

Odisea de diagnóstico para el síndrome de hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinuria (HHH): aproximación al manejo multidisciplinario

Hyperornitinemia-Hyperamoniemia-Homocitrulinuria Syndrome (HHH Syndrome): Multidisciplinary Management

Daniel Alberto Vásquez Hincapié
Pontificia Universidad Javeriana, Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0805-923X>

DOI: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.salud2.odst>

Sandra Milena Navarro Marroquín
Pontificia Universidad Javeriana, Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-8972>

Recibido: 30 mayo 2024
Aceptado: 24 enero 2025

Ana María Zarante Bahamón^a
Pontificia Universidad Javeriana, Colombia
anazarante@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2244-0838>

Resumen:

El síndrome de hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinuria (HHH), es una enfermedad genética autosómica recesiva que se caracteriza por la disfunción del ciclo de la urea y la desregulación del metabolismo de la ornitina y la lisina. Este síndrome representa del 1% al 3,8% de los trastornos del ciclo de la urea y es causado por variantes patogénicas o probablemente patogénicas en el gen SLC25A15. Este gen es responsable de codificar el transportador mitocondrial de ornitina 1 (ORNT1), encargado de facilitar el transporte de la ornitina a través de la membrana mitocondrial; además, desempeña un papel secundario en la síntesis de proteínas mitocondriales, el metabolismo de la arginina, de la lisina y la síntesis de poliaminas. Los individuos afectados pueden experimentar episodios recurrentes de hiperamoniemia, una condición que puede llevar a encefalopatía metabólica y, en casos graves, a la muerte. El artículo presenta un caso clínico de un paciente joven con síndrome de la triple H y resalta la importancia del manejo multidisciplinario en esta enfermedad crónica discapacitante.

Palabras clave: síndrome de la triple H, hiperornitinemia-hiperamoniemia- homocitrulinuria, gen ORN1, errores innatos del metabolismo.

Abstract:

Triple H syndrome is an autosomal recessive genetic condition characterized by urea cycle dysfunction and dysregulation of ornithine and lysine metabolism. This syndrome represents 1% to 3.8% of urea cycle disorders, being caused by pathogenic or probably pathogenic variants in the SLC25A15 gene. This gene is responsible for encoding the mitochondrial ornithine transporter 1 (ORNT1), responsible for facilitating the transport of ornithine across the mitochondrial membrane. In addition, it plays a secondary role in the synthesis of mitochondrial proteins, the metabolism of arginine, lysine and the synthesis of polyamines. Affected individuals may experience recurrent episodes of hyperammonemia, a condition that can lead to metabolic encephalopathy and in severe cases, death. A clinical case of a young patient with triple H syndrome is presented, highlighting the importance of multidisciplinary management in this chronic disabling disease.

Keywords: triple H syndrome, hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria, ORN1 gene, inborn errors metabolism.

Introducción

El campo de los errores innatos del metabolismo constituye un área de estudio fascinante y de gran importancia clínica. Entre los trastornos hereditarios metabólicos poco comunes pero significativos se encuentra el síndrome de hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinuria (síndrome HHH), una

Notas de autor

^aAutora de correspondencia: anazarante@gmail.com

entidad clínica compleja que involucra alteraciones en múltiples vías metabólicas. Es una condición de herencia autosómica recesiva que se caracteriza por la disfunción del ciclo de la urea y la desregulación del metabolismo de la ornitina y la lisina (1). Esta patología, descrita por primera vez en 1969, se conoce cada vez más por la tecnología diagnóstica disponible.

En general, se estima que la prevalencia de los trastornos del ciclo de urea, según una encuesta basada en datos de detección de recién nacidos en más de 6 millones de nacimientos en Estados Unidos y datos de dos grandes registros longitudinales de ese país y Europa, corresponde aproximadamente a 1:35000 nacidos vivos (2); además, de estos, el síndrome HHH representa del 1% al 3,8% (3,4). Las variantes patogénicas o probablemente patogénicas en el gen *SLC25A15* localizado en el cromosoma 13q14 corresponden a su etiología. Este gen es responsable de codificar el transportador mitocondrial de ornitina 1 (*ORNT1*), encargado de facilitar el transporte de ornitina a través de la membrana mitocondrial (5). Además, desempeña un papel secundario en la síntesis de proteínas mitocondriales, el metabolismo de la arginina, de la lisina y la síntesis de poliaminas (6).

El síndrome HHH presenta una serie de manifestaciones clínicas que varían en severidad y pueden afectar múltiples sistemas. Los pacientes que lo padecen experimentan episodios recurrentes de hiperamonemia, una condición que puede llevar a la encefalopatía metabólica y, en casos graves, desencadenar la muerte. Además, hay posibilidad de cursar con alteraciones neurológicas, como retraso en el neurodesarrollo, convulsiones, ataxia, discapacidad y deterioro cognitivo progresivo (4).

En términos bioquímicos, el síndrome HHH se caracteriza por presentar hiperamonemia y concentraciones elevadas de ornitina en el plasma y de homocitrulina en la orina en el perfil de los aminoácidos. Estos desequilibrios metabólicos contribuyen a la aparición de los síntomas clínicos y plantean un desafío para los profesionales de la salud, tanto en el diagnóstico como en el manejo de esta condición (7).

El objetivo del artículo, es presentar un caso clínico de un paciente joven con el síndrome HHH, para también resaltar la importancia del manejo multidisciplinario de esta enfermedad crónica discapacitante.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión detallada de la historia clínica de un paciente de 24 años con diagnóstico de síndrome HHH. Se recopilaron los datos relevantes, incluyendo los diagnósticos asociados, los tratamientos médicos recibidos, los resultados de los exámenes paraclínicos y las intervenciones realizadas por los diferentes especialistas involucrados en su cuidado, previa obtención del consentimiento informado.

Resumen del caso

El caso correspondió a un hombre de 24 años, primer hijo de una relación no consanguínea, fruto del primer embarazo de una madre de 30 años, con gestación controlada, sin complicaciones en el proceso de parto ni en la adaptación neonatal, con medidas antropométricas acordes con la edad gestacional (Ballard de 39 semanas).

A los 6 días de vida, presentó pobre succión, deshidratación e ictericia, por lo que requirió hospitalización durante 15 días y tratamiento con fototerapia. A los 8 meses de edad cursó con convulsiones febriles recurrentes y retraso en el neurodesarrollo. A los 3 años, le diagnosticaron epilepsia focal refractaria con hallazgo de atrofia cortical y leucoencefalopatía supratentorial en resonancia nuclear magnética cerebral.

A la edad de 11 años, se iniciaron estudios etiológicos, con reporte de amonio de 0,94 (valor normal [VN]: 0,17-0,80), por lo que se solicitaron aminoácidos cuantitativos plasmáticos con niveles, así: treonina: 57 (VN: 57-195); triptófano: 27 (VN: 30-94); ornitina: 487 (VN: 33-103) y lisina: 85 (VN: 98-231). Tales resultados se interpretan como un patrón sugestivo del síndrome HHH. Un año después, se inició restricción

de proteínas y se secuenció el gen *SLC25A15*, que reportó la presencia de una variante patogénica c.823C>T (p.R275*) en estado homocigoto.

En el momento de analizar el caso, el paciente tenía 24 años y presentaba déficit cognitivo asociado a epilepsia focal sintomática en tratamiento con anticonvulsivantes, dieta hipercalórica con restricción proteica y módulo de maltodextrinas, con los objetivos de optimizar su aporte calórico y evitar el catabolismo. Sin nuevos episodios de hiperamonemia, con un último reporte de amonio de 72,5 µg/dL (18,70-86,90 µg/dL) dentro del rango de normalidad.

De forma asociada, se documentó polineuropatía mixta y fue valorado en la Junta de Enfermedades Neuromusculares, donde se le solicitó un estudio de panel molecular NGS para el gen CMT y MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) para el gen *PMP22*. Ambos fueron negativos, por lo que se consideró de posible etiología metabólica secundario a su patología de base.

Discusión

El síndrome HHH es una enfermedad metabólica compleja que requiere un enfoque y tratamiento multidisciplinario. En este caso, se destaca la importancia del control de las manifestaciones clínicas, como la epilepsia y la polineuropatía, al igual que el manejo de la gastroparesia y el déficit nutricional asociados. También es relevante incluir estrategias de apoyo emocional, identificación de riesgos sociales y atención integral de los pacientes con enfermedades crónicas discapacitantes.

Esta variante ya se ha documentado en la literatura; en el 2006, Torisu et al. (8) describieron el caso de una paciente japonesa con síndrome HHH, debido a una variante homocigota en el gen *SLC25A15*, con identificación de un hermano con síntomas similares fallecido sin contar con estudio molecular. Esta variante presenta el mismo efecto en la proteína del paciente descrito en nuestro reporte.

Es importante destacar que, al igual que nuestro paciente, Torisu et al. (8) informaron sobre la presencia de la polineuropatía como hallazgo adicional a las características clínicas típicas del síndrome HHH, que incluyen intolerancia a las proteínas, vómitos, letargo, confusión episódica o coma, debido a hiperamonemia posprandial, paraplejía espástica, ataxia cerebelosa, convulsiones y retraso mental. En la paciente japonesa, los estudios de electromiografía y velocidades de neuroconducción revelaron un retraso en la conducción nerviosa motora en los nervios peroneo y tibial, pero una conducción nerviosa sensorial normal. A los 18 años se le realizó una biopsia del nervio sural, pero no se encontraron anomalías aparentes en la muestra. A los 20 años comenzó a experimentar confusión intermitente con vómitos y dolor abdominal varias veces al mes con retraso mental severo. A los 34 años, murió de encefalopatía aguda de etiología desconocida antes del diagnóstico de su hermana.

Desde la primera descripción del síndrome, en 1969 (9), se han documentado más de 109 pacientes en 61 artículos, en los cuales se han encontrado dos mutaciones comunes, F188del y R179*, las cuales representan aproximadamente el 30% y el 15% de los pacientes con síndrome HHH, respectivamente (4). Sin embargo, no se habla de la polineuropatía como signo neurológico en el transcurso de la enfermedad; solo en el reporte de los japoneses, teniendo en cuenta que la variante R275* ha sido descrita en esta familia, en un paciente en estado heterocigoto compuesto (10) y en nuestro paciente. La variante p.R275* introduce un codón de parada prematuro que elimina los últimos 27 aminoácidos de la proteína ORNT1, lo que probablemente afecta su estructura y función. Estudios *in vitro* en cultivos celulares y reconstituciones de liposomas han demostrado que esta mutación resulta en la pérdida completa de la función de transporte de la ornitina. Además, evidencia experimental sugiere que la proteína mutada quedaría retenida en la mitocondria, alterando el plegamiento adecuado y provocando disfunción en el ciclo de la urea.

Desde la parte molecular, es importante tener en cuenta que este gen se ubica en el cromosoma 13q14.11, abarca aproximadamente 23 kb y contiene 7 exones que codifican la isoforma 1 del portador de ornitina

ORC1, un miembro de la familia de portadores mitocondrial. Además, existe evidencia experimental de la participación directa de los residuos *ORC1* E77, R179 y E180 en la unión del sustrato; mientras que W224 y R275 parecen ser importantes para desencadenar los cambios conformacionales inducidos por el sustrato que conducen a la translocación del sustrato.

En la variante R275* se ha observado que los efectos funcionales mediante cultivos celulares *in vitro* y estudios de reconstitución de liposomas eliminan completamente la función proteica con un efecto completamente deletéreo. Dicha variante se ha descrito en poblaciones japonesas y aunque no existen reportes en poblaciones amerindias, planteamos la hipótesis de que podría existir un origen ancestral compartido, debido a migraciones antiguas o mezcla genética en América Latina (8). Investigaciones futuras mediante análisis de haplotipos ayudarían a esclarecer esta hipótesis.

En cuanto al impacto funcional, se ha documentado que la variante p.R275* introduce un codón de terminación prematuro, resultando en una proteína truncada sin capacidad funcional para el transporte mitocondrial de ornitina (7,10).

En la variante encontrada en el paciente NM_014252.4 (*SLC25A15*): c. 823C>T (p.R275*). Aunque no se espera que esta provoque una desintegración mediada por *nonsense*, se prevé que altere los últimos 27 aminoácidos de la proteína *SLC25A15*. La variante está presente en bases de datos poblacionales (rs202247807, frecuencia en gnomAD: 0,006%). La señal de parada prematura se ha reportado en individuos con el síndrome HHH (8,10). Además, los algoritmos diseñados para predecir el efecto de los cambios de secuencia en el empalme de ARN sugieren que esta podría alterar el sitio de empalme de consenso.

Esta variante modifica el extremo C-terminal de la proteína *SLC25A15*, y otras variantes que afectan esta región (como p.Glu288Glyfs*3), que también se han observado en personas con afecciones relacionadas con *SLC25A15* (11, 12). Estos hallazgos sugieren que esta sería una región clínicamente significativa de la proteína.

La evidencia disponible indica que esta variante es patogénica, aunque se requieren datos adicionales para confirmarlo de manera concluyente. Por ello, la variante se ha clasificado como probablemente patogénica.

Dado que el síndrome HHH es una condición de herencia autosómica recesiva, se llevó a cabo asesoramiento genético dirigido a la madre del paciente. Durante el proceso, se le explicó el patrón de herencia recesiva y el riesgo del 25% de recurrencia en futuros embarazos. Se discutieron las implicaciones de ser portadora de la variante patogénica y se hizo hincapié en la importancia de realizar pruebas genéticas en potenciales parejas reproductivas para evaluar el riesgo de recurrencia.

Conclusión

El síndrome HHH es una enfermedad metabólica compleja que requiere un enfoque y tratamiento multidisciplinarios. El presente caso destaca la importancia de sospechar de estas enfermedades, así como de que se atienda en centros de especialistas conocedores de este tipo de patologías, que cuenten con los recursos y experiencia necesarios para garantizar el abordaje integral del paciente y su familia, con el objetivo de impactar y favorecer el mejoramiento de la calidad de vida.

El abordaje integral debe incluir control de las manifestaciones clínicas, seguimiento nutricional, manejo de complicaciones, apoyo psicosocial del paciente, familia y cuidadores, así como procesos de educación individual y colectiva.

Continuar investigando y compartiendo experiencias clínicas en este campo, es fundamental para ampliar el conocimiento de la enfermedad y contribuir para mejorar el pronóstico y condiciones de vida de la población afectada.

Referencias

1. Wild KT, Ganetzky RD, Yudkoff M, Ierardi-Curto L. Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria syndrome causing severe neonatal hyperammonemia. *JIMD Rep.* 2019;44:103-7. https://doi.org/10.1007/8904_2018_132
2. Duff C, Baruteau J. Modelling urea cycle disorders using iPSCs. *NPJ Regen Med.* 2022 Sep 26;7(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41536-022-00252-5>
3. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2013;110(1-2):179-80. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.07.008>
4. Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, Monné M, Boenzi S, Bertini E, et al. The hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Mar 11;10:29. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0242-9>
5. Lee HH, Poon KH, Lai CK, Au KM, Siu TS, Lai JP, Mak CM, Yuen YP, Lam CW, Chan AY. Hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome: a treatable genetic liver disease warranting urgent diagnosis. *Hong Kong Med J.* 2014 Feb;20(1):63-6. <https://doi.org/10.12809/hkmj133826>
6. Kim SZ, Song WJ, Nyhan WL, Ficicioglu C, Mandell R, Shih VE. Long-term follow-up of four patients affected by HHH syndrome. *Clin Chim Acta.* 2012 Jul 11;413(13-14):1151-5.
7. Tessa A, Fiermonte G, Dionisi-Vici C, Paradies E, Baumgartner MR, Chien YH, et al. Identification of novel mutations in the SLC25A15 Gene in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria (HHH) syndrome: A clinical, molecular, and functional study. *Hum Mutat.* 2009 May;30(5):741-8. <https://doi.org/10.1002/humu.20930>
8. Torisu H, Kira R, Kanazawa N, Takemoto M, Sanefuji M, Sakai Y, et al. A novel R275X mutation of the SLC25A15 gene in a Japanese patient with the HHH syndrome. *Brain Dev.* 2006 Jun 1;28(5):332-5. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2005.10.002>
9. Shih VE, Efron ML, Moser HW. Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria: a new disorder of amino acid metabolism associated with myoclonic seizures and mental retardation. *Am J Dis Child.* 1969 Jan 1;117(1):83-92.
10. Tezcan K, Louie KT, Qu Y, Velasquez J, Zaldivar F, Rioseco-Camacho N, Camacho JA. Adult-onset presentation of a hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria patient without prior history of neurological complications. *JIMD Rep.* 2012;3:97-102. https://doi.org/10.1007/8904_2011_71
11. Salvi S, Santorelli FM, Bertini E, Boldrini R, Meli C, Donati A, et al. Clinical and molecular findings in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Neurology.* 2001;57(5):911-4. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.5.911>
12. Fiermonte G, Dolce V, David L, Santorelli FM, Dionisi-Vici C, Palmieri F, Walker JE. The mitochondrial ornithine transporter: bacterial expression, reconstitution, functional characterization, and tissue distribution of two human isoforms. *J Biol Chem.* 2003 Aug 29;278(35):32778-83. <https://doi.org/10.1074/jbc.M302317200>

Notas

Conflicto de intereses Declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés en la publicación de este reporte de caso. Confirmamos que no existen relaciones personales, financieras, o profesionales que puedan ser interpretadas como una influencia indebida en el trabajo presentado. Este documento refleja únicamente nuestras contribuciones y observaciones científicas en relación con el caso en estudio.

Cómo citar: Vásquez Hincapié DA, Navarro Marroquín SM, Zarante Bahamón AM. Síndrome de hiperornitinemia-hiperamonemia-homocitrulinuria (HHH): aproximación al manejo multidisciplinario.2025;2. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.salud2.odst>