

Trimetilaminuria: el síndrome de olor a pescado

TERESA MONTOYA ÁLVAREZ^a, PATRICIA DÍAZ GUARDIOLA^b, JUANA OLIVAR ROLDÁN^c, ROSA ELVIRO^b, RON WEVERS^d Y GUADALUPE GUIJARRO^b

PRIMARY TRIMETHYLAMINURIA: THE FISH ODOR SYNDROME

Primary trimethylaminuria, or fish odor syndrome, is a congenital metabolic disorder characterized by a failure in the hepatic trimethylamine (TMA) oxidation route to trimethylamine N-oxide (TMANO). TMA is mostly derived from dietary precursors such as choline, carnitine and TMANO. The presence of abnormal amounts of TMA in the urine, sweat, exhaled air and other body secretions confers a very unpleasant body odor resembling that of decaying fish. As a consequence, patients can suffer from serious psychosocial sequelae. We present a case of primary trimethylaminuria with the aim of raising awareness about this condition.

Key words: Trimethylaminuria. Fish odor. Metabolic disorder

^a*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Infanta Elena. Madrid. España.*

^b*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid. España.*

^c*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Infanta Sofía. Madrid. España.*

^d*Laboratory of Pediatrics and Neurology. University Medical Centre. Nijmegen. Países Bajos.*

La trimetilaminuria primaria o síndrome de olor a pescado es un error innato del metabolismo, debido al defecto en la oxidación hepática de la trimetilamina (TMA) a trimetilamina N-óxido (TMANO). La TMA procede del metabolismo de precursores dietéticos como colina, carnitina y TMANO. Su excreción en cantidades anormales en la orina, el sudor, el aire espirado y el resto de secreciones corporales despiden un fuerte olor que recuerda al pescado podrido. Los pacientes afectados generalmente desarrollan graves problemas psicosociales. Presentamos un caso de trimetilaminuria primaria, con el fin de contribuir al conocimiento de este trastorno.

Palabras clave: Trimetilaminuria. Olor a pescado. Metabolopatía

INTRODUCCIÓN

La trimetilaminuria o síndrome de olor a pescado es una metabolopatía poco frecuente que se caracteriza por un defecto del sistema enzimático hepático flavinmonooxigenasa 3 (FMO3). En individuos sanos, la enzima hepática reoxida la trimetilamina (TMA) en el compuesto inodoro trimetilamina N-óxido (TMANO).

La excreción masiva de TMA en la orina, el sudor, el aire espirado y el resto de las secreciones corporales no es tóxica, pero confiere un intenso olor corporal a pescado. Las consecuencias clínicas de esta afección son de naturaleza psicosocial, fruto del rechazo social que sufren los pacientes y la falta de explicación a sus síntomas. En muchos se desarrollan trastornos de la personalidad, obsesión por la higiene corporal, cuadros de ansiedad y síndromes depresivos graves¹. Los primeros síntomas aparecen en la infancia, pero probablemente el desconocimiento médico, junto con el desconocimiento del paciente, que en muchas ocasiones se muestra reacio a consultar, es la principal causa de la tardanza diagnóstica.

La confirmación diagnóstica es sencilla, se realiza mediante cuantificación en orina de TMA y TMANO². Actualmente no exis-

Correspondencia: Dra. T. Montoya Álvarez.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Infanta Elena.
Avda. Reyes Católicos, 21. 28340 Valdemoro. Madrid. España.
Correo electrónico: tmonalv@alumni.unav.es

Manuscrito recibido el 5-2-2009 y aceptado para su publicación el 8-5-2009.

te tratamiento etiológico, pero la eliminación de la dieta de forma controlada de alimentos ricos en colina y TMANO, que son los principales precursores dietéticos de la TMA, reduce en gran medida los síntomas y los pacientes mejoran considerablemente su calidad de vida.

CASO CLÍNICO

Mujer de 30 años que sufría desde la infancia mal olor corporal, que describía como semejante al olor del pescado. Este síntoma se exacerbaba con la ingestión de pescado marino, huevos y legumbres. Había consultado en varias ocasiones sin obtener respuesta a su problema. Cuando acudió a nuestro centro se había documentado a través de internet y conocía la existencia de este trastorno. La paciente carecía de antecedentes personales de interés. La exploración física fue normal y se descartó trastornos hepáticos y renales.

Con la sospecha clínica de un caso de trimetilaminuria primaria, nos pusimos en contacto con el Laboratorio de Pediatría y Neurología de la Universidad Radboud en Nijmegen (Países Bajos), centro de referencia en Europa para la trimetilaminuria, donde se realizó estudio bioquímico de la orina. Se remitieron dos muestras de orina, antes y tras 12 h de haber ingerido 300 mg de pescado marino fresco (test de sobrecarga) y se cuantificó la concentración de TMA y TMANO mediante espectroscopia de resonancia magnética. La concentración de TMA en la muestra de orina basal fue de 30 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de creatinina (normal: $< 5 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ de creatinina) junto con concentraciones de TMANO indetectables, lo cual es diagnóstico de trimetilaminuria. Tras la sobrecarga de pescado, se objetivó un incremento de las cifras de TMA a 260 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de creatinina y de TMANO a 210 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de creatinina (tabla 1).

Tras la confirmación bioquímica, se solicitó estudio genético, que mostró una mutación no descrita previamente. Se analizó la región codificante del gen *FMO3* mediante electroforesis en gradiente desnaturante y las anomalías encontradas se caracterizaron por secuenciación fluorescente de ADN. La paciente resultó ser homocigota para la variante T307P (c.919A>C) en el exón 7 del gen *FMO3*.

De acuerdo con las preferencias de la paciente, se diseñó una dieta controlada en colina, normocalórica, con un aporte adecuado de hidratos de carbono, grasas y proteínas de alto valor biológico (0,8 g/kg). Se añadió un complejo vitamínico rico en ácido fólico y riboflavina. Se la reevaluó a los 3 meses, con clara mejoría de los síntomas.

TABLA 1. Resultados del estudio bioquímico

	TMA (mmol/ mol creatinina)	TMAO (mmol/ mol creatinina)	TMAO / TMA + TMAO % (oxidación %)
Antes de ingerir pescado	30	11	26
Después de ingerir pescado	260	210	44

TMA: trimetilamina; TMANO: trimetilamina N-óxido. Valores de referencia antes de ingerir pescado: TMA < 5 ; TMANO, 10-500; valores de referencia de TMAO / TMA + TMAO%, 95-98%.

DISCUSIÓN

La trimetilaminuria es un ejemplo excelente de cómo la genética puede interaccionar negativamente con la dieta. Esta rara condición producida por un defecto en el metabolismo de la TMA fue descrita por primera vez por Humbert et al³ en 1970. La TMA es una amina terciaria muy volátil, que confiere un desagradable olor a pescado a la orina, el sudor y demás secreciones corporales. La TMA procede del metabolismo intestinal de alimentos ricos en colina, lecitina, carnitina y TMANO. En condiciones normales, el 95% de la TMA sufre una N-oxidación en el hígado mediada por la enzima FMO3, que la transforma en TMANO, compuesto inodoro que se elimina por la orina⁴ (fig. 1). Aunque se reconocen variaciones étnicas en la capacidad oxidativa de la enzima⁵, los pacientes afectados de trimetilaminuria no degradan la TMA en TMANO y se produce una excreción masiva de trimetilamina no oxidada. La enzima FMO3 además interviene en el metabolismo del nitrógeno y en la desintoxicación de otras aminas endógenas, tiramina, nicotina y fármacos como los antidepresivos tricíclicos y la ranitidina⁴.

La incidencia estimada de esta afección es de 1 caso cada 40.000 personas, ya que el 1% de la población general podría ser portadora de este defecto^{4,6}. En España se han publicado únicamente 3 casos⁷⁻⁹ (búsqueda bibliográfica realizada sin limitar fecha de inicio hasta enero de 2009, utilizando los términos en inglés y castellano: “trimetilaminuria”, “trimetilamina”, “síndrome de olor a pescado”, “flavinmonooxigenasa 3”). A la vista de estos datos, es una alteración claramente infra-diagnosticada.

La trimetilaminuria primaria es un trastorno autosómico recesivo debido a la mutación del gen *FMO3* localizado en el brazo largo del cromosoma 1^{10,11}. Dicho gen es altamente polimórfico; se han descrito al menos 40 mutaciones, solas o en combinación, que se asocian con una mayor o menor actividad de la enzima, lo que hace posible que los individuos que padecen la enfermedad desarrollen formas más o menos graves. Los casos más severos de trimetilaminuria presentan las mutaciones P153L y E305X¹².

Las formas secundarias de trimetilaminuria se deben a lesiones renales o hepáticas^{13,14}. Además se han descrito formas transitorias relacionadas con factores que modifican la capacidad oxidativa de la enzima: infecciones virales, inmadurez del sistema oxidativo (niños prematuros), inhibidores enzimáticos, exceso de precursores dietéticos de TMA⁴ (dieta enriquecida en colina, problemas renales o hepáticos, alteración de la microflora intestinal, incremento de la absorción intestinal) y factores hormonales^{1,15} (episodios de trimetilaminuria durante la menstruación). Estas formas intermedias o transitorias suelen aparecer en individuos heterocigotos⁶.

Las consecuencias clínicas están definidas en el nombre coloquial de la enfermedad: “síndrome de olor a pescado”. Los primeros síntomas de la trimetilami-

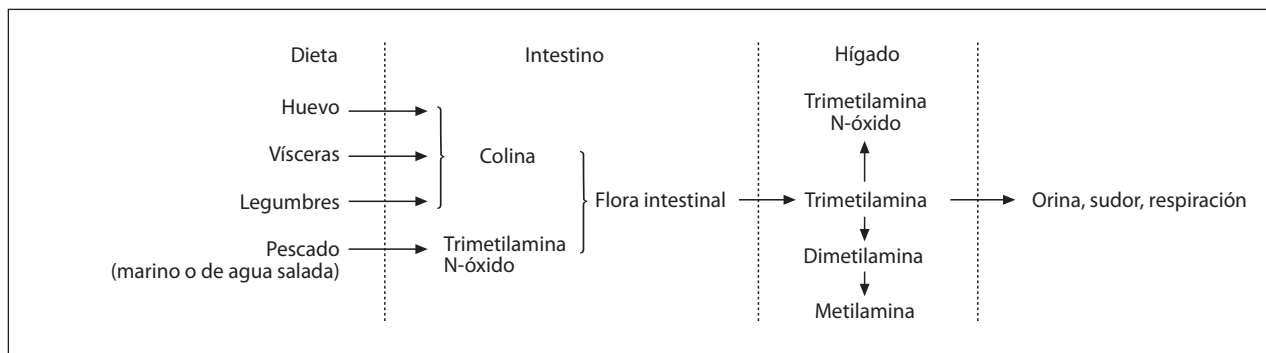


Fig. 1. Origen y metabolismo de la trimetilamina humana.

nuria primaria aparecen en la infancia al introducir alimentos ricos en colina y TMANO. Los padres suelen referir que su hijo “no huele a bebé”. El olor se exacerbaba en situaciones de sudoración excesiva como la fiebre y el ejercicio intenso, durante la menstruación y la toma de anticonceptivos orales¹⁵. Todos los autores coinciden en que el mal olor corporal produce un impacto demoledor en la vida personal, social y laboral de los pacientes— por lo que muchos desarrollan hábitos compulsivos de higiene para disimular su olor— junto con trastornos de tipo psicosocial, ansiedad, síndromes depresivos e incluso intentos de suicidio^{1,16}. Se desconoce si estos síntomas se pueden atribuir al metabolismo patológico de la tiramina y otros neurotransmisores que son sustratos de la enzima FMO3⁴. Por otra parte, la alteración del metabolismo del nitrógeno se asocia a hipertensión arterial e incremento del riesgo cardiovascular².

En la mayoría de los casos el diagnóstico se retrasa una media de 10 años⁸ debido al desconocimiento médico de este trastorno y a que los pacientes aplazan la consulta por miedo a que se les atribuya falta de higiene. Aunque es un defecto autosómico recesivo, no ligado al sexo, se diagnostica más en mujeres, lo que podría deberse a la influencia de los factores hormonales o que las mujeres toleren peor los síntomas. El diagnóstico diferencial incluye la vaginosis bacteriana, infecciones urinarias, dimetilglicinuria y enfermedades hepáticas o renales¹⁷.

La confirmación diagnóstica se obtiene mediante la determinación bioquímica en orina del cociente TMANO / (TMA + TMANO) en orina². Este cociente está drásticamente disminuido en los pacientes homocigotos, pero requiere un test de sobrecarga (600 mg de TMA) para distinguir a los individuos sanos de los pacientes heterocigotos⁶.

El estudio del genotipo molecular permite detectar la mutación asociada a esta enfermedad. En el caso presentado la mutación T307P (c.919A>C) produce la sustitución del aminoácido arginina por glicina en la estructura primaria de la proteína FMO3. Se trata de una mutación no descrita previamente.

A día de hoy no existe tratamiento etiológico, pero la

eliminación controlada de la dieta de alimentos ricos en colina y TMANO minimiza el mal olor y los pacientes mejoran.

La colina se encuentra fundamentalmente en huevos, vísceras, carnes magras, salmón y bacalao, guisantes, judías, espinacas, coles, en algunas legumbres como las alubias, los frutos secos y los productos de comida rápida (*fastfood*) como la lasaña, hamburguesas y pizza. La TMANO proviene del pescado marino y los crustáceos.

Los requerimientos de colina en individuos sanos son 550 mg/día (varones) y 425 mg/día (mujeres)¹⁸. La colina plasmática y la fosfatidilcolina forman parte de la membrana celular, son necesarias para su integridad estructural y participan en la señalización transmembrana, la neurotransmisión colinérgica y el transporte y el metabolismo de los lípidos¹⁹. Las dietas deficientes en colina deben ajustarse individualmente, ya que una dieta muy restrictiva puede producir hígado graso, retraso del crecimiento, alteraciones óseas y disfunción renal²⁰. No se recomienda la restricción de colina en embarazadas ni en niños en edad de crecimiento. Las cifras mínimas de colina deben ser 100 mg/día¹⁸ (dieta muy restrictiva); estas dietas deben ser realizadas por un nutricionista, ya que requieren la inclusión de proteínas de alto valor biológico (clara de huevo o soja), cantidades moderadas de grasa (30%) como fuente de energía y fruta y verdura en cantidad adecuada. Además los pacientes deben ser suplementados con complejos vitamínicos que contengan el 100% de las CDR (cantidad diaria recomendada) para vitaminas y minerales, especialmente ácido fólico y riboflavina, ya que el déficit de colina conlleva el uso de folato en la metilación de la homocisteína a metionina y, por lo tanto, la depleción de los depósitos de ácido fólico²¹.

Como tratamiento coadyuvante, se ha propuesto el uso de ciclos cortos de neomicina, metronidazol (500 mg/12 h durante 10 días) y lactulosa para disminuir la producción de TMA por la flora intestinal^{2,22}. También ha resultado efectivo el uso de resinas de intercambio iónico, carbón activado (1,5 g/día durante 10 días) y cobre-clorofilina²³ (180 mg/día durante 21 días). Se aconseja el uso de estas medidas de forma

periódica y en momentos de mayor estrés, infecciones o durante la menstruación. Además se deben evitar los fármacos que puedan interferir en el metabolismo hepático y se recomienda el uso de jabones con pH 5,5-6,5 para eliminar la TMA de la piel²⁴. Asimismo existen grupos de apoyo como la Trimethylaminuria Foundation (trimeth411@aol.com) que proporciona información a los pacientes.

Las estrategias propuestas para el futuro incluyen modificar los genes mutados de la FMO3 y colonizar el intestino con microorganismos mutados genéticamente con FMO3 humana⁴, aunque habrá que valorar el coste-beneficio de estas terapias.

Con la presentación de este caso, hemos querido contribuir al conocimiento de este desafortunado trastorno metabólico. Mantener un alto grado de sospecha diagnóstica permitirá una confirmación precoz y una temprana instauración de la dieta, condición vital para estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ayesh R, Mitchell SC, Zhang A, Smith RL. The fish odour syndrome: biochemical, familial, and clinical aspects. *BMJ*. 1993;307:655-7.
2. Chalmers RA, Bain MD, Michelakakis H, Zschocke J, Lles RA. Diagnosis and management of trimethylaminuria (FMO3 deficiency) in children. *J Inher Metab Dis*. 2006;29:162-72.
3. Humbert JA, Hammond KB, Hathaway WE. Trimethylaminuria: The fish-odour syndrome. *Lancet*. 1970;2:770-1.
4. Mitchell SC, Smith RL. Trimethylaminuria: the fish malodour syndrome. *Drug Metab Dispos*. 2001;29:517-21.
5. Mitchell SC, Zhang AQ, Barrett T, Ayesh R, Smith RL. Studies on the discontinuous N-oxidation of trimethylamine among Jordanian, Ecuadorian and New Guinean populations. *Pharmacogenetics*. 1997;7:45-50.
6. Al-Waiz M, Ayesh R, Mitchell SC, Idle JR, Smith RL. Trimethylaminuria: the detection of carriers using a trimethylamine load test. *J Inher Metab Dis*. 1989;12:80-5.
7. Fernández MS, Gutiérrez C, Vila JJ, López A, Ibáñez VV, Sangüesa C, et al. Congenital intrahepatic portocaval shunt associated with trimethylaminuria. *Pediatr Surg Int*. 1997;12:196-7.
8. Mazón Ramos A, Gil-Setas A, Berrade Zubiri S, Bandrés Echeverri T, Wevers R, Engelke U, et al. [Primary trimethylaminuria or fish odor syndrome. A novel mutation in the first documented case in Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:219-21.
9. Almenar Bonet MV, Llinares Tello F, Torregrosa Quesada ME, Segrelles Lloret M. Trimethylaminuria (síndrome de olor a pescado): descripción de un caso. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:356-7.
10. Dolphin CT, Janmohamed A, Smith RL, Shephard EA, Phillips IR. Missense mutation in flavin-containing mono-oxygenase 3 gene, FMO3, underlies fish-odour syndrome. *Nat Genet*. 1997;17:491-4.
11. Akerman BR, Lemass H, Chow LM, Lambert DM, Greenberg C, Bibeau C, et al. Trimethylaminuria is caused by mutations of the FMO3 gene in a North American cohort. *Mol Genet Metab*. 1999;68:24-31.
12. Hernandez D, Addou S, Lee D, Orenco C, Shephard EA, Phillips IR. Trimethylaminuria and a human FMO3 mutation database. *Hum Mutat*. 2003;22:209-13.
13. Marks R, Dudley F, Wan A. Trimethylamine metabolism in liver disease. *Lancet*. 1978;1:1106-7.
14. Mitchell S, Ayesh R, Barrett T, Smith R. Trimethylamine and foetor hepaticus. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:524-8.
15. Zhang AQ, Mitchell SC, Smith RL. Exacerbation of symptoms of fish-odour syndrome during menstruation. *Lancet*. 1996;348:1740-1.
16. Todd WA. Psychosocial problems as the major complication of an adolescent with trimethylaminuria. *J Pediatr*. 1979;94:936-7.
17. Ayesh R, Mitchell SC, Smith RL. Body malodour syndromes. *Lancet*. 1995;345:1308-9.
18. Busby MG, Fischer L, Da Costa KA, Thompson D, Mar MH, Zeisel SH. Choline- and betaine-defined diets for use in clinical research and for the management of trimethylaminuria. *J Am Diet Assoc*. 2004;104:1836-45.
19. Zeisel SH, Blusztajn JK. Choline and human nutrition. *Annu Rev Nutr*. 1994;14:269-96.
20. Zeisel SH, Da Costa KA, Franklin PD, Alexander EA, Lamont JT, Sheard NF, et al. Choline, an essential nutrient for humans. *FASEB J*. 1991;5:2093-8.
21. Kim YI, Miller JW, Da Costa KA, Nadeau M, Smith D, Selhub J, et al. Severe folate deficiency causes secondary depletion of choline and phosphocholine in rat liver. *J Nutr*. 1994;124:2197-203.
22. Treacy E, Johnson D, Pitt JJ, Danks DM. Trimethylaminuria, fish odour syndrome: a new method of detection and response to treatment with metronidazole. *J Inher Metab Dis*. 1995;18:306-12.
23. Yamazaki H, Fujieda M, Togashi M, Saito T, Preti G, Cashman JR, et al. Effects of the dietary supplements, activated charcoal and copper chlorophyllin, on urinary excretion of trimethylamine in Japanese trimethylaminuria patients. *Life Sci*. 2004;74:2739-47.
24. Wilcken J. Acid soaps in the fish odour syndrome. *BMJ*. 1993;307:1497.