

2. Gravel RA, Kaback MM, Proia RL, Sandhoff K, Suzuki K, Suzuki K, et al, editores. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3827-3876.
3. Li CM, Chung BH, Presley JB, Malek G, Zhang X, Dashti N, et al. Lipoprotein-like particles and cholesteryl esters in human Bruch's membrane: Initial characterization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2576-86.
4. Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. New York: McGraw-Hill Company; 2009. p. 721-5.
5. Akli S, Chelly J, Lacorte JM, Poenaru L, Kahn A. Seven novel Tay-Sachs. Mutations detected by chemical mismatch cleavage of PCR-amplified cDNA fragments. *Genomics.* 1991;11:124-34.
6. Kolter T, Sandhoff K. Sphingolipid metabolism diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1758:2057-79.
7. Maegawa GH1, Stockley T, Tropak M, Banwell B, Blaser S, Kok F, et al. The natural history of juvenile or subacute gm2 gangliosidosis: 21 new cases and literature review of 134 previously reported maegawa, et al. *Pediatrics* November 2006; 118:5 e1550-e1562.
8. Bunday S, Brett EM. Cerebral degenerative of childhood. En: *Genetics and neurology.* London: Sarah Bunday editor; 1985. p. 52-56.
9. Aragão RE, Ramos RM, Pereira FB, Bezerra AF, Fernandes DN. 'Cherry red spot' in a patient with Tay-Sachs disease: case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72:537-9.
10. Weise EE, Yannuzzi LA. Ring maculopathies mimicking chloroquine retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1974;78:204-10.
11. Drousiotou A, Stylianidou G, Anastasiadou V, Christopoulos G, Mavrikiou E, Georgiou T, et al. Sandhoff disease in Cyprus: Population screening by biochemical and DNA analysis indicates a high frequency of carriers in the Maronite community. *Hum Genet.* 2000;107:12-7.
12. FMeikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281:2492-54.
13. Myerowitz R, Costigan FC. The major defect in Ashkenazi Jews with Tay-Sachs disease is an insertion in the gene for the alpha-chain of beta-hexosaminidase. *J Biol Chem.* 1988;263:18587-9.

L.J. Posso Gomez^a, J.F. Gomez^b, V. Botero^b
y H. Pachajoa^{a,b,*}

^a Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Universidad ICESI, Cali, Colombia
^b Fundación Clínica Valle de Lili, Cali, Colombia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hmpachajoa@icesi.edu.co
(H. Pachajoa).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.11.016>
0213-4853/

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>).

Retraso psicomotor, hipotonía y alteraciones del comportamiento: un caso de deficiencia de succínico semialdehído deshidrogenasa



Psychomotor delay, hypotonia, and behavioural disorders: A case of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency

Sr. Editor:

La aciduria gammahidroxibutírica es una enfermedad rara, autosómica recesiva, producida por el déficit del enzima succínico semialdehído deshidrogenasa, implicado en la degradación del ácido gamma-aminobutírico (GABA). La afectación es neurológica, con sintomatología inespecífica, sin existir actualmente ningún tratamiento eficaz.

Presentamos el caso de un niño de 5 años sin antecedentes de interés, seguido en la consulta de neuropediatría por retraso psicomotor. Había presentado retraso en la adquisición de hitos motores, sostén cefálico a los 6 meses, sedestación a los 9 meses y deambulación autónoma a los 24 meses. Referían emisión de primeros bisílabos referenciales al año. Valorado inicialmente a los 11 meses, objetivándose en la exploración hipotonía con reflejos hipoactivos en miembros inferiores. Se realizaron electromiograma y estudio analítico, incluyendo CPK y hormonas tiroideas, sin alteraciones. Posteriormente fue seguido en otro centro hospitalario, donde se hizo cariotipo y estudio de

X frágil, electroencefalograma (EEG) y potenciales evocados auditivos dentro de la normalidad.

A los 4 años de vida acude de nuevo a nuestra consulta. Destacaba un retraso madurativo, más acusado en el área del lenguaje expresivo y en la comunicación, que era predominantemente simbólica. Se repitieron el EEG y la evaluación por otorrinolaringología, nuevamente sin hallazgos. Posteriormente presenta alteraciones de la conducta tipo oposicionista y estereotipias motoras de manos. En la resonancia magnética (RM) (fig. 1) realizada se objetivaba afectación selectiva bilateral y simétrica de núcleos pálidos. Por ello se solicitó estudio metabólico en sangre y orina, encontrándose excreción aumentada de ácido 4-OH-butírico y de las lactonas treó y eritro del ácido 4,5-dihidroxihexanoico en orina. Ante la sospecha de deficiencia de succínico semialdehído deshidrogenasa, se estudiaron las mutaciones del gen ALDH5A1, en el paciente, encontrándose 2 mutaciones conocidas en heterocigosis: p.Trp204Ter (c.612G>A) y p.Gly268Glu (c.803G>A). Los progenitores resultaron portadores. Se ofreció tratamiento con vigabatrina que los padres rechazaron.

A los pocos meses del diagnóstico presenta cuadro de aparición brusca de debilidad en extremidades de hemicuerpo izquierdo, con predominio en miembro superior con impotencia funcional, que evoluciona a los 4 días a hemiparesia distónica. Se encontraba en tratamiento con risperidona y, además, asociaba decaimiento y episodios de desconexión del medio, de segundos de duración, sin movimientos anormales asociados. Se realizó TAC craneal sin cambios significativos respecto a la imagen previa y el EEG con actividad epileptiforme focal sincrónica e independiente en la región temporal de ambos lados, de predominio

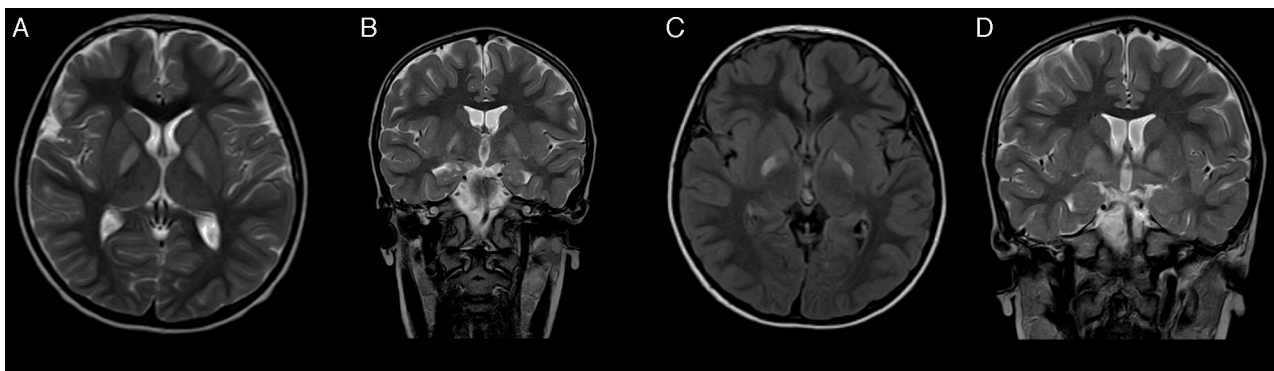


Figura 1 Cortes de RM en los que se visualizan hiperintensidad de núcleos pálidos de forma bilateral. A) Corte axial T2; B) Corte coronal T2; C) Corte axial FLAIR a los 2 meses de A y B, y D) Corte coronal T2 (2 meses después de A y B).

derecho. Se retiró tratamiento con risperidona, sin mejoría de la clínica y empeoramiento del comportamiento, se inició con lamotrigina. Posteriormente, en nueva RM, se objetivó evolución de las lesiones previas en globos pálidos sin otros hallazgos (fig. 1). Presentó mejoría de la distonía, persistiendo moderada afectación distal y desaparición de los episodios de desconexión con el tratamiento antiepiléptico.

La aciduria gammahidroxibutírica fue descrita por primera vez en 1983¹, y consiste en el déficit del enzima succínico semialdehído deshidrogenasa (SSADH). El GABA mediante un proceso de transaminación se convierte en ácido succínico semialdehído, que a su vez se degrada en ácido succínico por acción de esta enzima, SSADH. La deficiencia de SSADH condiciona un aumento del potencial agente neurotóxico 4-hidroxibutírico (GHB) en fluidos fisiológicos^{1,2} (fig. 2). Es una enfermedad metabólica, de herencia autosómica recesiva, que puede ser originada por diferentes mutaciones del gen ALDH5A1 localizado en el brazo corto del cromosoma 6³. Se desconoce la verdadera prevalencia de esta enfermedad, hasta el momento han sido descritos 350 casos en la literatura, la mayoría de edad pediátrica.

La literatura muestra una expresión clínica variable e inespecífica, con manifestaciones neurológicas como hipotonía, hiporreflexia, ataxia no progresiva y retraso psicomotor, de predominio en el área del lenguaje⁴. Hasta el 50% de estos pacientes presentan convulsiones a lo largo de su evolución, que suelen ser refractarias a tratamiento médico². Las alteraciones psiquiátricas se describen en la mayoría de los casos, siendo las más limitantes, y abarcan desde rasgos autistas a alucinaciones, agresividad, hiperactividad y trastornos del sueño. La media de edad de diagnóstico son los 6,6 años (rango: 0-25 años)⁵.

Los estudios electrofisiológicos pueden ser normales en casi la mitad de los pacientes, y las alteraciones que se encuentran en las series de casos publicadas suelen ser actividad epileptiforme focal y generalizada, y enlentecimiento de la actividad de base como hallazgos más frecuentes². La modalidad de neuroimagen de elección para el estudio de esta enfermedad es la RM, en la que se visualiza de forma característica, hiperintensidad bilateral simétrica en núcleos pálidos en T2. Otros hallazgos estructurales incluyen atrofia cerebro-cerebelar de predominio vermiano, e hiperintensidades corticales, cerebelares y en núcleos

dentados^{2,4,6}. Los estudios de espectroscopia muestran un aumento de los niveles de GABA y GHB en sustancia blanca y gris⁷.

Para establecer el diagnóstico de deficiencia de SSADH, se analiza inicialmente la presencia de GHB o sus isómeros en orina, plasma o líquido cefalorraquídeo mediante espectrometría de masas o cromatografía de gases⁸. La confirmación se realiza mediante la cuantificación de la actividad del enzima SSADH en leucocitos⁹ o el estudio genético molecular del gen ALDH5A1³. En las familias en las que se detecta la enfermedad es posible el diagnóstico prenatal mediante análisis de ADN o determinación de GHB¹⁰ en líquido amniótico o en biopsia de vellosidades coriónicas. Algunos autores¹¹ han propuesto que la detección de GHB en muestras de sangre seca en el periodo neonatal podría ayudar al diagnóstico precoz de la enfermedad.

Las posibilidades de tratamiento son limitadas, aunque se han probado múltiples alternativas, ninguna ha demostrado eficacia en todos los casos. La vigabatrina es un inhibidor de la GABA-transaminasa, y a dosis bajas (25 mg/kg/día) disminuye los niveles de GHB en líquido cefalorraquídeo con efectos variables. Autores como Howells et al.¹² creen que la inconsistencia de los resultados puede ser debida a que no exista dicha inhibición a nivel periférico. Sin embargo, este tratamiento no está exento de efectos secundarios, siendo el más importante la disminución del campo visual, en ocasiones de forma irreversible. Existen estudios con otros fármacos, pero con resultados aún poco esperanzadores, entre los que se encuentran la taurina, antagonista receptor GHB, NCS-382 y la dieta cetogénica, entre otros¹³.

Además, deberá realizarse el tratamiento dirigido de los síntomas concomitantes, entre los que se incluyen

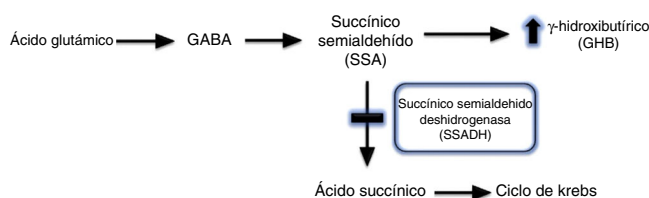


Figura 2 Esquema de la degradación del neurotransmisor GABA, y las alteraciones producidas en la deficiencia de succínico semialdehído deshidrogenasa.

el de las convulsiones, principalmente con lamotrigina y carbamacepina¹⁴, y de las alteraciones del comportamiento con metilfenidato, risperidona y benzodiazepinas¹⁵.

El manejo de estos pacientes debe incluir un abordaje multidisciplinar incluyendo medidas no farmacológicas tales como rehabilitación, logopedia, y terapia psicológica y ocupacional.

Aunque la deficiencia de SSADH es una enfermedad rara, debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes con retraso psicomotor, alteraciones en el desarrollo del lenguaje, alteraciones del movimiento como ataxia, hipotonía y trastornos de la conducta. En la evolución de la enfermedad, puede aparecer epilepsia, no siendo frecuente la aparición de hemiparesia distónica como la que presentó nuestro paciente.

Financiación

No poseemos financiación.

Conflicto de intereses

No declaramos tener ningún potencial conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gibson KM, Sweetman L, Nyhan WL, Jakobs C, Rating D, Siemes H, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: An inborn error of gamma-aminobutyric acid metabolism. *Clin Chim Acta*. 1983;15:33–42.
- Pearl PL, Gibson KM, Acosta MT, Vezina LG, Theodore WH, Rogawski M, et al. Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurology*. 2003;60:1413–7.
- Akaboshi S, Hogema BM, Novelletto A, Malaspina P, Salomons GS, Maropoulos GD, 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;22:442–50.
- Gibson KM, Christensen E, Jakobs C, Fowler B, Clarke MA, Hammersen G, et al. The clinical phenotype of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (4-hydroxybutyric aciduria): Case reports of 23 new patients. *Pediatrics*. 1997;99:567–74.
- Knerr I, Gibson KM, Jakobs C, Pearl PL. Neuropsychiatric morbidity in adolescent and adult succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency patients. *CNS Spectr*. 2008;13:598–605.
- Yalcinkaya C, Gibson KM, Gunduz E, Kocer N, Ficicioglu C, Kucukercan I. MRI findings in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics*. 2000;31:45–6.
- Ethofer T, Seeger U, Klose U, Erb M, Kardatzki B, Kraft E, et al. Proton spectroscopy in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurology*. 2004;62:1016–8.
- Brown GK, Cromby CH, Manning NJ, Pollitt RJ. Urinary organic acids in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: Evidence of alpha-oxidation of 4-hydroxybutyric acid, interaction of succinic semialdehyde with pyruvate dehydrogenase and possible secondary inhibition of mitochondrial beta-oxidation. *J Inher Metab Dis*. 1987;10:367–75.
- Gibson KM, Sweetman L, Nyhan WL, Jansen I. Demonstration of 4-aminobutyric acid aminotransferase deficiency in lymphocytes and lymphoblasts. *J Inher Metab Dis*. 1985;8:204–8.
- Hogema BM, Akaboshi S, Taylor M, Salomons GS, Jakobs C, Schutgens RB, et al. Prenatal diagnosis of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: Increased accuracy employing DNA, enzyme, and metabolite analyses. *Mol Genet Metab*. 2001;72:218–22.
- Forni S, Pearl PL, Gibson KM, Yu Y, Sweetman L. Quantitation of gamma-hydroxybutyric acid in dried blood spots: Feasibility assessment for newborn screening of succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2013;109:255–9.
- Howells D, Jakobs C, Kok RM, Wrennall J, Thompson GN. Vigabatrin therapy in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Mol Neuropharmacol*. 1992;2:181–4.
- Vogel KR, Pearl PL, Theodore WH, McCarter RC, Jakobs C, Gibson KM. Thirty years beyond discovery-clinical trials in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, a disorder of GABA metabolism. *J Inher Metab Dis*. 2013;36:401–10.
- 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.
- Gibson KM, Gupta M, Pearl PL, Tuchman M, Vezina LG, Snead OC, et al. Significant behavioral disturbances in succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency (gamma-hydroxybutyric aciduria). *Biol Psychiatry*. 2003;54:763–8.

G. Manrique Martín^{a,*}, C. Ferrero García-Loygorri^a, A. Jiménez Domingo^b y M.C. Miranda Herrero^b

^a Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Neuropediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gema.manrique@hotmail.com (G. Manrique Martín).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.013>
0213-4853/

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>).