

# Trimetilaminuria o «síndrome de olor a pescado»: ¿una entidad infradiagnosticada?

C. Iglesias<sup>1</sup>, I. Moya<sup>1</sup>, F. Valera<sup>2</sup>, M.A. Castellar<sup>3</sup>, M. Ugarte<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centro de Salud de Cehegín (Murcia). <sup>2</sup>Unidad de Metabolopatías. Hospital Universitario «Virgen de la Arrixaca». Murcia. <sup>3</sup>Centro de Salud de Mula. Murcia. <sup>4</sup>Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid

## Resumen

La trimetilaminuria o síndrome de olor a pescado es un trastorno metabólico, probablemente infradiagnosticado, caracterizado por un déficit de la enzima flavinmonooxigenasa 3. Dicho déficit ocasiona una excesiva acumulación de trimetilamina (TMA) en las secreciones corporales, causando un olor corporal similar al del pescado podrido. El diagnóstico de esta entidad se realiza mediante la cuantificación en orina de TMA y trimetilamina N-óxido, aunque actualmente se solicita directamente el estudio genético. El tratamiento no curativo se basa en dietas restringidas en precursores de TMA y pautas cortas de antibioterapia para paliar el olor corporal.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Trimetilaminuria, olor a pescado, metabolopatía, infradiagnóstico

## Abstract

*Title:* Trimethylaminuria or "the fish odor syndrome": ¿under-diagnosed entity?

Trimethylaminuria or the fish odor syndrome is a metabolic disorder, probably under-diagnosed, characterized by a failure in flavinmonooxygenase enzyme. This failure provokes abnormal amount of TMA in body secretions, which can confers a body odor resembling rotting fish. The diagnosis of this entity is based on urine quantification of TMA and TMAO, although actually genetic study is directly requested. The non curative treatment is based on restricted diet of TMA precursors and short antibiotic pattern for body odor palliation.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Trimethylaminuria, fish odor, metabolic disorder, under-diagnosed

## Introducción

La trimetilaminuria (TM) (MIM 602079) es un trastorno metabólico infrecuente (1/40.000 sujetos), con herencia autosómica recesiva o adquirida, caracterizada por la alteración del sistema enzimático oxidativo microsomal hepático flavinmonooxigenasa 3 (FMO3). Dicho sistema, en sujetos sanos, transforma la trimetilamina (TMA), amina libre maloliente, en un compuesto inodoro, la trimetilamina N-óxido (TMAO)<sup>1</sup>.

Los sujetos con TM presentan una excreción excesiva de TMA en sus secreciones corporales (sudor, saliva, aliento, orina y secreciones vaginales), con la aparición de un desagradable olor corporal, similar al del pescado podrido, que se inicia en la infancia tras la introducción del pescado en la dieta; tanto el desconocimiento médico como el del propio paciente dificultan el diagnóstico precoz, retrasándolo en la mayoría de casos hasta la edad adulta<sup>2</sup>.

No existe tratamiento curativo para esta entidad, y sólo las dietas restringidas en precursores de TMA y pautas cortas de antibioterapia permiten paliar el olor corporal.

## Caso clínico

Presentamos el caso de una lactante de 9 meses que consulta por presentar, tras introducir pescado (merluza) en su dieta, un desagradable olor corporal, como «a pescado podrido».

La paciente no presentaba antecedentes de interés ni consanguinidad familiar y en la exploración sólo destacaba un llamativo olor corporal, no presente en ningún familiar.

Ante la sospecha clínica de TM, se remitió a la paciente a la unidad de metabolopatías<sup>2</sup>, donde, tras una valoración inicial, se extrajo una muestra de orina<sup>3</sup> para el análisis de TMA y TMAO mediante espectrometría. En él se confirmó una excreción aumentada de TMA y TMAO tras la ingesta de pescado, y una normalidad en la relación TMA/TMAO y el porcentaje de TMAO, lo que corroboraba la presencia de TM de variante leve, manifiesta exclusivamente tras la sobrecarga dietética de precursores de TMA o alteraciones de la flora intestinal<sup>4</sup> (tabla 1).

Para confirmar los resultados se realizó análisis del gen *FMO3* en los progenitores y caso índice, identificándose en todos los sujetos analizados la mutación c.472G>A; c.923>G, con dos polimorfismos genéticos sinténicos (p.Glu158Lys; p.Glu308Gly), que habían sido descritos previamente como causa de TM leve o transitoria<sup>3</sup>. También se confirmó que el caso índice presentaba ambos polimorfismos en homocigosis. En algunos sujetos portadores, estas variantes provocan un descenso de la oxigenación de TMA tras una sobrecarga de ésta<sup>5</sup> (tabla 2).

Tras la confirmación diagnóstica se recomendó que la paciente realizase una dieta restringida en pescado, crustáceos, guisantes y huevo, entre otros alimentos, para disminuir su olor corporal.

Se informó a los progenitores de un riesgo de recurrencia en su descendencia del 25% y que todos los descendientes de la paciente serían portadores de la enfermedad<sup>1</sup>.

TABLA 1

### Resultados del estudio bioquímico tras la ingesta de pescado\*

Variable	Valor	VN (1-14 años de edad)
TMA (mmol/mol creatinina)	25,14	0,08-1,51
TMAO (mmol/mol creatinina)	4106,65	15,40-186,90
TMA/TMAO	0,006	0,002-0,043
% TMAO	99,4	98,4-99,8

\*Creatinina de 1,6 mmol/L.  
TMA: trimetilamina; TMAO: trimetilamina-N-óxido; VN: valores normales.

TABLA 2

### Resultados del estudio genético

Parentesco	Mutaciones	
	Cambio de nucleótido	Efecto predecible en la proteína
Caso índice	(c.472G>A; c.923A>G)	(p.Glu158Lys; p.Glu308Gly)
Padre	(c.472G>A; c.923A>G)	(p.Glu158Lys; p.Glu308Gly)
Madre	(c.472G>A; c.923A>G)	(p.Glu158Lys; p.Glu308Gly)

## Discusión

La TM es un trastorno metabólico que puede presentarse de forma hereditaria, autosómica recesiva o adquirida, y es causado por la mutación del gen *FMO3*<sup>6</sup>. Estas mutaciones provocan un defecto en el sistema oxidativo hepático que metaboliza la TMA maloliente, una amina terciaria derivada de la degradación de las aminas cuaternarias de la dieta (colina, lecitina o carnitina)<sup>7</sup>, en la inodora TMAO, provocando una acumulación de TMA<sup>8</sup> (figura 1).

El gen *FMO3* es altamente polimórfico, y se han descrito al menos 40 mutaciones que se asocian a distintas actividades



Figura 1. Metabolismo de la trimetilamina. DMA: dimetilamina; MA: metilamina; TMA: trimetilamina; TMAO: trimetilamina-N-óxido. Adaptada de Akerman et al.<sup>6</sup>

enzimáticas, lo que propicia que los sujetos afectados desarrollen la enfermedad con distinta gravedad<sup>9</sup> (tabla 3).

A diferencia de otras metabolopatías, la elevación de TMA en el organismo no parece ser tóxica, aunque no se considera una entidad benigna por los problemas psicosociales que aparecen si no se diagnostica y se trata precozmente<sup>10</sup>.

La incidencia de esta entidad se estima en torno a 1/40.000 sujetos, ya que se calcula que cerca del 1% de la población podría ser portadora de esta afección<sup>11,12</sup>.

La única sintomatología propia de la TM es la presencia de un olor corporal similar al pescado podrido, por la presencia de TMA en las secreciones corporales. Debido al olor, de modo secundario, estos pacientes pueden presentar problemas psicosociales que se inician en la escuela, donde pueden ser víctimas de burlas y sufrir depresión u otras alteraciones<sup>13</sup>.

El diagnóstico se basa en la presencia de olor, el análisis bioquímico de orina (la excreción de TMA, en forma de amina libre, es un 10% mayor respecto al total) y la confirmación mediante análisis molecular del gen *FMO3*<sup>4</sup>.

En función del porcentaje total de TMA excretado en forma de amina libre, se puede clasificar la afectación en: severa (>40%), intermedia (10-39%) o ausente (0-9%)<sup>4</sup>. Estas mediciones se realizan dos veces, de modo separado, tras una dieta normal y tras la ingesta rica en colina, evitando el periodo menstrual, debido a la TM transitoria que puede aparecer durante él<sup>4</sup>.

Existen dos tipos de sujetos afectados de TM: pacientes con un déficit de actividad de la enzima FMO3 (por factores genéticos, hormonales o ambientales), que presentan un incremento de la tasa TMA/TMAO, y pacientes con una sobrecarga de sustrato para la enzima FMO3, debido a una dieta rica en precursores de TMA o alteraciones en la flora intestinal, lo que provoca una excreción urinaria aumentada de TMA, pero, a diferencia de los anteriores, una tasa TMA/TMAO inalterada<sup>4</sup>.

Resulta difícil diferenciar, por un lado, a los pacientes sanos de los heterocigotos, para lo cual se precisa un test de sobrecarga de TMA y, por otro lado, a los pacientes afectados de formas leves de TM primaria de origen genético de los que presentan una TM transitoria (secundaria a ciertas alteraciones, como la hepatitis, la menstruación o la sobrecarga de sustrato por dietas ricas en colina), en cuyo caso es de utilidad el diagnóstico genético molecular<sup>4</sup>.

En el diagnóstico diferencial de esta entidad debemos incluir la dimetilglicinuria y otros cuadros, como la infección urinaria o el cáncer de cérvix, que incrementan la TMA en orina, pero a diferencia de la TM primaria, no alteran la relación TMA/TMAO<sup>4</sup>.

El retraso diagnóstico de esta entidad suele deberse al desconocimiento médico al respecto y a que la mayoría de pacientes son reacios a consultar. Según algunas encuestas, los pacientes tardan entre 5 y 10 años en consultar y hasta 10 años en ser diagnosticados<sup>4</sup>.

No existe tratamiento curativo para la TM, tan sólo dietas restringidas en precursores de TMA (pescado, huevo, vísceras, carnes magras, salmón, bacalao, guisantes, judías, espinacas, coles, alubias, frutos secos y productos de comida rápida, como lasaña, hamburguesas o pizza)<sup>1</sup>, pautas cortas de antibioterapia que disminuyan la producción de TMA por la flora intestinal (neomicina o metronidazol)<sup>1</sup> o desodorantes y jabones con pH 6 que mantienen la TMA secretada en forma menos volátil, lo que facilita su eliminación tras el lavado y permite paliar el olor corporal<sup>4</sup>.

Además, se debe suplementar a los pacientes con complejos vitamínicos que cubran las necesidades diarias, 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 tanto, la depleción de los depósitos de ácido fólico<sup>14</sup>.

Actualmente se busca la modificación genética de FMO3 para conseguir una colonización intestinal de microorganismos con FMO3 humana y resolver así la alteración enzimática<sup>11</sup>.

Con este caso clínico pretendemos difundir esta entidad en la comunidad pediátrica, para facilitar un diagnóstico y un tratamiento precoces que permitan paliar los síntomas. ■

TABLA 3

## Mutaciones más frecuentes y su consecuencia

Clasificación	ADN, cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido
Afectación intermedia	c. (472G>A; 923A>G)	p.(Glu158Lys; Glu308Gly)
Afectación severa	c.182A>G	p.Asn61Ser
	c.458C>T	p.Pro153Leu
	c.(472G>A; 560T>C)	p.(Glu158Lys; Val187Ala)
	c.913G>T	p.Glu305.Ter

## Bibliografía

1. Montoya Álvarez T, Díaz Guardiola P, Roldán JO, Elviro R, Wevers R, Guijarro YG. Trimetilaminuria: el síndrome de olor a pescado. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56(6): 337-340.

2. Mazón Ramosa A, Gil-Setasa A, Berrade Zubirib S, Bandrés Echeverrib T, Webersc R, Engelkec UZJ. Trimetilaminuria o síndrome de olor a pescado. Nueva mutación génica y primer caso documentado en España. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120(6): 219-221.
3. Koukouritaki SB, Poch MT, Cabacungan ET, Mccarver DG, Hines RN. Discovery of novel flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3) single nucleotide polymorphisms and functional analysis of upstream haplotype variants. *Mol Pharmacol*. 2005; 68(2): 383-392.
4. Shephard EA, Treacy EP, Phillips IR. Clinical utility gene card for: trimethylaminuria. Update 2014. *Eur J Hum Genet*. 2015; 23.
5. Zschocke J, Kohlmüller D, Quak E, Meissner T, Hoffmann GF, Mayatepek E. Mild trimethylaminuria caused by common variants in FMO3 gene. *Lancet*. 1999; 354: 834-835.
6. Akerman BR, Lemass H, Chow LM, Lambert DM, Greenberg C, Bibeau C. Trimethylaminuria is caused by mutations of the FMO3 gene in a North American cohort. *Mol Genet Metab*. 1999; 68: 24-31.
7. Mayatepek E, Kohlmüller D. Transient trimethylaminuria in childhood. *Acta Paediatr*. 1998; 87: 1.205-1.207.
8. Romero García A, Bermejo Pastora M, Benito Alonso E, Barros Angueiraby F. Trimetilaminuria primaria o síndrome del olor a pescado: diagnóstico precoz desde atención primaria. *An Pediatr*. 2013; 78(4): 272-274.
9. Hernández D, Addou S, Lee D, Orengo C, Shephard EA. Trimethylaminuria and a human FMO3 mutation database. *Hum Mutat*. 2003; 22: 209-213.
10. Valerie W. The fish odour syndrome. *BMJ*. 1993; 307: 639-640.
11. Mitchell SC. Trimethylaminuria: the fish malodor syndrome. *Drug Metab Dispos*. 2001; 29: 517-521.
12. Al-Waiz M, Ayesh R, Mitchell SC, Idle JR. Trimethylaminuria: the detection of carriers using a trimethylamine load test. *J Inherit Metab Dis*. 1989; 12: 80-85.
13. Doocey C, Poplawski NK, Johnson FJ. Trimethylaminuria: the answer to a fishy question. *J Paediatr Child Health*. 2002; 36.
14. Kim Y, Miller JW, Costa K, Nadeãoe M, Smith D, Selhãoe BJ, et al. Severe folate deficiency causes secondary depletion of choline and phosphocholine in rat liver. *J Nutr*. 1994; 124: 2.197-2.203.