

Une nouvelle stratégie thérapeutique a été développée depuis la mise en évidence du rôle de la FALDH dans la dégradation du leucotriène B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), puissant médiateur inflammatoire, dont l'accumulation peut expliquer des manifestations telles que le prurit [37]. Les LTB<sub>4</sub> sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique via la 5-lipoxygénase [8, 9]. Les inhibiteurs de la 5-lipoxygénase (Zileuton®) ont été testés dans le SLS dans le but de diminuer la production de LTB<sub>4</sub> et limiter son accumulation. Après 3 mois de traitement, il existe une réduction considérable du prurit et une amélioration de la qualité de vie des patients. L'ichtyose n'est cependant pas modifiée et la symptomatologie neurologique (spasticité et fonctions cognitives) ne s'améliore pas de façon significative [38].

#### PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Des travaux de réintroduction du gène fonctionnel FALDH dans des lignées cellulaires déficientes ont été réalisés récemment. La transvection d'un vecteur recombinant (Adeno-associated virus-2) contenant l'ADNc humain du FALDH fonctionnel permet aux cellules de retrouver une activité FALDH quasiment normale [39]. Ces premières données permettent de considérer la thérapie génique comme une future option thérapeutique du SLS.

#### Références

- Sjögren T, Larsson T. Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1957;32 Suppl 113:1-113.
- Rizzo WB, Dammann AL, Craft DA. Sjögren-Larsson syndrome. Impaired fatty alcohol oxidation in cultured fibroblasts due to deficient fatty alcohol:nicotinamide adenine dinucleotide oxidoreductase activity. *J Clin Invest* 1988;81:738-44.
- Rizzo WB, Craft DA. Sjögren-Larsson syndrome. Deficient activity of the fatty aldehyde dehydrogenase component of fatty alcohol:NAD<sup>+</sup> oxidoreductase in cultured fibroblasts. *J Clin Invest* 1991;88:1643-8.
- De Laurenzi V, Rogers GR, Hamrock DJ, Marekov LN, Steinert PM, Compton JG, et al. Sjögren-Larsson syndrome is caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Nat Genet* 1996;12:52-7.
- Rizzo WB, Heinz E, Simon M, Craft DA. Microsomal fatty aldehyde dehydrogenase catalyzes the oxidation of aliphatic aldehyde derived from ether glycerolipid catabolism: implications for Sjögren-Larsson syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2000;1535:1-9.
- Brites P, Waterham HR, Wanders RJA. Functions and biosynthesis of plasmalogens in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2004;1636:219-31.
- Van den Brink DM, van Miert JN, Dacremont G, Rontani JF, Jansen GA, Wanders RJ. Identification of fatty aldehyde dehydrogenase in the breakdown of phytol to phytanic acid. *Mol Genet Metab* 2004;82:33-7.
- Willemsen MA, de Jong JG, van Domburg PH, Rottevel JJ, Wanders RJ, Mayatepek E. Defective inactivation of leukotriene B<sub>4</sub> in patients with Sjögren-Larsson syndrome. *J Pediatr* 2000;136:258-60.
- Willemsen MA, Rottevel JJ, de Jong JG, Wanders RJ, IJlst L, Hoffman GF. Defective metabolism of leukotriene B<sub>4</sub> in the Sjögren-Larsson syndrome. *J Neurol Sci* 2001;183:61-7.
- Paige DG, Morse-Fisher N, Harper JL. Quantification of stratum corneum ceramides and lipid envelope ceramides in the hereditary ichthyoses. *Br J Dermatol* 1994;131:23-7.
- Rizzo WB, Lin Z, Carney G. Fatty aldehyde dehydrogenase: genomic structure, expression and mutation analysis in Sjögren-Larsson syndrome. *Chem Biol Interact* 2001;130-132:297-307.
- Rizzo WB, Carney G. Sjögren-Larsson syndrome: diversity of mutations and polymorphisms in the fatty aldehyde dehydrogenase gene (ALDH3A2). *Hum Mutat* 2005;26:1-10.
- De Laurenzi V, Rogers GR, Tarcsa E, Carney G, Marekov L, Bale SJ, et al. Sjögren-Larsson syndrome is caused by a common mutation in northern European and Swedish patients. *J Invest Dermatol* 1997;109:79-83.
- Willemsen MA, IJlst L, Steijlen PM, Rottevel JJ, de Jong JG, van Domburg PH, et al. Clinical, biochemical and molecular genetic characteristics of 19 patients with the Sjögren-Larsson syndrome. *Brain* 2001;124(Pt 7):1426-37.
- Jagell S, Liden S. Ichthyosis in the Sjögren-Larsson syndrome. *Clin Genet*. 1982;21:243-52.
- Levisohn D, Dintiman B, Rizzo WB. Sjögren-Larsson syndrome: case reports. *Pediatr Dermatol* 1991;8:217-20.
- Ito M, Oguro K, Sato Y. Ultrastructural study of the skin in Sjögren-Larsson syndrome. *Arch Dermatol Res* 1991;283:141-8.
- Jagell S, Heijbel HJ. Sjögren-Larsson syndrome: physical and neurological features. A survey of 35 patients. *Helv Paediatr Acta* 1982;37:519-30.
- Van Mieghem F, Van Goethem JW, Parizel PM, Van der Hauwe L, Cras P, De Merleire J. MR of the brain in Sjögren-Larsson syndrome. *Am J Neuroradiol* 1997;18:1561-3.
- Van Domburg PH, Willemsen MA, Rottevel JJ, de Jong JG, Thijssen HO, Heershap A, et al. Sjögren-Larsson syndrome: clinical and MRI/MRS findings in FALDH-deficient patients. *Neurology* 1999;52:1345-52.
- Willemsen MA, Cruysberg JR, Rottevel JJ, Aandekerck AL, Van Domburg PH, Deutman AF. Juvenile macular dystrophy associated with deficient activity of fatty aldehyde dehydrogenase in Sjögren-Larsson syndrome. *Am J Ophthalmol* 2000;130:782-9.
- Jagell S, Polland W, Sandgren O. Specific changes in the fundus typical for the Sjögren-Larsson syndrome. An ophthalmological study of 35 patients. *Acta Ophthalmol*. 1980;58:321-30.
- Willemsen MA, Rottevel JJ, van Domburg PH, Gabreels FJ, Mayatepek E, Sengers RC. Preterm birth in Sjögren-Larsson syndrome. *Neuropediatrics* 1999;30:325-7.

24. Nigro JF, Rizzo WB, Esterly NB. Redefining the Sjögren-Larsson syndrome: atypical findings in three siblings and implications regarding diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:678-84.
25. Willemsen MA, Rotteveel JJ, Steijlen PM, Wanders RJ. Incomplete Sjögren-Larsson syndrome in two Japanese siblings? *Dermatology* 1999;199:187-8.
26. Misery L, Antoine JC, Touraine R, Wanders R, Maitre S, Has C, Kraus CSn Sayli BS, Ayaso C, et al. Syndrome de Sjögren-Larsson : deux cas avec retard diagnostic. *Ann Med Interne* 2002;153:280-2.
27. Rizzo WB, Craft DA. Sjögren-Larsson syndrome: accumulation of free fatty alcohols in cultured fibroblasts and plasma. *J Lipid Res* 2000;41:1077-81.
28. Sillen A, Anton-Lamprecht I, Braun-Quentin C, et al: Spectrum of mutations and sequence variants in the FALDH gene in patients with Sjögren-Larsson syndrome. *Hum Mutat* 1998;12:377-84.
29. Kraus C, Braun-Quentin C, Ballhausen WG, Pfeiffer RA. RNA-based mutation screening in German families with Sjögren-Larsson syndrome. *Eur J Hum Genet* 2000;8:299-306.
30. Rizzo WB, Craft DA, Kelson TL, Bonnefont JP, Saudubray JM, Schulman JD, et al. Prenatal diagnosis of Sjögren-Larsson syndrome using enzymatic methods. *Prenat Diagn* 1994;14:577-81.
31. Sillen A, Holmgren G, Wadelius C. First prenatal diagnosis by mutation analysis in a family with Sjögren-Larsson syndrome. *Prenat Diagn* 1997;17:1147-9.
32. Haddad FS, Lacour M, Harper JI, Fixsen JA: The orthopaedic presentation and management of Sjögren-Larsson syndrome. *J Pediatr Orthop* 1999;19:617.
33. Taube B, Billeaud C, Labreze C, Entressangles B, Fontan D, Taïeb. Sjögren-Larsson syndrome: early diagnosis, dietary management and biochemical studies in two cases. *Dermatology* 1999;198:340-5.
34. Lacour M, Mehta-Nikhar B, Atherton DJ, Harper JI. An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. *Br J Dermatol* 1996;134:1023-9.
35. Fernández-Vozmediano JM, Armario-Hita JC, González-Cabrero A. Sjögren-Larsson syndrome: treatment with topical calcipotriol. *Pediatr Dermatol* 2003;20:179-80.
36. Lucker GP, van de Kerkhof PC, Cruysberg JR, der Kinderen DJ, Steijlen PM. Topical treatment of Sjögren-Larsson syndrome with calcipotriol. *Dermatology* 1995;190:292-4.
37. Wedi B, Kapp A. Pathophysiological role of leukotrienes in dermatological diseases: potential therapeutic implications. *Bio Drugs* 2001;15:729-43.
38. Willemsen MA, Rotteveel JJ, Steijlen PM, Heerschap A, Mayatepek E. 5-Lipoxygenase inhibition: a new treatment strategy for Sjögren-Larsson syndrome. *Neuropediatrics* 2000;31:1-3.
39. Haug S, Braun-Falco M. Adeno-associated virus vectors are able to restore fatty aldehyde dehydrogenase-deficiency. Implications for gene therapy in Sjögren-Larsson syndrome. *Arch Dermatol Res* 2005;296:568-72.