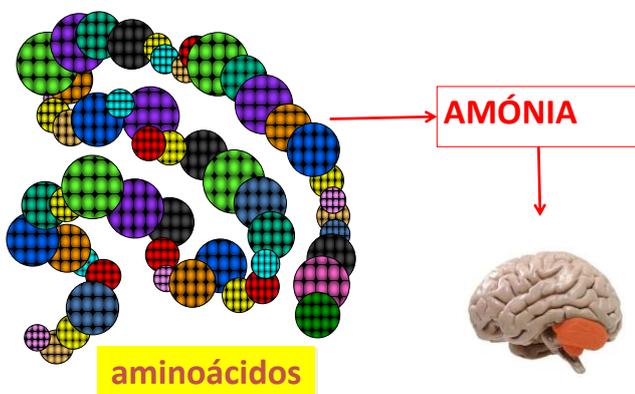


SÍNDROME DE HIPERORNITINEMIA, HOMOCITRULINEMIA E HIPERAMONIÉMIA (HHH)

O QUE É UM SÍNDROME DE HHH?

É uma doença do metabolismo dos aminoácidos causada por uma deficiência do transportador de citrulina-ornitina através da membrana mitocondrial. Esta deficiência dá lugar a um defeito secundário do ciclo da ureia.



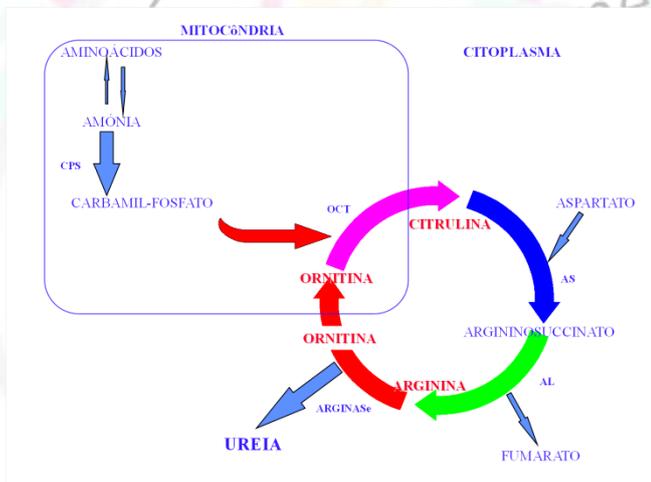
O nosso organismo elimina-o, convertendo-o em ureia, através de uma série de reações enzimáticas cíclicas, o Ciclo da Ureia, que transforma a amónia tóxica em ureia, que não é tóxica e é eliminada facilmente através da urina.

QUANDO OCORRE O SÍNDROME DE HHH?

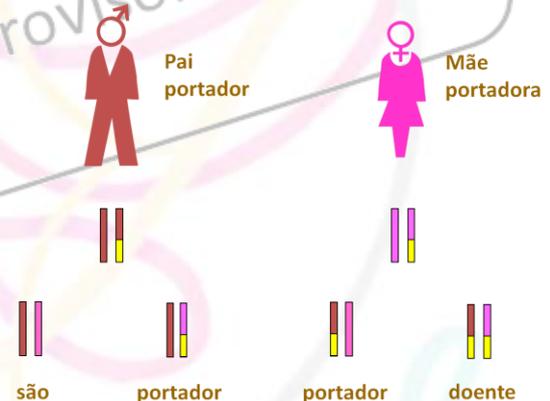
Quando existe um erro no metabolismo, alguma das reações do ciclo não ocorre com a eficácia devida e os compostos anteriores à reação acumulam-se, enquanto que os posteriores não se sintetizam corretamente. No síndrome HHH o defeito do transportador de ornitina-citrulina através da membrana mitocondrial, provoca acumulação de ornitina (hiperornitinemia) no citosol célula, porque este aminoácido não pode entrar na mitocôndria e servir de substrato à enzima ornitina transcarbamilase (OTC). Devido a isso, o ciclo da ureia é interrompido, causando uma acumulação de amónia no sangue e no cérebro, que se conhece como hiperamoniémia. Paralelamente, também se acumula homocitrulina (homocitrulinuria), derivado da lisina, excretado em grandes quantidades pela urina.

O QUE É O CICLO DA UREIA?

As proteínas são formadas por uma cadeia muito grande de aminoácidos que, ao degradarem-se, libertam amónia, um composto muito tóxico para o cérebro.



Herança autossômica recessiva



PORQUE SURGE UM SÍNDROME DE HHH?

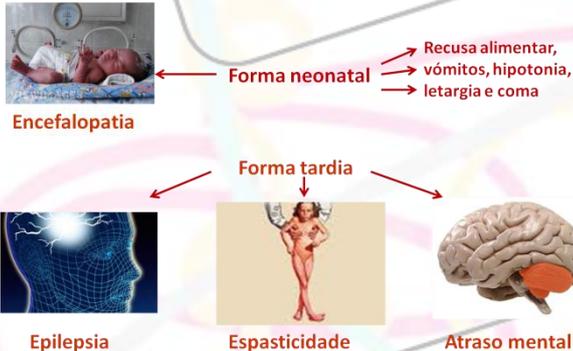
Cada um dos processos do metabolismo que intervêm na formação e funcionamento corretos do nosso organismo, está determinado geneticamente (codificado). Todos herdamos dos nossos pais a

informação correta ou alterada que determina que se realize cada um dos processos do metabolismo. O síndrome HHH ocorre devido a mutações (alterações estáveis e hereditárias) no gene *SLC25A15* que codifica o transportador intramitocondrial da ornitina ORNT1. É uma doença genética de herança autossômica recessiva, o que significa que os pais são portadores de mutações neste gene, embora não sofram dos efeitos da deficiência enzimática. Se ambos os pais transmitem ao seu filho o gene mutado, a criança sofrerá de síndrome HHH.

O QUE OCORRE QUANDO UMA CRIANÇA NASCE COM O SÍNDROME HHH?

O bebê nasce sem problemas, pois até ao momento do parto é a sua mãe que se encarrega de metabolizar as proteínas e ela é capaz de eliminar a amónia, embora seja portadora de uma mutação. Quando o bebê começa a alimentar-se, as proteínas do leite são degradadas e libertam todos os aminoácidos, que, por sua vez, libertam amónia. A amónia tem parcialmente bloqueada a sua via de transformação em ureia, ou seja o ciclo da ureia, e começará a acumular-se.

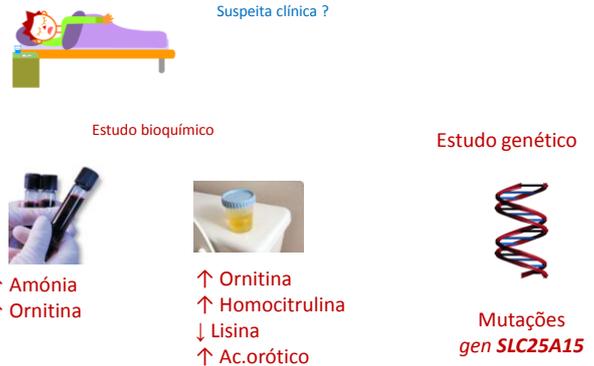
Manifestações clínicas do síndrome de HHH



A criança pode sofrer já no período neonatal intoxicação com a amónia, com manifestações de recusa alimentar, vômitos, hipotonia, letargia e coma. Existem contudo muitas formas de apresentação tardia, que podem manifestar-se na infância, adolescência ou idade adulta. Podem apresentar-se como intoxicações agudas graves, semelhantes às do período neonatal, ou como formas crónicas com sintomas neurológicos (atraso mental, paraparésia espástica progressiva, convulsões e epilepsia mioclónica), digestivos (intolerância a proteínas) e hepáticos (hipertransaminasemia).

COMO SE DIAGNOSTICA O SÍNDROME DE HHH?

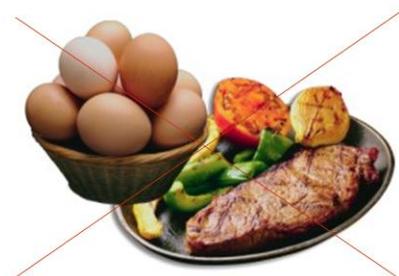
Diagnóstico do síndrome de HHH



Com base na suspeita clínica, a determinação da amónia (hiperamoniémia), aminoácidos (hiperornitinemia e homocitrulinúria) e ácido orótico (por interrupção do ciclo de ureia) permitem o diagnóstico. A confirmação realiza-se através do estudo mutacional no gene *SLC25A15*, o que permite o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal.

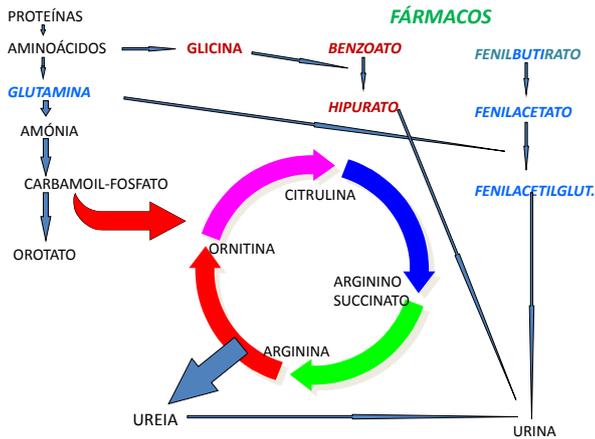
O QUE FAZER PARA EVITAR AS CONSEQUÊNCIAS DO SÍNDROME HHH?

Base do tratamento do síndrome de HHH



Reduzir a ingestão de proteínas naturais

Deve agir-se o mais rapidamente possível e estabelecer um tratamento. Este deve ser orientado de forma a evitar a intoxicação por hiperamoniemia, eliminando a amónia acumulada e evitar a sua futura acumulação, restringindo as proteínas naturais da dieta. Para evitar a acumulação crónica de amónia, devem usar-se substância quelantes como o benzoato e o fenilbutirato.



O síndrome HHH é uma doença hereditária que, não tratada, pode provocar graves consequências. Contudo, o diagnóstico e tratamento precoces podem melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos doentes.

Tradução

Carla Vasconcelos, Elisa Leão Teles. Unidade Doenças Metabólicas Centro Hospitalar S. João, Porto

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.