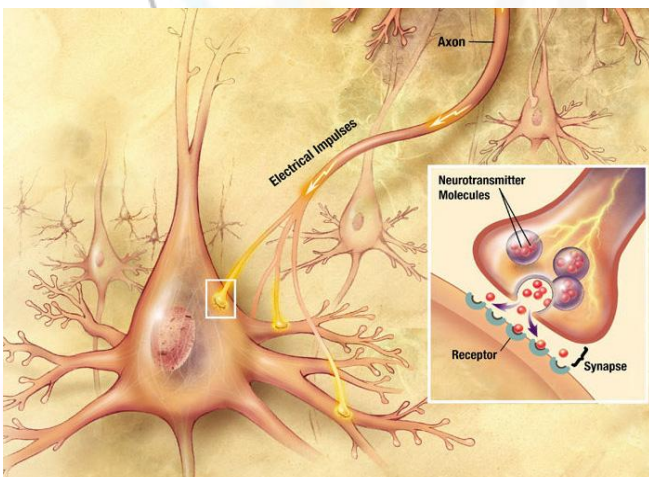


DEFICIÊNCIA DA DESIDROGENASE SUCCÍNICO SEMIALDEÍDO

O QUE É A DEFICIÊNCIA DA DESIDROGENASE SUCCÍNICO SEMIALDEÍDO (SSADH)?

É uma doença congénita do metabolismo dos neurotransmissores, que afecta o catabolismo do **ácido γ-aminobutírico (GABA)**, causando a acumulação de um dos seus metabolitos **ácido γ-hidroxi-butírico (GHB)**. É também conhecida como acidúria 4-hidroxi-butírica.

O QUE SÃO NEUROTRANSMISSORES?

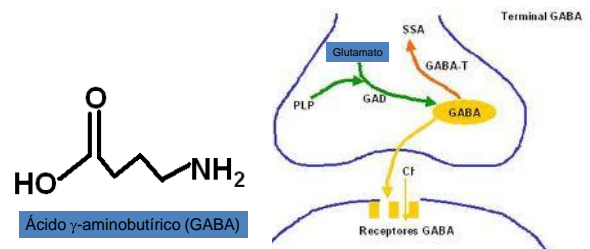


Os **neurotransmissores** são mensageiros químicos libertados pelos neurónios (células do sistema nervoso) para que estes possam comunicar entre si. Alguns deles activam os neurónios e são, portanto, **excitatórios**, enquanto outros inibem a sua actividade (**inibitórios**).

O QUE É O GABA?

O GABA é o neurotransmissor mais abundante do sistema nervoso central. A sua função é preferencialmente **inibitória** podendo, contudo, ter uma função **excitatória** durante o desenvolvimento, uma vez que nesta fase tem um papel importante na plasticidade

GABA

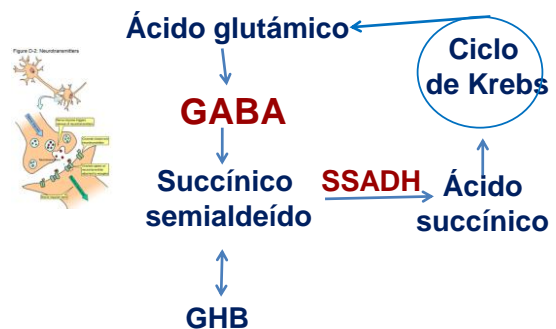


das sinapses (conexões entre os neurónios), ou seja, a capacidade de adaptação dos neurónios a alterações funcionais ou fisiológicas.

COMO É METABOLIZADO O GABA?

O GABA é um aminoácido sintetizado principalmente a partir de um outro, o ácido glutâmico. É transportado para o espaço sináptico onde actua como neurotransmissor. Aí é degradado transformando-se em succinato semialdeído (SSA), que, por sua vez, é oxidado pela acção da **desidrogenase succínico semialdeído (SSADH)** formando ácido succínico que entra no ciclo de Krebs.

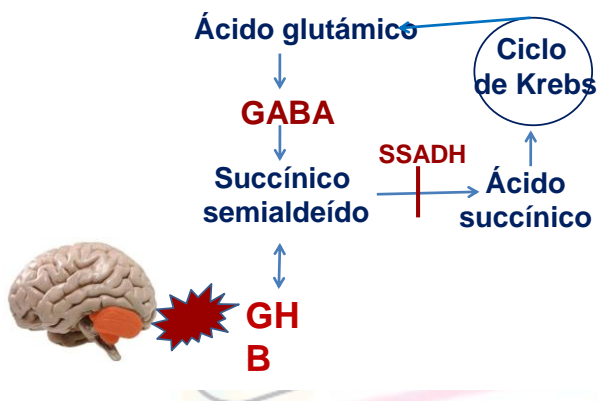
Metabolismo do GABA



O QUE ACONTECE QUANDO EXISTE UMA DEFICIÊNCIA DA SSADH?

Quando há uma deficiência em SSADH, isto é, **um erro no metabolismo do GABA**, esta reacção não ocorre com a devida eficácia e causa uma acumulação de GABA e de um composto desta via metabólica derivado do GABA, o **ácido γ-hidroxibutírico (GHB)**. Este ácido tem uma **acção neurotóxica**, actuando sobre os receptores dos neurotransmissores e causando **stress oxidativo** que contribui para a fisiopatologia da doença.

Deficiência de SSADH



COMO SE PRODUZ UMA DEFICIÊNCIA DA SSADH?

Cada uma das reacções do metabolismo que dão lugar aos compostos que formam o nosso corpo é determinada geneticamente (codificada). Todos herdamos dos nossos pais a informação correcta ou alterada que determina que se realize cada uma das reacções do metabolismo. A deficiência da SSADH resulta de **mutações** (mudanças estáveis e hereditárias) no **gene ALDH5A1** que codifica esta enzima. Esta deficiência é uma doença genética herdada de **forma autossómica recessiva**, isto é, os pais são portadores de mutações neste gene embora não tenham as manifestações da deficiência enzimática. Se ambos os pais transmitirem uma mutação à criança, esta terá sim uma **deficiência da SSADH**.

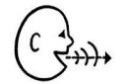
O QUE ACONTECE QUANDO UMA CRIANÇA NASCE COM UMA DEFICIÊNCIA DA SSADH?

Manifestações clínicas de la deficiência de SSADH



hipotonia

↑GHB



Atraso da linguagem



Atraso na manipulação



ataxia

As manifestações clínicas da doença são muito variáveis, com um amplo espectro de problemas neurológicos e psiquiátricos. A maioria dos doentes apresenta uma forma precoce. Logo na primeira infância, as crianças podem ser pouco activas, sonolentas, com atraso no desenvolvimento motor, atraso na manipulação dos objectos, hipotonia generalizada, com predomínio nos membros, e hipo- ou hiperreflexia. É muito comum o atraso da linguagem expressiva. Alguns doentes apresentam convulsões, ataxia, perturbações do sono, com sonolência diurna, e sintomas como distonia, mioclonias e nistagmo.

Entre as alterações do comportamento destacam-se o défice de atenção, hiperactividade, ansiedade, agressividade. Embora as alterações de comportamento sejam frequentes, sobretudo a partir da adolescência, a deficiência da SSADH pode apresentar-se, frequentemente, como um quadro de atraso mental inespecífico. Noutros doentes, o atraso mental associa-se a graves problemas de comportamento (um dos mais comuns é um distúrbio obsessivo-compulsivo).

À medida que a criança cresce pode haver um melhoria da marcha atáxica e do atraso da fala mas não das perturbações do comportamento. Existem outras formas neurológicas mais graves (encefalopatias mais complexas que associam hipersónia, perturbações do movimento, convulsões, etc...).

COMO SE DIAGNOSTICA UMA DEFICIÊNCIA DE MHBD?

Diagnostica-se através de uma análise dos ácidos orgânicos no LCR e na urina, que mostra uma elevada concentração de GHB, razão pela qual a doença é conhecida também como acidúria γ -hidroxibutírica. A demonstração da deficiência da actividade enzimática e o estudo molecular do gene *ALDH5A1* confirmam a doença e permitem o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal.

HÁ TRATAMENTO PARA A DEFICIÊNCIA DA SSADH?

O principal objectivo do tratamento é **reduzir as concentrações de GHB**. Para isso utiliza-se o **γ -vinil-GABA** (vigabatrina), que inibe a enzima GABA-T, impedindo a degradação do GABA e a formação de GHB. Este tratamento, contudo, pode não melhorar de forma significativa os sinais clínicos (ataxia, distúrbio de atenção, problemas da linguagem).

A deficiência da SSADH é uma doença neurológica com consequências graves. O diagnóstico precoce, tratamento sintomático e bom controle do estado nutricional podem ajudar estes doentes.

Tradução

Sílvia Sequeira, Instituição: Hospital de Dona Estefânia, Lisboa, Portugal.

Coordenação do projeto "A Guia Metabólica em Português"

Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras (APCDG-DMR)



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, Espanha
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Os direitos reservados.

Tratamento de la deficiència de SSADH



Deve evitar-se a administração de valproato, já que induz o aumento de GHB e inibe a actividade residual da SSADH.

Para o tratamento sintomático das alterações do comportamento utilizam-se as benzodiazepinas, o metilfenidato e outros sedativos com acção ao nível do sistema nervoso central, que podem melhorar a agressividade, a agitação e as crises.