

Síndrome del olor a pescado (Trimetilaminuria)

Fish odour syndrome (Trimethylaminuria)

Antonio Luis Aguilar Shea¹, Cristina Gallardo Mayo², Miguel Amengual Pliego³,
Ana Morais López⁴

¹Atención Primaria de Madrid. Centro de Salud Puerta de Madrid. Alcalá de Henares, Madrid

²Anestesiología y Reanimación. Hospital Infanta Leonor. Madrid

³Atención Primaria. Hospital Universitario La Paz. Madrid

⁴Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen

Presentamos el caso de un niño español de 19 meses de edad cuyos padres han notado que en ocasiones olía a pescado. Ante la sospecha de trimetilaminuria, se realizó el estudio bioquímico en orina tras el consumo de pescado (test de sobrecarga) y se cuantificó la concentración de trimetilamina (TMA) y trimetilamina N-óxido (TMANO). El resultado reveló niveles elevados de TMA y TMANO, compatible con trimetilaminuria. Se procedió al estudio molecular el cual fue negativo. Ante este hallazgo se concluyó que el paciente presentaba una inmadurez en la vía metabólica. La trimetilaminuria es una enfermedad metabólica rara caracterizada por un defecto del sistema enzimático hepático flavinmonooxigenasa 3 lo que origina un exceso de TMA en la secreciones corporales que ocasionan mal olor. Este mal olor puede ocasionar un rechazo social, por lo que un diagnóstico rápido permitiría un mayor control sobre la enfermedad pudiendo disminuir el olor y vigilar el estado de ánimo. Todo sospecha clínica se ha de confirmar con el estudio genético. Las herramientas DICE-APPER y Orphanet son fuentes de información para enfermedades raras.

Palabras clave: *Trimetilaminuria, Síndrome del olor a pescado, Enfermedades metabólicas*

Correspondencia:

Antonio Luis Aguilar Shea, Atención Primaria de Madrid, Centro de Salud Puerta de Madrid, Avda. del ejército 61, 28802, Alcalá de Henares, Madrid, Tel: 918806699
E-mail: antonio.aguilar@salud.madrid.org

Abstract

We report the case of a 19 months-old Spanish boy whose parents have noticed that sometimes he had a fishy smell. Trimethylaminuria was suspected and urine concentration of trimethylamine (TMA) and trimethylamine-N-oxide (TMAO) were analyzed. The results revealed high levels of both, compatible with trimethylaminuria. The molecular study was unremarkable; with these results, the presence of an immature metabolic pathway was concluded. Trimethylaminuria is a rare metabolic disorder characterized by the defect of liver flavin monooxygenase 3 (FMO3) enzymes which cause an excess of TMA in bodily secretions that cause bad odor. This odor can cause social rejection, so a prompt diagnosis will allow a better control over the disease to reduce the odour; also mood monitoring is advised. All clinical suspicion should be confirmed with the genetic study. DICE-APPER and Orphanet are sources of information for rare diseases.

Key words: *Trimethylaminuria, Fish odour syndrome, Metabolic disorders*

Caso clínico

Presentamos el caso de un niño caucásico de 19 meses de edad cuyos padres habían notado que en ocasiones olía a pescado. Este ocasional olor a pescado comenzó a los 11 meses, coincidiendo con la introducción del pescado en la dieta y exclusivamente con el consumo de pescado. Según los padres, el olor aparecía unas 4 horas después de consumir pescado y duraba unas 12 horas. El olor era muy intenso con la ingesta del toro de mar, in-

tenso con pez espada y menos con lenguado, merluza o gallo y algo con lasaña. A la exploración física, el niño presentaba un desarrollo psicomotor normal con los siguientes datos antropométricos: peso 9,340 Kg (-2DE), talla 80,1 cm (-1,12DE), IMC 14,56 Kg/m² (-1,78DE), perímetro craneal 47,8 cm (-0,84DE). El resto de la exploración física, así como el hemograma, perfil hepático y función renal resultaron normales. En ese momento presentaba alergia al huevo y a la leche, los cuales estaban excluidos de su dieta.

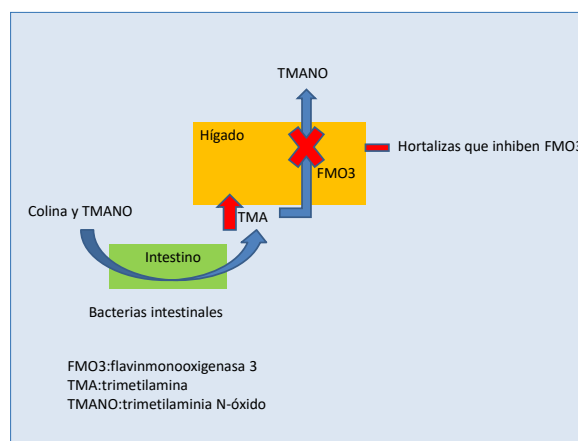
Ante la sospecha de trimetilaminuria se preguntó por otros miembros de la familia con estos síntomas; según la madre, el olor de su hijo le recordaba el olor de su abuelo paterno (bisabuelo del niño) ya fallecido.

Se procedió al estudio bioquímico en orina y se cuantificó la concentración de trimetilamina (TMA) y trimetilaminia N-óxido (TMANO). Los resultados del análisis fueron: TMA 15,16 mmol/mol de creatinina (normal 0,08 – 1,51) y TMANO 2861,32 mmol/mol de creatinina (normal 15,4 – 186,9), TMA/TMANO 0,005 (normal < 0,04) y TMANO/(TMA + TMANO) x 100% fue 99% (normal > 92%). El informe de laboratorio describió el resultado como compatible con trimetilaminuria. Por presentar elevada TMA y ante la clínica tan característica se decidió proceder con el estudio molecular de mutaciones en el gen FMO3. El estudio molecular fue realizado mediante la técnica de secuenciación convencional de Sanger y, sorprendentemente, fue negativo para mutaciones potencialmente patogénicas en la secuencia codificante del gen FMO3. Ante este hallazgo se concluyó que el paciente presentaba una inmadurez en la vía metabólica. Se recomendó a los padres que su hijo siguiese una dieta acorde con su edad, dada la ausencia de patología. Un año más tarde, los padres negaron el mal olor corporal a pescado de su hijo, apoyando el diagnóstico de inmadurez metabólica.

Discusión

La trimetilaminuria o síndrome de olor a pescado fue inicialmente descrita de Humbert et al en 1970⁽¹⁾. Se trata de una enfermedad metabólica rara caracterizada por un defecto del sistema enzimático hepático flavinmonooxigenasa 3 lo que origina un exceso de TMA en las secreciones corporales (orina, sudor, aire espirado, etc.) La TMA se produce principalmente por la degradación de la colina y TMANO por parte de las bacterias intestinales. Al existir un defecto en el procesamiento de TMA, ésta es eliminada por las secreciones corporales, lo cual confiere un olor característico a pescado al tratarse de una amina muy volátil⁽²⁾ (Figura 1). Al tratarse de una enfermedad poco frecuente utilizamos las he-

Figura 1. Trimetilaminuria.



rramientas de enfermedades raras DICE-APPER y Orphanet para informarnos sobre esta entidad^(3,4).

La trimetilaminuria puede ser primaria o secundaria. La forma primaria se debe a un defecto genético que se transmite de forma autosómica recesiva debido a mutaciones en el gen FMO3, del cual se han descrito más de 30 variaciones en su secuencia que pueden causar trimetilaminuria⁽⁵⁾. Las formas secundarias se producen por daños en la función hepática o renal⁽⁶⁾. Este caso podría ser considerado una forma secundaria debido a la inmadurez de la vía metabólica.

Estudios genéticos han estimado que la incidencia de portadores heterocigotos varía entre el 0,5% y el 11%, si bien puede ser una entidad infradiagnosticada en pacientes con mal olor idiopático⁽²⁾.

Son múltiples los alimentos que pueden ocasionar exceso de TMA. La colina se encuentra en elevadas concentraciones en huevos, hígado, riñón, semillas de mostaza y semillas de soja cruda, estando también presente en menor cantidad en carnes magras, salmón, bacalao, frutos secos y en productos de comida rápida (p.e. lasaña, hamburguesas o pizza). Las hortalizas como coles de Bruselas, brócoli, repollo, coliflor, guisantes, judías, espinacas y alubias producen un exceso de TMA por inhibir la actividad de la enzima FMO3, ocasionando el mal olor. Finalmente, TMANO proviene del pescado de agua salada y de los crustáceos^(2,3,4,5,6).

Los primeros síntomas aparecen en la infancia, al introducir alimentos ricos en colina y en TMANO, si bien el diagnóstico suele retrasarse por el desconocimiento de la enfermedad^(6,7). La principal consecuencia de este trastorno es el mal olor corporal, lo que tiene un gran impacto psicosocial en sus vidas debido al rechazo que pueden sufrir, ocasionando una baja autoestima, ansiedad, depresión e incluso

intentos de suicidio ^(8,9). En este caso, la enfermedad se sospechó ante el mal olor al introducir los alimentos ricos en colina y TMANO; si bien, al no confirmarse la enfermedad se pronosticó un cese eventual del mal olor.

Ante la sospecha clínica, por el mal olor corporal descrito como olor a pescado podrido, se ha de proceder a objetivar el exceso de TMA. En el momento actual se utiliza la determinación bioquímica en orina de la ratio $TMANO / (TMA + TMANO) \times 100\%$, idealmente en dos ocasiones diferentes, siendo normales los resultados por encima de 92%. Este cociente en homocigotos está drásticamente disminuido (<84%) y en los heterocigotos, al realizar restricciones dietéticas puede ser normal, siendo un falso negativo, por lo cual se recomienda la realización de un test de sobrecarga (300 mg de pescado marino fresco) para el diagnóstico ⁽³⁻⁵⁾. En el momento actual se han propuesto otros métodos para la determinación del exceso de TMA, estudiando el aliento ⁽¹⁰⁾ y mediante el análisis de orina mediante dilución de isótopos estables ⁽¹¹⁾, dando mayor rapidez al diagnóstico. En cualquier caso, ante un exceso de TMA, se ha de proceder al estudio del genotipo molecular para detectar las mutaciones asociadas a esta enfermedad ⁽³⁻⁵⁾. En nuestro caso, el paciente presentaba una clínica importante de olor corporal con un exceso de TMA en orina, por lo que se decidió no realizar el test de sobrecarga y proceder con el estudio genético. En este caso, el estudio genético negativo sirvió para descartar la enfermedad de forma definitiva.

El tratamiento de esta entidad incluye varios abordajes: higiénicos, dietéticos, farmacológicos y psicoterápicos. Se ha de informar al paciente que en situaciones de estrés, fiebre, ejercicio u otra causa que aumente la sudoración, el mal olor se intensificará. Como medida de higiene, además de la higiene corporal habitual, se ha propuesto lavar la ropa con jabón acidificado. La colina es necesaria para la integridad de la membrana celular, la transmisión transmembrana, la neurotransmisión colinérgica y el metabolismo de los lípidos ⁽⁷⁾, por lo que la restricción de alimentos ricos en colina no está recomendada en niños y embarazadas. Entre los tratamientos farmacológicos están los antibióticos y los laxantes. La neomicina oral, el metronidazol y la amoxicilina, en ciclos cortos, así como la lactulosa, pueden disminuir la producción de TMA por parte de la flora intestinal, y pueden ser utilizados en períodos de estrés. También se ha propuesto un tratamiento con resinas de intercambio iónico, carbón activado y cobre-clorofila, con el mismo resultado sobre la flora intestinal. El principal efecto que tiene esta entidad sobre los que la sufren es la alteración social que les ocasiona el mal olor, produciendo rechazo o risa en su entorno, lo que les lleva al aislamiento, baja autoestima y a trastornos del ánimo.

Debido a esta repercusión social se recomienda vigilar el estado de ánimo de forma periódica por si se precisase de intervención psicológica/psiquiátrica ⁽²⁾.

En resumen, la trimetilaminuria es un defecto genético que produce acúmulo de sustancias volátiles que ocasionan mal olor. Este mal olor puede ocasionar un rechazo social, por lo que un diagnóstico rápido permitiría un mayor control sobre la enfermedad pudiendo disminuir el olor y vigilar el estado de ánimo. Toda sospecha clínica se ha de confirmar con el estudio genético. Las herramientas DICE-APPER y Orphanet para enfermedades raras son herramientas útiles para el conocimiento, enfoque y manejo de estas entidades.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Referencias Bibliográficas

1. Humbert JA, Hammond KB, Hathaway WE. Trimethylaminuria: the fish-odour syndrome. *Lancet*. 1970;2:770-771.
2. Messenger J, Clark S, Massick S, Bechtel M. A review of trimethylaminuria: (fish odor syndrome). *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6:45-8.
3. Dice-apper. <http://dice-apper.semfyec.es/web/buscador.php>. Consultado 1 de Abril 2016.
4. Orphanet. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=35056. Consultado 1 de Abril 2016.
5. Shephard EA, Treacy EP, Phillips IR. Clinical utility gene card for: Trimethylaminuria - update 2014. *Eur J Hum Genet*. 2015;23. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2014.226>
6. Romero García A, Bermejo Pastor M, Benito Alonso E. Trimetilaminuria primaria o síndrome del olor a pescado: diagnóstico precoz desde atención primaria. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78:272-4.
7. Montoya Álvarez T, Díaz Guardiola T, Elviro R, Wevers R. Tratamiento dietético de la trimetilaminuria. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:134-139.
8. Khan SA, Shagufta K. A rare case of fish odor syndrome presenting as depression. *Indian J Psychiatry*. 2014;56:185-7.

9. Christodoulou J. Trimethylaminuria: an under-recognised and socially debilitating metabolic disorder. *J Paediatr Child Health*. 2012;48:E153-5.
10. Calenic B, Amann A. Detection of volatile malodorous compounds in breath: current analytical techniques and implications in human disease. *Bioanalysis*. 2014;6:357-76.
11. Zhao X, Zeisel SH, Zhang S. Rapid LC-MRM-MS assay for simultaneous quantification of choline, betaine, trimethylamine, trimethylamine N-oxide, and creatinine in human plasma and urine. *Electrophoresis*. 2015 Jun 17. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/elps.201500055>[Epub ahead of print]