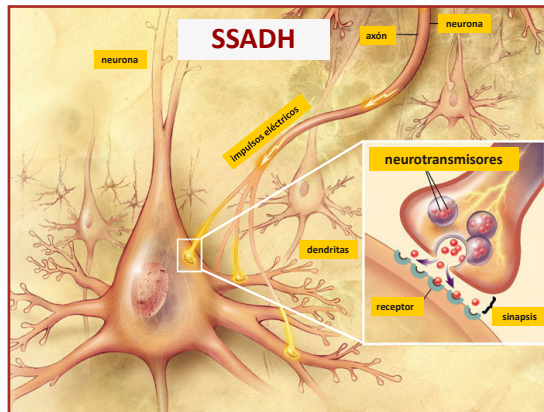


DEFICIENCIA DE SUCCÍNICO SEMIAL-DEHIDO DESHIDROGENASA (SSADH)

¿QUÉ ES LA DEFICIENCIA DE SUCCÍNICO SEMIALDEHIDO DESHIDROGENASA (SSADH)?

Es un error congénito del metabolismo de los neurotransmisores, que afecta la degradación del ácido γ -aminobutírico (GABA), causando la acumulación de un derivado del mismo, el ácido γ -hidroxibutírico (GHB). También se le conoce como aciduria γ -hidroxibutírica o 4-hidroxibutírica.

¿QUÉ SON LOS NEUROTRANSMISORES?

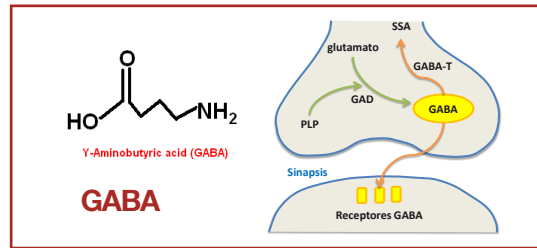


Los neurotransmisores son mensajeros químicos que liberan las neuronas para que puedan comunicarse entre ellas. Algunos de ellos activan las neuronas que los "reciben" (excitatorios), mientras que otros inhiben esa actividad (inhibitorios).

¿QUÉ ES EL GABA?

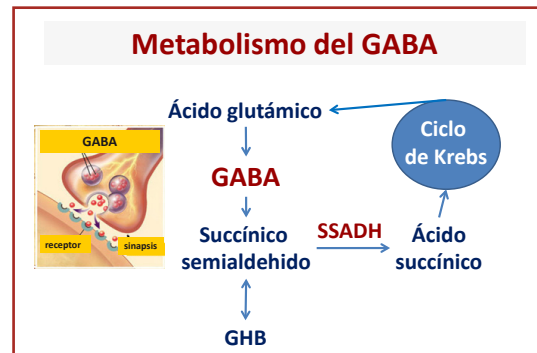
El GABA es el neurotransmisor más abundante del sistema nervioso central. Su función es preferentemente inhibitoria, pero puede tener una función excitatoria durante el desarrollo, ya que durante esta etapa tiene un papel importante en la plasticidad de las sinapsis (conexiones entre las neuronas), es decir, de la capacidad de adaptación de las neuronas a alteraciones funcionales o fisiológicas.

DEFICIENCIA DE SUCCÍNICO SEMIAL-DEHIDO DESHIDROGENASA (SSADH)



¿CÓMO SE METABOLIZA EL GABA?

El GABA es un aminoácido que se sintetiza principalmente a partir de otro, el ácido glutámico. Se transporta al espacio sináptico en donde actúa como neurotransmisor. Se degrada transformándose en succínico semialdehido (SSA), que se oxida mediante la succínico semialdehido deshidrogenasa (SSADH), formando ácido succínico que entra en el ciclo de Krebs.



¿QUÉ OCURRE CUANDO EXISTE UNA DEFICIENCIA DE SSADH?

Cuando existe una deficiencia de SSADH, es decir, un error en el metabolismo del GABA, esta reacción no se produce con la debida eficacia y causa la acumulación de GABA y de un compuesto de esta ruta metabólica derivado del GABA, el ácido γ -hidroxibutírico (GHB). Este ácido tiene un efecto neurotóxico, actuando sobre receptores de neurotransmisores y causando estrés oxidativo que contribuye a la fisiopatología de la enfermedad.

DEFICIENCIA DE SUCCÍNICO SEMIAL-DEHIDO DESHIDROGENASA (SSADH)

Deficiencia de SSADH



¿POR QUÉ SE PRODUCE UNA DEFICIENCIA DE SSADH?

Cada una de las reacciones del metabolismo que van a dar lugar a los compuestos que forman nuestro cuerpo está determinada genéticamente (codificada). Todos heredamos de nuestros padres la información correcta o alterada que determina que se realice cada una de las reacciones del metabolismo. La deficiencia de SSADH se produce debido a mutaciones (cambios estables y hereditarios) en el gen *ALDH5A1* que codifica esta enzima. Esta deficiencia es un trastorno genético de herencia autosómica recesiva, es decir, los padres son portadores de mutaciones en este gen aunque no sufren los defectos de la deficiencia enzimática. Si ambos padres transmiten una mutación al niño, éste sufrirá una deficiencia de SSADH.

¿QUÉ OCURRE EN EL CASO DE UN NIÑO/A QUE NACE CON UNA DEFICIENCIA DE SSADH?

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variables, con un amplio espectro de problemas neurológicos y psiquiátricos.

La mayoría de pacientes muestran una forma precoz. Desde la primera infancia, los niños pueden ser poco activos, con retardo del desarrollo motor, hipotonía generalizada, de predominio en los brazos y manos, re-

DEFICIENCIA DE SUCCÍNICO SEMIAL- DEHIDO DESHIDROGENASA (SSADH)

trazo en la manipulación e hipo o hiperreflexia. Es muy común el **retraso en el lenguaje expresivo**. Algunos pacientes presentan convulsiones, ataxia, trastornos del sueño, con somnolencia diurna y síntomas como distonía, mioclonus y nistagmus.

Entre los **problemas de conducta** destacan el déficit de atención, hiperactividad, ansiedad, agresividad. Aunque las alteraciones de conducta son frecuentes (sobre todo a partir de la adolescencia), la deficiencia de SSADH se puede presentar a menudo como un cuadro de **retraso mental inespecífico**. En algunos pacientes, el retraso mental se asocia con problemas de conducta marcados (uno de los más comunes es el trastorno obsesivo-compulsivo).



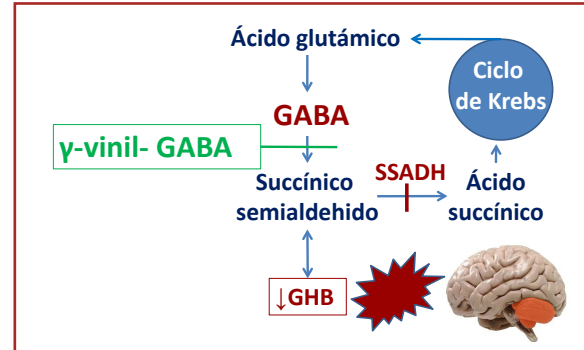
Con la edad puede mejorar la marcha atáxica y el retraso del lenguaje, pero no los trastornos de conducta. Existen otras **formas neurológicas más graves** (encefalopatías más complejas que asocian hipersomnia, trastornos del movimiento, convulsiones, etc...).

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA UNA DEFICIENCIA DE SSADH?

Se diagnostica por el análisis del perfil de ácidos orgánicos en orina y LCR, que muestra la **elevada concentración de GHB**, lo que determina que la enfermedad se conozca también como **aciduria γ -hidroxibutírica**. La demostración del defecto de actividad enzimática y el estudio mutacional del gen **ALDH5A1** confirman la enfermedad y permiten el **consejo genético** y el diagnóstico prenatal.

DEFICIENCIA DE SUCCÍNICO SEMIAL- DEHIDO DESHIDROGENASA (SSADH)

¿TIENE TRATAMIENTO LA DEFICIENCIA DE SSADH?



El objetivo principal del tratamiento es **reducir las concentraciones de GHB**. Para ello se utiliza el γ -vinil-GABA (vigabatrina), que inhibe la enzima GABA-T, impidiendo la degradación del GABA y la formación de GHB. Sin embargo, este tratamiento puede no mejorar significativamente los signos clínicos (ataxia, atención, lenguaje). Debe evitarse la administración de valproato, ya que induce el aumento de GHB e inhibe la actividad residual de SSADH.

Para el tratamiento sintomático de los trastornos de conducta se usan las benzodiazepinas, metilfenidato, otros agentes sedantes con efectos a nivel del sistema nervioso central, que pueden mejorar la agresividad, la agitación y las crisis.

La deficiencia de SSADH es una enfermedad neurológica que conlleva graves consecuencias para quien las padece. El diagnóstico precoz y tratamiento pueden ayudar a estos pacientes.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, España
+34 93 253 21 00
Fax +34 93 203 39 59
www.hsjdbcn.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Drets reservats.

DEFICIENCIA DE SUCCÍNICO SEMIALDEHIDO DESHIDROGENASA (SSADH)



UNIDAD DE SEGUIMIENTO
DE LA PKU Y OTROS
TRASTORNOS METABÓLICOS
HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU