

Morbilidad Neuropsiquiátrica en Pacientes Adolescentes y Adultos con Déficit de Succínico Semialdehído Deshidrogenasa

[Ina Knerr](#), MD, [K. Michael Gibson](#), PhD, [Cornelis Jakobs](#), PhD, and [Phillip L. Pearl](#), MD

[Information del autor](#) ► [Información sobre Copyright y Licencia](#) ► [Descargo de responsabilidad](#)

Ver otros artículos en PMC [cita](#) del artículo publicado.

Resumen

Introducción

Métodos

Resultados

Conclusión

PUNTOS PRINCIPALES

- El déficit de succínico semialdehído deshidrogenasa es un desorden raro del metabolismo del ácido γ -aminobutírico con una alta morbilidad neuropsiquiátrica.
- Los síntomas presentes en los niños más pequeños son retraso motor, hipotonía, retraso en el habla, características autistas, convulsiones, y ataxia.
- El fenotipo en pacientes mayores comprende diferentes síntomas neuropsiquiátricos, como déficits mentales, convulsiones, y diferentes problemas de comportamiento.
- Los pacientes con problemas neuropsiquiátricos complejos en el marco de una etiología orgánica sospechosa se deberían estudiar a través de un análisis de ácidos orgánicos en la orina.

[Ir a:](#)

INTRODUCCIÓN

El déficit de succínico semialdehído deshidrogenasa (SSADH) es un desorden raro del metabolismo del ácido γ -aminobutírico con una alta morbilidad neuropsiquiátrica. Resumimos la sintomatología neuropsiquiátrica en una cohorte de 33 adolescentes y adultos. El fenotipo variable sugiere la posibilidad de que el déficit SSADH pudiera estar infradiagnosticado. Nuestros descubrimientos indican la incurrancia de varios síntomas neuropsiquiátricos en la adolescencia y la edad adulta.

El déficit SSADH (aciduria γ -hydroxibutírica; OMIM 271980, 610045) es un desorden autosómico-recesivo heredado del metabolismo GABA. El fenotipo es variable y no específico, incluyendo una variedad de síntomas neurológicos y psiquiátricos.¹⁻⁷ El diagnóstico requiere un alto grado de sospecha clínica. Pudiera ser no reconocido, ya que tiene el aspecto de una encefalopatía no progresiva o incluso de un desorden psiquiátrico, y carece de características fundamentales asociadas a muchas

encefalopatías metabólicas, como la hipoglucemia, la hiperamonemia, o el letargo intermitente. A los pacientes se les suelen dar diagnósticos tales como retraso en el desarrollo global, retraso en el desarrollo generalizado o parálisis cerebral. Aproximadamente el 50% de los pacientes con déficit SSADH tienen epilepsia, normalmente del tipo general.⁶ La imagen de resonancia magnética pudiera mostrar un incremento de la señal T2- ponderada, normalmente envolviendo los glóbulos pálidos, el núcleo dentado del cerebelo, la materia blanca, o el bulbo raquídeo. Se informa una imagen normal de resonancia magnética en casi el 40% de los pacientes.^{6el}

Aproximadamente el 10% de los pacientes presenta un fenotipo más severo caracterizado por regresión en el desarrollo; este grupo parece tener manifestaciones extrapiramidales.⁵ Es probable que múltiples perturbaciones neurotransmisoras, asociadas a una disfunción glial y neuronal profunda, estén detrás de la patofisiología del déficit SSADH. Un número de patomecanismos potenciales han sido identificados en el modelo de ratón *Aldh5a1*^{-/-}.⁸⁻¹³

El déficit de la enzima provoca la alteración la oxidación del succínico semialdehído (SSA) en ácido succínico (Imagen), llevando a la acumulación de SSA y su consecuente ácido metabólico γ -hydroxibutírico (GHB). La detección de GHB, en un análisis de orina de ácidos orgánicos, se lleva a cabo con una cromatografía de gases.¹⁴ Las dificultades diagnósticas son la variable excreción de GHB en orina, su potencial volatilización en orina acidificada por el uso de disolventes orgánicos en la extracción y la aplicación exógena de GHB como medicamento.¹⁵ El diagnóstico podría ser confirmado usando un análisis de enzimas en los leucocitos,^{16,17} que se puede ampliar con el análisis genético molecular del gen *Aldh5a1* y del cromosoma 6p22.^{8,19}

El primer caso de déficit SSADH se describió hace unos 25 años.²⁰ El mismo grupo también identificó el primer caso en un adulto.²¹ Hay pocos estudios en la literatura sobre pacientes adolescentes y adultos; la mayoría de manifestaciones estudiadas en ese grupo de edad son disfunción del lenguaje expresivo, trastornos de sueño y síntomas psiquiátricos.^{1-3,7,22} Debido a las características clínicas no específicas y a requerimientos específicos de diagnóstico en fluidos fisiológicos, el déficit SSADH puede que esté infradiagnosticado en pacientes adolescentes y adultos. En este estudio, nos centramos en la morbilidad neuropsiquiátrica estudiada en pacientes confirmados mayores de 10 años.

[Ir a:](#)

MÉTODOS

La base de datos de pacientes con déficit SSADH del Departamento de Neurología del Children's National Medical Center de Washington, DC, contiene cuestionarios sistemáticos, datos anónimos de 63 pacientes (análisis retrospectivos con seguimiento longitudinal). Este estudio fue aprobado por el equipo de la revista institucional del Children's National Medical Center. La cohorte principal de edad en el momento actual es de 12.1 ± 7.6 años (edad mediana: 11.8 años, rango de edad: 2.2–39.6 años).

Hubo 33 pacientes (48% mujeres) identificados con más de 10 años. La edad media de ese grupo es 17.1 ± 6.4 años (edad mediana: 15.2 años, rango de edad: 10.1–39.6 años). Se identificó consanguinidad parental en seis pacientes (18%). Dos tercios de los pacientes eran blancos y el resto de diferentes etnias. Había hermanos afectados (dos hijos) en tres familias.

Un médico estratificó las habilidades de lenguaje, la conducta cognitiva, así como las habilidades motoras adecuadas en cinco niveles (1=déficit severo, 2=moderado, 3=leve, 4=restricciones parciales menores, 5=conducta normal). La hipotonía se clasificó según la severidad en cuatro niveles (0=ninguna, 1=leve, 2=moderada, 3=severa). La ataxia se clasificó en seis categorías (equilibrio reducido, marcha de base amplia, caminar descoordinado, movimiento descoordinado, temblores del pulso, y movimientos excesivos durante las tareas motoras normales). Los problemas de comportamiento se clasificaron en falta de atención, hiperactividad, ansiedad, déficit obsesivo-compulsivo, agresividad, alucinaciones, desorden de comportamiento generalizado y comportamiento autista. Los trastornos del sueño fueron categorizados en cuatro categorías (dificultad de dormirse, dificultad en mantener el sueño, somnolencia diurna y sueño interrumpido).

Los datos fueron analizados usando el Graph Pad Prism software 4.0 (San Diego, Calif.) y la versión 14.0 de SPSS. Los valores se dieron como desviación media \pm estándar. Se usaron los análisis de la correlación de Spearman y la regresión múltiple para evaluar posibles asociaciones, si se aplicaba, y las diferencias entre pacientes masculinos y femeninos se comprobaron con el test Mann-Whitney U. Un valor $P < .05$ se consideró significativo.

[Ir a:](#)

RESULTADOS

Síntomas Presentes e Historia del Desarrollo

En 21 pacientes, la edad de inicio se podría rastrear con detalle. Catorce pacientes lo presentaban desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad (67%), 3 pacientes (14%) desde los 6 a los 12 meses de edad, un paciente (5%) entre los 12 y los 24 meses de edad, y tres pacientes (14%) entre los 2 y los 4 años. La edad media de los primeros síntomas fue los 11 ± 12 meses (edad mediana: 6 meses, rango de edad 0-44 meses). La edad media del diagnóstico fue 6.6 ± 6.4 años (edad mediana: 5 años, rango: 0-25 años). Un paciente fue diagnosticado antes del nacimiento debido a que tenía un hermano afectado. Los dos pacientes cuyo diagnóstico se estableció tarde, a los 21 y 25 años, respectivamente, presentaron en edad temprana retrasos globales asociados con ausencias o convulsiones tónico-clónicas generalizadas (GTC). Generalmente, había una gran correlación entre la edad de aparición de la enfermedad y la edad del diagnóstico ($r = 0.4509$, $P < .05$).

La historia del desarrollo reveló retrasos globales de logros para toda la cohorte. Analizando en detalle, la edad media para sentarse fue 10.0 ± 2.6 meses, para andar 21.8 ± 15.6 meses, y para las primeras palabras 27.3 ± 13.1 meses. Dos varones y dos hembras no desarrollaron lenguaje expresivo, y un varón manifestó regresión en habilidades de lenguaje a los 30 meses. Los síntomas presentes fueron retraso motor grande (64%), hipotonía (58%), retraso en el hablar (55%), retraso motor ligero (45%), retraso global (48%), características autistas (12%), convulsiones (12%), y ataxia (9%). Se apreció un desarrollo infantil temprano normal en dos pacientes, que se manifestó a los 18-24 meses con retraso en el habla y ataxia o convulsiones. Los análisis estadísticos usando la correlación de Spearman demostraron una relación entre edad tardía en aparecer y temprana edad de andar independiente ($r = -0.5614$, $P = .0081$). La

edad de aparición, la edad de diagnóstico, P y el número de síntomas presentes no difirieron mucho entre ambos.

Ataxia

En su primera aparición o durante el transcurso de la enfermedad, 20 pacientes (61%) mostraron diferentes características asociadas a la ataxia ([Tabla 1](#)). El 21 por ciento de los pacientes tenían por lo menos tres características. Dos pacientes que manifestaron ataxia como signo principal cuando fueron diagnosticados a los 2 y 3 años, respectivamente, mostraron anomalías persistentes en al menos cuatro categorías relacionadas con la ataxia.

TABLA 1

Fenotipo Clínico, Incluyendo Problemas de Comportamiento, Ataxia, y Convulsiones, en 33 Pacientes Adolescentes y Adultos con Déficit SSADH (edad media: 12.1±7.6 años, rango: 2.2-39.6 años; 48% hembras)

Fenotipo Clínico en Pacientes Adolescentes y Adultos con Déficit SSADH (N=33)

<i>Síntomas</i>	<i>n</i>	<i>Porcentaje</i>
Retraso en el desarrollo	33	100
Problemas de comportamiento	27	82
Ataxia	20	61
Convulsiones	19	58
Hipotonía	15	45
Trastornos del sueño	15	45

Problemas de Comportamiento en Pacientes con Déficit SSADH

<i>Síntomas</i>	<i>n</i>	<i>Porcentaje</i>
Déficit de atención	18	55
Hiperactividad	13	39
Ansiedad	12	36
Obsesivo-compulsivo	11	33
Comportamiento agresivo	6	18
Episodios alucinatorios	5	15
Características autistas	4	12

Ataxia en Pacientes con Déficit SSADH

<i>Síntomas</i>	<i>n</i>	<i>Porcentaje</i>
Equilibrio reducido	8	24
Movimientos descoordinados	8	24
Marcha de base amplia	7	21

Caminar descoordinado	7	21
Temblores del pulso	6	18
Movimientos excesivos	4	12
Tropezar	2	6

Convulsiones en Pacientes con Déficit SSADH

<i>Síntomas</i>	<i>n</i>	<i>Porcentaje</i>
Tónicoclónicas generalizadas	14	42
Ausencias	12	36
Mioclónicas	3	9
Otras (febriles, inespecíficas)	9	27

[Abrir en otra ventana](#)

SSADH=succínico semialdehído dehidrogenasa.

Problemas de Comportamiento

Veintisiete (82%) de los pacientes tenían diferentes problemas de comportamiento ([Tabla 1](#)). Once pacientes (33%) mostraron al menos tres problemas de comportamiento. Además, encontramos una correlación significativa entre concurrencia de características atáxicas y el número de problemas de comportamiento ($r=0.3726$, $P=0.0327$).

Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño fueron clasificados en cuatro categorías como dijimos antes. Quince pacientes (45%) tenían al menos un problema de sueño considerable, sobre todo dificultades para mantener el sueño. Un paciente tenía somnolencia diurna.

Seguimiento

De los 33 pacientes en la actualidad ≥ 10 años, 24 estaban disponibles para la evaluación de seguimiento del lenguaje, la cognición, y el desarrollo motor grueso y fino (Tabla 2). El retraso en el lenguaje fue un síntoma principal, ya que ninguno de los pacientes tenía habilidades normales de lenguaje. Quince pacientes habían reducido el tono muscular y la fuerza en relación con las pruebas iniciales, tres pacientes habían mejorado el tono muscular, y un chico continuaba con severa hipotonía.

TABLA 2

Evaluación de seguimiento de Lenguaje, Cognición, y Ejecución Motora Grande y Leve en 24 Pacientes Adolescentes y Adultos con Déficit SSADH (edad media: 18.1 ± 7.0 años, rango de edad: 10.6–40.0 años; 50% hembras)

<i>Items</i>	<i>Unidades Relativas (media)</i>	<i>Unidades Relativas (Rango)</i>
Habilidades de Lenguaje	2.0 \pm 1.1	1–4
Actuaciones cognitivas	2.3 \pm 1.1	1–4
Actuaciones motoras grandes	3.2 \pm 0.8	3–4
Actuaciones motoras leves	2.5 \pm 0.9	2–4

La media del periodo de seguimiento fue 11. \pm 4.6 años. (rango: 5.3-21.4 años.)

Todas las actuaciones fueron clasificadas por un médico experimentado en unidades relativas desde 1 (déficit severo) a 5 (normal).

SSADH=succínico semialdehído dehidrogenasa.

Convulsiones

Diecinueve pacientes (58%) desarrollaron convulsiones durante el transcurso de la enfermedad, sobre todo convulsiones GTC o ausencias (Tabla 1). No se estudiaron independientemente convulsiones parciales simples y complejas, pero existe la posibilidad de que algunos de los pacientes de los que se describieron convulsiones inespecíficas puede que tuvieran convulsiones focales. De los diecinueve pacientes que

sufrían ausencias y GTC, se encontraron problemas significativos de comportamiento en 8 (89%), déficits de desarrollo en siete (78%), y ataxia en seis pacientes (67%).

Registros de Electroencefalografía

Se disponían de datos de seguimiento de electroencefalografía (EEG) de 25 pacientes. El cuarenta por ciento mostraron anomalías persistentes, tales como retraso patológico o descargas epileptiformes. Como se esperaba, había una correlación positiva entre las descargas epileptiformes y la actividad convulsiva clínica ($r=0.6226$, $P<.0001$). Estadísticamente, hubo una asociación significativa entre anomalías EEG y la presencia de problemas de comportamiento, convulsiones, y características atáxicas en el transcurso de la enfermedad ($P<.0001$), lo que parece indicar que una EEG anormal está relacionada con una encefalopatía más severa.

Anticonvulsivantes

Diecisiete pacientes (52% de la cohorte) tuvieron tratamiento al menos transitoriamente con anticonvulsivantes. En 13 de los 19 pacientes con al menos una convulsión, se usó medicación para las convulsiones durante un largo periodo. Catorce pacientes recibieron vigabatrina [AU: ¿DOSIS?], lo que teóricamente es una elección lógica porque este inhibidor irreversible de la transaminasa GABA previene la formación de GHB (aunque los niveles de GABA no descenderán). Sin embargo, la vigabatrina se administraba de manera discontinua por sus efectos secundarios, como aumento de la hipotonía con colapsos, somnolencia, o ausencia de beneficio terapéutico, en siete pacientes (50%). Los que tuvieron una “pobre” respuesta a la vigabatrina, y aquellos con efectos adversos, solían ser los que tenían síntomas tempranos comparados con los que se consideraba que sí habían respondido a la vigabatrina, si bien la morbilidad neuropsiquiátrica no diferenciaba entre estos grupos subjetivos. Ningún paciente tuvo un control sustancial con la vigabatrina. Tres pacientes recibieron valproato 30 mg por kg/día dividido en dos veces al día o 1500 mg dos veces al día en adultos, y uno de ellos mostró una mejora en el control de las convulsiones. No se notó ningún otro beneficio del desarrollo neuronal (ni deterioro). Se empleó carbamazepina 20 mg por kg/día dos veces al día o 1000 mg dos veces al día en adultos en cinco pacientes. De estos, dos pacientes mostraron una buena respuesta en las convulsiones y un paciente manifestó una mejora en la concentración y en el sueño. Dos pacientes recibieron topiramato 5 mg/kg/día dividido en dos tomas al día o 250 mg en dos veces al día en adultos, fenitoina 5 mg/kg/día dividido en dos veces al día o 200 mg dos veces al día en adultos, o fenobarbital 5 mg/kg/día dividido en dos veces al día o 100 mg dos veces al día en adultos sin beneficios clínicos evidentes. De los cinco pacientes que tomaron lamotrigina 5 mg/kg/día divididos en dos tomas al día o 200 mg dos veces al día en adultos, uno mostró una buena respuesta clínica. En conclusión, siete pacientes fueron tratados con más de un antiepiléptico.

Medicinas para el comportamiento

Ocho de los 33 pacientes (24%) fueron tratados con medicamentos para el comportamiento, incluyendo metilfenidato, risperidona, fluoxetina, y fluvoxamina. Siete de los 33 patients (21%) tomaron metilfenidato. En uno, metilfenidato 10–20 mg tres veces al día mejoró la atención, el equilibrio, y la coordinación, tomando como referencia el cuestionario parental. Dos pacientes fueron tratados con risperidona 2 mg dos veces al día, teniendo como resultado una mejora del comportamiento en uno. Se

administró fluoxetina 20 mg/día a un paciente y fue efectiva para la ansiedad y los síntomas obsesivo-compulsivos. Este paciente tomó a la vez carbamazepina 20 mg/kg/día dividida dos veces al día o 1000 mg dos veces al día en adultos, metilfenidato 10-20 mg tres veces al día y risperidona 2 mg dos veces al día. Un paciente tomó fluvoxamina 50 mg dos veces al día sin beneficio terapéutico.

Ensayos con Taurina y Dieta

Debido a la eficacia en el déficit SSADH en un modelo de ratón ($Aldh5a1^{-/-}$), se administró taurina 500 mg dos veces al día a dos pacientes sin un beneficio evidente. No se trató a ningún paciente con epilepsia con dieta cetogénica durante el periodo de observación.

[Ir a:](#)

DISCUSIÓN

Hay pocos informes describiendo el espectro clínico del déficit SSADH en adolescentes y adultos.^{1,3,7,21} En nuestra cohorte, los síntomas predominantes fueron neuropsiquiátricos, incluyendo problemas de comportamiento y trastorno del sueño. Casi dos tercios de los pacientes experimentaban convulsiones, pero no eran habituales estados epilépticos irreversibles o empeoramiento de la sintomatología en general con la edad. Se observaron trastornos del sueño en el 45% de los pacientes. Un único informe de un caso publicado de polisomnografía con déficit SSADH²² reveló sutiles anormalidades en el sueño y, durante una segunda noche consecutiva de monitorización, aumentó el sueño de onda lenta siguiendo a una convulsión epiléptica. Además, los pacientes con déficit SSADH demuestran registros de EEG que podrían mostrar ralentización en la actividad de fondo, desorganización, o descargas epileptiformes que son normalmente de tipo generalizado, con picos y ondas complejos de 2-3 Hz.²³

El déficit SSADH humano se desarrolla habitualmente como una encefalopatía estática, en oposición al modelo animal. Los ratones (ratones $Aldh5a1^{-/-}$) con déficit SSADH presentan deterioro neurológico progresivo y fundamentalmente mortalidad uniforme alrededor de un mes de edad.^{10,11} Las diferencias entre los trastornos humanos y de los ratones podrían relacionarse con las características específicas de las especies, las variaciones enzimáticas o a mecanismos compensatorios diferentes. La patofisiología está siendo descrita en ratones $Aldh5a1^{-/-}$. Los niveles elevados de GHB y GABA en el modelo ratón conducen finalmente a disfunciones del receptor y otros probables efectos neurotóxicos.^{8,11,24-28} En el modelo de los ratones, el funcionamiento imperfecto de los receptores GABA(B) y GABA(A), probablemente provocan los resultados altos GHB y GABA circulante, y esto pudiera contribuir a la progresión de convulsiones incontenibles generalizadas.^{27,29-31} Hay que señalar que Mehta y sus compañeros³² demostraron que la mayoría de alteraciones patofisiológicas resultan probables en sistemas GABAérgicos en los ratones $Aldh5a1^{-/-}$, ya que no había alteraciones detectables en los enlaces GHBérgicos o actividad en el modelo animal. Otros mecanismos patogénicos en ratones $Aldh5a1^{-/-}$ serían metabolismo desregulado de glutamina y anomalías funcionales en los receptores del glutamato,^{2,28} neurotransmisión dopaminérgica alterada, estrés oxidativo, y alteraciones de la mielina.^{9,12,33-37}

Al menos dos sustancias activas farmacológicamente, GABA y GHB, se acumulan en el déficit SSADH (Imagen). La farmacología de GABA está bien descrita, y por lo menos

un tercio de las sinapsis cerebrales la utilizan como un neurotransmisor inhibitorio.³⁸ Hay que señalar que en el desarrollo el embrión GABA es excitatorio y críticamente importante en el desarrollo y modelado de las sinapsis.³⁴ Sin embargo, las funciones exactas de GHB en el sistema nervioso central están definidas de una manera incompleta. GHB es capaz de traspasar rápidamente la barrera hematoencefálica y pasar al sistema nervioso central; puede que funcione como una droga sedativa que afecta al comportamiento y una opción para el tratamiento de la adicción al alcohol o incluso narcolepsia.^{39,40} Los pacientes que se intoxicaron intensamente con GHB presentaron sedación, amnesia o incluso coma, pero puede que presenten agitación paradójica y ataxia comparados con algunos síntomas que se han encontrado en nuestra cohorte de pacientes mayores⁴¹. En babuinos, la administración crónica de GBH produce dependencia física y síndrome de abstinencia.^{42,43}

Los estudios terapéuticos en el déficit SSADH han supuesto un desafío, quizá en lo relacionado con la patofisiología compleja de la enfermedad. La vigabatrina, un inhibidor irreversible de la transaminasa GABA (Imagen), es la terapia más extendida, pero puede agravar el estado hiper-GABAérgico.^{1,6,44-46} Por lo tanto, no es sorprendente que los resultados clínicos con vigabatrina no sean uniformes, yendo desde eficacia parcial hasta deterioro neurológico.^{1,47-49} En nuestra cohorte, los que tuvieron una pobre respuesta a la vigabatrina, y aquellos pacientes con graves efectos adversos, fueron normalmente más mayores y les había aparecido en edad más temprana, comparados con aquellos en los que sí se obtuvo respuesta. La aplicación de la vigabatrina mejora la supervivencia de los ratones *Aldh5a1*^{-/-} en dosis altas.^{25,50} La vigabatrina se puede considerar en casos individuales, pero su efecto beneficioso general en pacientes con el déficit SSADH queda en entredicho.

La vigabatrina aumenta las funciones GABAérgicas en algunas áreas del cerebro y regula la función del receptor *N*-metil-D-aspartato.^{51,52} Las concentraciones de GHB aumentaron durante la terapia con vigabatrina en pacientes con déficit SSADH.⁵³ La vigabatrina podría también bajar la actividad SSADH *in vitro*,⁵⁴ indicando que se debería usar con cuidado en esta enfermedad. La carbamazepina y la lamotrigina mostraron eficacia en algunos casos individuales, mientras que el topiramato, la fenitoína, o el fenobarbital no fueron clínicamente beneficiosos. En los ratones *Aldh5a1*^{-/-}, la etosuximida fue efectiva en mejorar las convulsiones de ausencia.^{1,55} La fenitoína y el fenobarbital no sirvieron para rescatar de estados epilépticos.²⁵ Las benzodiazepinas mejoran los efectos GABAérgicos enlazando con los receptores GABA(A). Hay datos limitados de los que se deduce que las benzodiazepinas podrían conducir a disminuir la agresión y la agitación en pacientes con déficit SSADH,² pero esto podría implicar inducir ataxia e hipotonía.

Para producir su efecto estimulante, el metilfenidato activa el sistema de activación del tronco cerebral y el córtex, mientras que la risperidona afecta principalmente a la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica. A la inversa, la fluoxetina y la fluvoxamina son inhibidores de reabsorción selectivos de la serotonina. Los resultados para el metilfenidato, la risperidona, la fluoxetina, o la fluvoxamina en pacientes con el déficit SSADH son anecdóticos. La taurina es un aminoácido que contiene azufre que muestra propiedades neuroprotectoras y neuromodulantes y es un candidato a neurotransmisor inhibitorio.⁵⁶ Su valor terapéutico potencial en el déficit SSADH ha sido revisado.³⁵ En los ratones *Aldh5a1*^{-/-}, la aplicación de taurina atenuó la mortalidad temprana.⁵⁰ Aunque no se ha investigado la taurina en ensayos controlados (K.M. Gibson, PhD, comunicaciones personales [AU: ¿FUERON LAS COMUNICACIONES

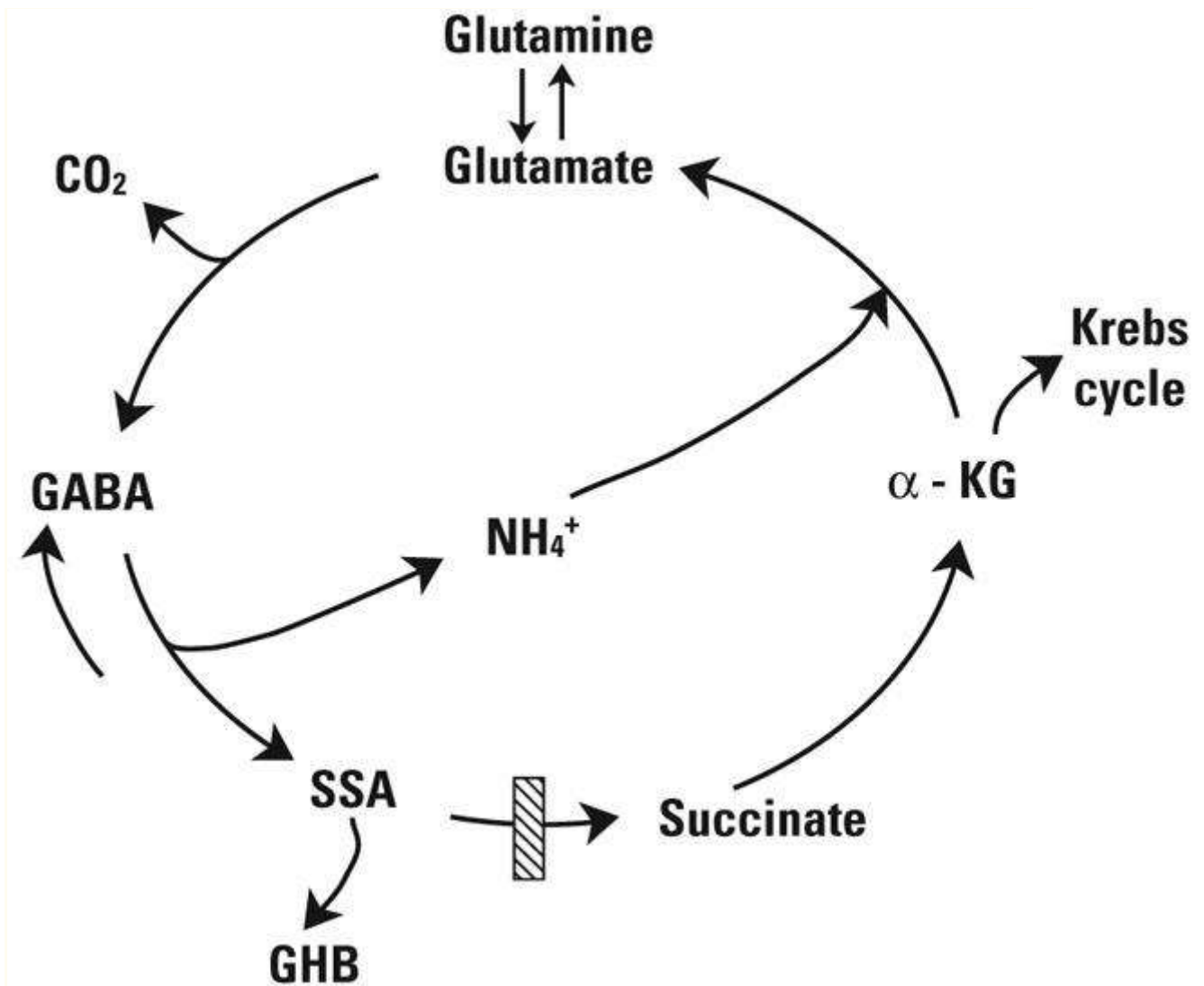
ESCRITAS U ORALES? POR FAVOR, DECIR EL AÑO DE LA COMUNICACIÓN], se ha administrado a dos pacientes sin claros efectos beneficiosos. Sin embargo, tienen que hacerse ensayos controlados con taurina, antes de que se puedan dar conclusiones sólidas. Por último, otra aproximación potencial en el tratamiento de la epilepsia asociada al déficit SSADH, sobre todo vista la cuestionable eficacia de los diferentes anticonvulsivos, es la dieta cetogénica. El tratamiento con ayuno o dieta cetogénica produce cuerpos cetónicos, tales como el ácido β -hidroxibutírico, que sirve como importante combustible del cerebro y para un consumo extra de glucosa.⁵⁷ La dieta cetogénica suele aplicarse en niños y adolescentes con epilepsia severa,^{58,59} pero no se suele usar en adultos. Aunque su modo de actuación no está totalmente definido, es evidente que la dieta cetogénica mejora los bioenergéticos y muestra efectos neuroprotectores.⁵⁷ Aunque no haya datos disponibles de la eficacia de la dieta cetogénica en pacientes con déficit SSADH, hay resultados prometedores de que dicha dieta mejora la función sináptica y la tasa de supervivencia en ratones $Aldh5a1^{-/-}$.⁶⁰

Aunque el número de pacientes fue pequeño, incluye ~10% de todos los pacientes diagnosticados con déficit SSADH a nivel mundial. La variación en el fenotipo y en el tiempo de presentación, y las características clínicas no específicas, sugieren que el déficit SSADH podría pasarse a menudo por alto en la clínica. La patofisiología del déficit SSADH parece compleja, implicando diferentes caminos y sistemas metabólicos. Serán beneficiosos en esta área estudios posteriores en el modelo de ratón $Aldh5a1^{-/-}$. Además, podrán ser útiles otros sistemas de modelo, como muestras modificadas de tejido específico (ej, solo tejido neuronal) o uno manipulado en periodos particulares de desarrollo. La ablación del gen $Aldh5a1$ en otras especies (ej, el pez cebra, la levadura de cerveza) podrá aportar nuevas perspectivas en la patofisiología del trastorno humano. Para el futuro, será probablemente necesaria la intervención terapéutica en el estado del déficit SSADH para centrarse en los sistemas neuronales múltiples y probablemente implique una terapia con varios medicamentos.

[Ir a:](#)

CONCLUSIÓN

La morbilidad neuropsiquiátrica es prevalente en los niños mayores y en adultos con déficit SSADH. Los pacientes con problemas de comportamiento, déficit de atención, trastorno de sueño, hiperactividad, ansiedad, síntomas obsesivo-compulsivos, y agresión en el marco de una etiología orgánica sospechosa deberían ser estudiados utilizando un análisis de ácidos orgánicos en orina. Además, se debería aconsejar a las familias de pacientes diagnosticados para advertirles de la más que probable concurrencia de síntomas neuropsiquiátricos en la edad adulta. *CNS*



[Abrir en otra ventana](#)

IMAGEN

Interrelaciones metabólicas de GABA y conversión a succinato en la mitocondria

El lugar del defecto de los pacientes con déficit SSADH (y ratones *Aldh5a1^{-/-}*) se representa en el recuadro rayado. GABA se sintetiza de manera primaria del glutamato a través de la descarboxilasa ácido glutámico, una reacción irreversible que libera CO₂. GABA es transaminada a SSA por la acción de GABA-transaminasa. El NH₄⁺ de GABA condensa con α-KG del ciclo Krebs para generar glutamato para cada molécula GABA consumida (el “GABA shunt”). En el sistema nervioso central, esto asegura el equilibrio entre la producción de neurotransmisores inhibidores y excitadores. El SSA que se acumula es seguramente el precursor metabólico de GHB, producido por AKR7a5. Otro precursor de glutamato clave es la glutamina (sintetizada en células glial a través de la glutamina sintasa). En las neuronas, la glutamina se convierte en glutamato por acción de la glutaminasa.

GABA=TK; CO₂=dióxido de carbono; α-KG=α-cetoglutarato; NH₄⁺=nitrogeno; SSA=succínico semialdehído; GHB=γ-hidroxibutirato; SSADH=succínico semialdehído deshidrogenasa; AKR7a5=aldo-ceto reductasa 7a5.

[Ir a:](#)

Reconocimientos

Financiación/Apoyo: Este estudio fue financiado en parte por el National Institutes of Health (R01 NS40270, Dr. Gibson), el Pediatric Neurotransmitter Disease Association (Drs. Pearl and Gibson), SHS International (Dr. Knerr), y la Universidad de Erlangen-Nuremberg.

[Ir a:](#)

Notas a pie de página

Divulgación Facultativa: Los autores no tienen ninguna afiliación o interés financiero con ninguna organización que pudiera plantear un conflicto de intereses.

[Ir a:](#)

REFERENCIAS

1. Gibson KM, Christensen E, Jakobs C, et al. The clinical phenotype of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (4-hydroxybutyric aciduria): case reports of 23 new patients. *Pediatrics*. 1997;99:567–574. [[PubMed](#)]
2. Gibson KM, Gupta M, Pearl PL, et al. Significant behavioral disturbances in succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency (gamma-hydroxybutyric aciduria) *Biol Psychiatry*. 2003;54:763–768. [[PubMed](#)]
3. Pearl PL, Gibson KM. Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurology*. 2003;60:1413–1417. [[PubMed](#)]
4. Pearl PL, Gibson KM. Clinical aspects of the disorders of GABA metabolism in children. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:107–113. [[PubMed](#)]
5. Pearl PL, Acosta MT, Wallis DD, Bottiglieri T, Miotto K, Jakobs C. Dyskinetic features of succinate semialdehyde dehydrogenase deficiency, a GABA degradative defect. In: Fernandez-Alvarez E, Arzimanoglu A, Tolosa E, editors. *Paediatric Movement Disorders: Progress in Understanding*. 1st. Surrey, United Kingdom: John Libbey Eurotext; 2005. pp. 203–212.
6. Pearl PL, Capp PK, Novotny EJ, Gibson KM. Inherited disorders of neurotransmitters in children and adults. *Clin Biochem*. 2005;38:1051–1058. [[PubMed](#)]
7. Philippe A, Deron J, Geneviève D, et al. Neurodevelopmental pattern of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (gamma-hydroxybutyric aciduria) *Dev Med Child Neurol*. 2004;46:564–568. [[PubMed](#)]
8. Gibson KM, Schor DS, Gupta M, et al. Focal neurometabolic alterations in mice deficient for succinate semialdehyde dehydrogenase. *J Neurochem*. 2002;81:71–79. [[PubMed](#)]
9. Gupta M, Hogema BM, Grompe M, et al. Murine succinate semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Ann Neurol*. 2003;54(suppl 6):S81–S90. [[PubMed](#)]
10. Gupta M, Polinsky M, Senephansiri H, et al. Seizure evolution and amino acid imbalances in murine succinate semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency. *Neurobiol Dis*. 2004;16:556–562. [[PubMed](#)]

11. Gibson KM, Jakobs C, Pearl PL, Snead OC. Murine succinate semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency, a heritable disorder of GABA metabolism with epileptic phenotype. *IUBMB Life*. 2005;57:639–644. [[PubMed](#)]
12. Gibson KM, Gupta M, Senephansiri H, et al. Oxidant stress and neurodegeneration in murine succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency. In: Hoffman GF, editor. *Diseases of Neurotransmission: From Bench to Bed*. 1st. Heilbronn, Germany: SPS Publication; 2006. pp. 199–212.
13. Chowdhury GM, Gupta M, Gibson KM, Patel AB, Behar KL. Altered cerebral glucose and acetate metabolism in succinic semialdehyde dehydrogenase-deficient mice: evidence for glial dysfunction and reduced glutamate/glutamine cycling. *J Neurochem*. 2007;103:2077–2091. [[PubMed](#)]
14. Gibson KM, Aramaki S, Sweetman L, et al. Stable isotope dilution analysis of 4-hydroxybutyric acid: an accurate method for quantification in physiological fluids and the prenatal diagnosis of 4-hydroxybutyric aciduria. *Biomed Environ Mass Spectrom*. 1990;19:89–93. [[PubMed](#)]
15. Wolf NI, Haas D, Hoffmann GF, et al. Sedation with 4-hydroxybutyric acid: a potential pitfall in the diagnosis of SSADH deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2004;27:291–293. [[PubMed](#)]
16. Gibson KM, Sweetman L, Jansen I, et al. Properties of succinic semialdehyde dehydrogenase in cultured human lymphoblasts. *J Neurogenet*. 1985;2:111–122. [[PubMed](#)]
17. Gibson KM, Lee CF, Chambliss KL, et al. 4-Hydroxybutyric aciduria: application of a fluorometric assay to the determination of succinic semialdehyde dehydrogenase activity in extracts of cultured human lymphoblasts. *Clin Chim Acta*. 1991;196:219–221. [[PubMed](#)]
18. Akaboshi S, Hogema BM, Novelletto A, et al. Mutational spectrum of the succinate semialdehyde dehydrogenase (ALDH5A1) gene and functional analysis of 27 novel disease-causing mutations in patients with SSADH deficiency. *Hum Mutat*. 2003;22:442–450. [[PubMed](#)]
19. Chambliss KL, Hinson DD, Trettel F, et al. Two exon-skipping mutations as the molecular basis of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (4-hydroxybutyric aciduria) *Am J Hum Genet*. 1998;63:399–408. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
20. Jakobs C, Bojasch M, Mönch E, Rating D, Siemes H, Hanefeld F. Urinary excretion of gamma-hydroxybutyric acid in a patient with neurological abnormalities. The probability of a new inborn error of metabolism. *Clin Chim Acta*. 1981;111:169–178. [[PubMed](#)]
21. Jakobs C, Smit LM, Kneer J, Michael T, Gibson KM. The first adult case with 4-hydroxybutyric aciduria. *J Inher Metab Dis*. 1990;13:341–344. [[PubMed](#)]
22. Arnulf I, Konofal E, Gibson KM, et al. Effect of genetically caused excess of brain gamma-hydroxybutyric acid and GABA on sleep. *Sleep*. 2005;28:418–424. [[PubMed](#)]
23. Pearl PL, Acosta MT, Theodore WH, et al. Human SSADH deficiency-phenotype and treatment strategies. In: Hoffman GF, editor. *Diseases of Neurotransmission: From Bench to Bed*. 1st. Heilbronn, Germany: SPS Publication; 2006. pp. 187–198.

24. Chan KF, Burnham WM, Jia Z, Cortez MA, Snead OC., 3rd GABAB receptor antagonism abolishes the learning impairments in rats with chronic atypical absence seizures. *Eur J Pharmacol.* 2006;541:64–72. [\[PubMed\]](#)
25. Hogema BM, Gupta M, Senephansiri H, et al. Pharmacologic rescue of lethal seizures in mice deficient in succinate semialdehyde dehydrogenase. *Nat Genet.* 2001;29:212–216. [\[PubMed\]](#)
26. Wu Y, Ali S, Ahmadian G, et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and gamma-aminobutyric acidB receptor (GABABR) binding sites are distinctive from one another: molecular evidence. *Neuropharmacology.* 2004;47:1146–1156. [\[PubMed\]](#)
27. Wu Y, Buzzi A, Frantseva M, et al. Status epilepticus in mice deficient for succinate semialdehyde dehydrogenase: GABAA receptor-mediated mechanisms. *Ann Neurol.* 2006;59:42–52. [\[PubMed\]](#)
28. Wu Y, Buzzi A, Shen L, et al. 2004 Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience; 2004. Differential expression of ampa-type glutamate receptors in the brain of mice deficient for succinate semialdehyde dehydrogenase. Program No. 952.10, Online. [AU: YOU MAY EITHER PROVIDE URL AND ACCESS DATE FOR THIS REFERENCE OR DELETE “ONLINE”.]
29. Buzzi A, Wu Y, Frantseva MV, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: GABAB receptor-mediated function. *Brain Res.* 2006;1090:15–22. [\[PubMed\]](#)
30. Pearl PL, Taylor JL, Trzcinski S, et al. C-Flumazenil PET imaging in patients with SSADH deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(suppl 1):43.
31. Reis J, Cohen LG, Pearl PL, Gibson KM, Dustin I, Theodore WH. Transcranial magnetic stimulation reveals altered cortical excitability in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency Abstract ViewerProgram No. 3.029 Philadelphia, Penn: American Epilepsy Society; 2007
32. Mehta AK, Gould GG, Gupta M, Carter LP, Gibson KM, Ticku MK. Succinate semialdehyde dehydrogenase deficiency does not down-regulate gamma-hydroxybutyric acid binding sites in the mouse brain. *Mol Genet Metab.* 2006;88:86–89. [\[PubMed\]](#)
33. Barcelo-Coblijn G, Murphy EJ, Mills K, et al. Lipid abnormalities in succinate semialdehyde dehydrogenase (Aldh5a1^{-/-}) deficient mouse brain provide additional evidence for myelin alterations. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1772:556–562. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Donarum EA, Stephan DA, Larkin K, et al. Expression profiling reveals multiple myelin alterations in murine succinate semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29:143–156. [\[PubMed\]](#)
35. Knerr I, Pearl PL, Bottiglieri T, Snead OC, Jakobs C, Gibson KM. Therapeutic concepts in succinate semialdehyde dehydrogenase (SSADH; ALDH5a1) deficiency (gamma-hydroxybutyric aciduria). Hypotheses evolved from 25 years of patient evaluation, studies in Aldh5a1^{-/-} mice and characterization of gamma-hydroxybutyric acid pharmacology. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:279–294. [\[PubMed\]](#)

36. Latini A, Scussiato K, Leipnitz G, Gibson KM, Wajner M. Evidence for oxidative stress in tissues derived from succinate semialdehyde dehydrogenase-deficient mice. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:800–810. [[PubMed](#)]
37. Sauer SW, Kölker S, Hoffmann GF, et al. Enzymatic and metabolic evidence for a region specific mitochondrial dysfunction in brains of murine succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (*Aldh5a1*^{-/-} mice) *Neurochem Int.* 2007;50:653–659. [[PubMed](#)]
38. Gibson KM, Hoffmann GF, Hodson AK, Bottiglieri T, Jakobs C. 4-Hydroxybutyric acid and the clinical phenotype of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, an inborn error of GABA metabolism. *Neuropediatrics.* 1998;29:14–22. [[PubMed](#)]
39. Scharf MB, Brown D, Woods M, Brown L, Hirschowitz J. The effects and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate in patients with narcolepsy. *J Clin Psychiatry.* 1985;46:222–225. [[PubMed](#)]
40. Shannon M, Quang LS. Gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone, and 1,4-butanediol: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care.* 2000;16:435–440. [[PubMed](#)]
41. Drasbek KR, Christensen J, Jensen K. Gamma-hydroxybutyrate—a drug of abuse. *Acta Neurol Scand.* 2006;114:145–156. [[PubMed](#)]
42. Goodwin AK, Griffiths RR, Brown PR, et al. Chronic intragastric administration of gamma-butyrolactone produces physical dependence in baboons. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;189:71–82. [[PubMed](#)]
43. Weerts EM, Goodwin AK, Griffiths RR, et al. Spontaneous and precipitated withdrawal after chronic intragastric administration of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in baboons. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;179:678–687. [[PubMed](#)]
44. Gibson KM, DeVivo DC, Jakobs C. Vigabatrin therapy in patient with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 1989;2:1105–1106. [[PubMed](#)]
45. Gibson KM, Jakobs C, Ogier H, et al. Vigabatrin therapy in six patients with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1995;18:143–146. [[PubMed](#)]
46. Gropman A. Vigabatrin and newer interventions in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Ann Neurol.* 2003;54(suppl 6):S66–S72. [[PubMed](#)]
47. Ergezinger K, Jeschke R, Frauendienst-Egger G, Korall H, Gibson KM, Schuster VH. Monitoring of 4-hydroxybutyric acid levels in body fluids during vigabatrin treatment in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Ann Neurol.* 2003;54:686–689. [[PubMed](#)]
48. Gordon N. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADH) (4-hydroxybutyric aciduria, gamma-hydroxybutyric aciduria) *Eur J Paediatr Neurol.* 2004;8:261–265. [[PubMed](#)]
49. Matern D, Lehnert W, Gibson KM, Korinthenberg R. Seizures in a boy with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency treated with vigabatrin (gamma-vinyl-GABA) *J Inherit Metab Dis.* 1996;19:313–318. [[PubMed](#)]

50. Gupta M, Greven R, Jansen EE, et al. Therapeutic intervention in mice deficient for succinate semialdehyde dehydrogenase (gamma-hydroxybutyric aciduria) *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:180–187. [[PubMed](#)]
51. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 2002;16:669–694. [[PubMed](#)]
52. Löscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol.* 1999;58:31–59. [[PubMed](#)]
53. Shinka T, Ohfu M, Hirose S, Kuhara T. Effect of valproic acid on the urinary metabolic profile of a patient with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003;792:99–106. [[PubMed](#)]
54. Pattarelli PP, Nyhan WL, Gibson KM. Oxidation of [U-14C]succinic semialdehyde in cultured human lymphoblasts: measurement of residual succinic semialdehyde dehydrogenase activity in 11 patients with 4-hydroxybutyric aciduria. *Pediatr Res.* 1988;24:455–460. [[PubMed](#)]
55. Cortez MA, Wu Y, Gibson KM, Snead O., 3rd. Absence seizures in succinic semialdehyde dehydrogenase deficient mice: a model of juvenile absence epilepsy. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004;79:547–553. [[PubMed](#)]
56. Saransaari P, Oja SS. Taurine and neural cell damage. *Amino Acids.* 2000;19:509–526. [[PubMed](#)]
57. Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, et al. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res.* 2006;68:145–180. [[PubMed](#)]
58. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:978–981. [[PubMed](#)]
59. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol.* 2006;21:193–198. [[PubMed](#)]
60. Nylen K, Likhodii S, Perez Velasquez JL, Burnham WM, Gibson KM, Snead O. The ketogenic diet rescues the lethal phenotype and restores synaptic activity in succinic semialdehyde dehydrogenase deficient mice. *Clin Neurophysiol.* 2007;118:e187.