

Nutrición Hospitalaria



**Trimetilaminuria: tres
mutaciones distintas en una sola
familia**

**Trimethylaminuria: three
different mutations in a single
family**

NC 2342

Trimetilaminuria: tres mutaciones distintas en una sola familia

Trimethylaminuria: three different mutations in a single family

Susana Hernangómez Vázquez, Cristina González González, Encarna María Lancho Monreal, Mercedes Eugenia Alonso Cristobo, María José Mallol Poyato y Carlos María García-Vao Bel

Hospital Universitario del Tajo. Aranjuez, Madrid

Recibido: 11/10/2018

Aceptado: 07/01/2019

Correspondencia: Susana Hernangómez Vázquez. Hospital Universitario del Tajo. Av. Amazonas Central, s/n. 28300 Aranjuez, Madrid

e-mail: suro185@telefonica.net

RESUMEN

Introducción: la trimetilaminuria primaria (TMAP) o síndrome de olor a pescado es una metabolopatía genética caracterizada por acumulo en secreciones corporales de un compuesto muy volátil, la trimetilamina.

Caso clínico: presentamos el caso de una paciente sana de ocho meses de edad que, tras la introducción del pescado, inicia mal olor corporal que no desaparece con el baño. La madre acude repetidamente al pediatra sin que se identifique el trastorno. El diagnóstico se retrasa hasta los tres años de edad cuando, por insistencia materna, es derivada a nuestra unidad hospitalaria. Aquí se le realizan pruebas genéticas diagnósticas y se posibilita el diagnóstico paterno que había pasado desapercibido durante 35 años, detectándose tres mutaciones distintas en la familia.

Discusión: la trimetilaminuria primaria es una enfermedad de causa genética con sintomatología concreta de mal olor corporal que puede pasar desapercibida durante muchos años. Una sospecha clínica adecuada y la solicitud de pruebas complementarias permiten su diagnóstico y facilitan su manejo clínico.

ABSTRACT

Background: primary trimethylaminuria or fish odor syndrome is a genetic metabolopathy characterized by the accumulation of trimethylamine, a very volatile compound in body secretions.

Case report: we present the case of a healthy 8-month-old patient who, after the introduction of fish in the diet, starts a bad body odor that does not disappear with bathing. The mother visits the pediatrician repeatedly but no disorder is identified. The diagnosis is delayed until the patient is three years old. Due to maternal insistence, the patient is referred to our hospital unit, where genetic diagnostic tests are performed, enabling the paternal diagnosis that had gone unnoticed for 35 years and detecting three different mutations in the family.

Discussion: primary trimethylaminuria is a genetic disease with specific symptomatology of bad body odor that can go unnoticed for many years. An adequate clinical suspicion and the request of adequate complementary tests allow its diagnosis and facilitate its clinical management.

INTRODUCCIÓN

La trimetilaminuria primaria o síndrome de olor a pescado es una metabolopatía poco frecuente, de origen genético, caracterizada por la acumulación en secreciones corporales de un compuesto muy volátil, la trimetilamina (TMA). La causa es una deficiencia de la enzima flavin monooxigenasa 3 (FMO3), debido a mutaciones en el gen FMO3.

Cuando una persona sana ingiere pescados de agua salada ricos en colina y trimetilamina N-óxido (TMANO), estos se transforman por las bacterias comensales intestinales en TMA, que se metaboliza en el hígado por el sistema enzimático FMO3.

En personas afectas de TMAP, por deficiencia enzimática de FMO3, se produce una disminución de oxidación de la TMA con acumulación de este compuesto que, sin ser tóxico, se excreta en cantidades altas en orina, sudor, aire espirado y otras secreciones corporales provocando un característico olor a pescado podrido (1,2).

Aunque los primeros síntomas suelen aparecer en la infancia (3), el diagnóstico suele ser más tardío. Las consecuencias clínicas de esta afección son principalmente de ámbito psicosocial, fruto del rechazo social y la falta de explicación de sus síntomas, que mejorarían con un diagnóstico temprano (4).

Presentamos a una familia en la que el diagnóstico de la niña se realizó a los tres años, gracias a ello se realizó también el diagnóstico paterno, que había pasado desapercibido durante 35 años, y se detectaron tres mutaciones distintas en la familia.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una niña de tres años derivada a la consulta de Pediatría desde Atención Primaria. La madre refiere que, con la introducción del pescado blanco a los ocho meses, la niña comienza a presentar un intenso olor corporal “como a pescado podrido” que no se le quita a pesar del baño con lavado enérgico y que dura unas horas, generalmente hasta la mañana siguiente.

La madre acude a su pediatra contando la sintomatología de la pequeña y comentando que estuvo investigando por internet y localizó una enfermedad llamada trimetilaminuria, por lo que solicita que la derive a una consulta hospitalaria para poder descartar esta enfermedad.

La niña, por lo demás, está sana, ha tenido un desarrollo ponderoestatural y psicomotor adecuado y no padece enfermedades

médicas de interés. Como antecedentes familiares, es la primera hija de unos padres no consanguíneos; su madre tiene 30 años, sin enfermedades previas; y su padre, de 35 años, refiere que en la primera infancia, al introducir el pescado en la dieta, comenzó con un olor corporal extraño y fue diagnosticado de alergia al pescado, por lo que se le retiró dicho alimento de la dieta hasta la actualidad.

Ante la sospecha clínica de esta enfermedad metabólica (olor a pescado) en la niña y en el padre, contactamos con nuestro laboratorio.

El diagnóstico inicial bioquímico se basa en la cuantificación de la TMA en orina en condiciones dietéticas normales. En pacientes afectados de esta enfermedad, la TMA en su forma libre es $> 10\%$ del total de TMA excretado en orina.

En un tercer paso, la enfermedad debe ser confirmada con un estudio genético molecular en busca de las variantes patogénicas conocidas del gen FMO3.

En nuestro centro no tenemos la posibilidad de determinar la excreción urinaria de TMA, pero sí está disponible el estudio genético, por lo que fue el primer escalón diagnóstico en este caso a pesar de no ser lo más adecuado.

Tras la toma de muestra de sangre periférica de la niña, se realiza obtención del ADN y amplificación mediante PCR de la región codificante y zonas intrónicas adyacentes al gen de FMO3. Se realiza una secuenciación de ambas cadenas de los fragmentos amplificados y el producto se visualiza mediante electroforesis capilar.

El resultado del estudio en la niña detectó las variantes p.Glu158Lys y p.Glu308Gy en heterocigosis. En las bases de datos consultadas, estas variantes aparecen descritas como benignas, mientras que el haplotipo formado por ambas cuando están en el mismo cromosoma (o sea, en cis), está considerado como probablemente patológico. Aparte, se detecta una variante en heterocigosis p.Tyr331Ser que no ha sido previamente descrita en las bases de datos, por lo que su significado es desconocido.

Tras el estudio de la niña, se decidió realizar análisis a los progenitores para poder determinar la segregación de las mutaciones encontradas.

El análisis del padre detecta las mutaciones p.Glu158Lys y p.Glu308Gy en heterocigosis y la variante de significado desconocido p.Tyr331Ser en heterocigosis. En la madre se detectan las mutaciones p.Glu158Lys y p.Glu308Gy.

Por el haplotipo familiar, se deduce que la niña ha heredado de la madre el cromosoma con las mutaciones p.Glu158Lys y p.Glu308Gy (dos mutaciones en el mismo alelo) y del padre, el cromosoma con la variante p.Tyr331Ser. Dado el fenotipo patológico de la niña y del padre, se deduce que la variante heterocigosis p.Tyr331Ser es probablemente patogénica. La madre, al tener solo un alelo con dos mutaciones y otro alelo normal, sería portadora, por lo que está asintomática.

Una vez realizado el diagnóstico, la paciente es derivada a una consulta especializada en Nutrición Infantil para diseñar una dieta aceptada de buen grado por una niña de tres años y que está exenta de alimentos que contienen alta cantidad de TMANO y colina, pero con los nutrientes necesarios para su adecuado desarrollo psicomotor y ponderoestatural.

DISCUSIÓN

La TMAP es una rara enfermedad genética caracterizada por la acumulación en secreciones corporales de TMA. No conlleva alta morbimortalidad, sino que se asocia a la presencia de un olor corporal desagradable, por lo que es difícil de diagnosticar sin la colaboración del paciente que relate su problema ni la sospecha clínica por parte del médico, que debe conocer este trastorno.

Aunque la incidencia de la enfermedad se estima en un caso por cada 40.000 individuos y el 1% de la población general podría ser portadora (5), el número de casos descritos en la literatura es

infinitamente inferior a estas cifras, probablemente en relación a un importante infradiagnóstico.

El caso de esta paciente ilustra muy bien el problema. La madre sospechaba que a la niña le pasaba algo extraño puesto que con la introducción del pescado en la dieta la paciente desprendía un olor inusualmente desagradable. Consultó a varios pediatras, hasta que la propia madre, buscando el problema en internet, encontró esta enfermedad e incluso vio una película que ilustra este trastorno médico, "*El niño que huele a pez*", de producción mexicana (2012) y dirigida por Analeine Cal y Mayor. Con estos datos acudió a su pediatra de primaria, que decidió derivar a la paciente a atención especializada casi tres años después de que empezaran los síntomas. La enfermedad fue descrita por primera vez en 1970 por Humbert (6). En España, el primer caso fue descrito en el año 1997 en relación con *shunt* congénito intrahepático portocava (7) y hasta la fecha se ha publicado un total de ocho casos (1-4,6,8,9).

El padre de nuestra paciente nació en 1981 y comenzó con los mismos síntomas al año de vida y, aunque su madre también consultó al médico, fue diagnosticado de alergia al pescado, pasando desapercibida la enfermedad hasta que se realizó el diagnóstico de su hija.

Al ser una enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva, su diagnóstico es importante no solo para el paciente sino también para realizar un adecuado consejo genético a la pareja, cosa que no pudo ofrecerse a esta familia al no realizarse el diagnóstico paterno.

Es por ello que al reflexionar sobre nuestro papel como cuidadores de la salud, aunque la ciencia médica es muy amplia y es imposible conocer todos los trastornos descritos en la literatura, es importante que los médicos tengamos en cuenta los síntomas relatados por nuestros pacientes y, en caso de desconocer el problema, mantengamos activa nuestra curiosidad investigando qué posible enfermedad aquejan.

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad, el primer escalón diagnóstico (10,11) se basa en la cuantificación de TMA libre y total en orina, idealmente en dos determinaciones, con dieta libre o tras sobrecarga oral de alimentos con alta cantidad de TMANO (pescado marino). No obstante, dicho estudio no es fácilmente accesible para nuestro centro, por lo que debe ser enviado a centros de referencia. El diagnóstico definitivo se basa en el estudio genético, que sí es accesible, por lo que en nuestro caso tuvimos que utilizarlo como único test diagnóstico, a pesar de que no es lo recomendado.

En cuanto a su interpretación, hay más de 50 mutaciones reportadas hasta el momento. Las más comunes son p.Pro153Leu y p.Glu305X, pero hay muchas variantes que pueden afectar levemente a la actividad de la enzima o afectar de forma transitoria, o dar síntomas solo cuando están presentes en combinación con otras variantes (como Val257Met, Glu158Lys o Glu308GI) o bien en determinadas situaciones (menstruación, infecciones, deficiencias nutricionales, etc.) en que la actividad enzimática puede disminuir. Las variantes Glu158Lys y Glu308Gly, cuando se presentan en cis, es decir, en el mismo cromosoma, producen un moderado descenso en la actividad enzimática y cuando se presenta una mutación en cada cromosoma (heterocigoto compuesto) dan lugar a una forma suave y transitoria de enfermedad.

Por tanto, la severidad de la enfermedad se ve influida por el tipo de mutación, por lo que conocerlas es importante en el manejo, ya que cuanto más severo sea el efecto de la mutación, más síntomas y peor respuesta al tratamiento dietético habrá. Los casos más severos de trimetilaminuria presentan las mutaciones Pro153Leu y Glu305Ter (12).

El resultado del estudio genético ha de ser realizado, en la medida de lo posible, en un contexto de diagnóstico familiar para entender correctamente los datos obtenidos y ofrecer un consejo genético familiar. En nuestro caso, la paciente porta tres mutaciones, una de ellas no descrita en ninguna base de datos, por lo que su significado

es incierto y los resultados son difíciles de interpretar. Al disponer del estudio genético parental y descubrir que la madre es portadora asintomática de las mutaciones en cis y que el padre sí presenta síntomas y sería portador de las mutaciones en cis y de la mutación de significado incierto, se deduce que esta última sí que es patogénica. La niña, por tanto, es una heterocigota compuesta que hereda las mutaciones Glu158Lys/Glu308Gly de un cromosoma de la madre y la mutación p.Tyr331Ser del cromosoma del padre. En las bases de datos de predicción de proteína como Polyphen2, la p.Tyr331Ser resulta en “probablemente dañina”.

Dado que es una patología peculiar, muchos pacientes no están diagnosticados y probablemente haya muchas variantes patológicas sin descubrir, aunque con la secuenciación de nueva generación de exomas se revelen más mutaciones y genes implicados (13). El hecho de que su herencia sea recesiva y de expresión variable hace aún más difícil su diagnóstico, por lo que el consejo genético es fundamental para que todos los familiares del paciente afecto puedan disponer de la información y del estudio genético si así lo desean.

Otro aspecto importante es la implicación de la FMO3 en la metabolización de algunos fármacos, como la codeína, la cafeína, el ketoconazol o el tamoxifen, que debe tenerse en cuenta al prescribirlos a estos pacientes, así como la posibilidad de otras reacciones idiopáticas, ya que está descrito que los individuos que sufren de trimetilaminuria severa tienen síntomas adicionales tales como hipertensión, reacciones adversas a la tiramina y depresión (14).

Como último punto, es necesario tratar esta enfermedad debido a las consecuencias psicosociales que sufren estos pacientes y su familia.

Aunque se han utilizado tratamientos antibióticos que disminuyen la carga bacteriana intestinal y, por tanto, la producción de TMA (10), el tratamiento principal de esta enfermedad es dietético (8,10) y consiste en eliminar de la dieta aquellos alimentos que contengan TMANO y colina. La TMANO se encuentra en pescados marinos y

crustáceos. La colina procede de vísceras, huevo, carnes magras, salmón, algunas verduras y legumbres (espinacas, coles, brócoli, guisantes, soja, cacahuètes, judías) y de los alimentos “fast food” (hamburguesas, pizza, etc.). Sin embargo, una restricción de colina en edad pediátrica puede tener consecuencias nutricionales importantes, con retraso del crecimiento y alteraciones óseas, por lo que no se recomienda. En nuestro caso, se indicó eliminar inicialmente los alimentos que contienen TMANO (pescado marino y crustáceos), que eran los que habían detectado que causaban mal olor en la paciente. De los alimentos con alto contenido en colina que la niña solía comer (huevo, carnes magras y guisantes) no se referían síntomas, por lo que se mantuvieron en su dieta. Además, se indicó un mayor consumo de alimentos que contienen vitamina B2 y ácido fólico, así como un suplemento vitamínico. La riboflavina o B2 actúa como cofactor de la enzima FMO3 y, por tanto, puede incrementar la actividad enzimática, siendo útil en aquellos casos en los que la restricción dietética no sea posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Almenar Bonet MV, Llinares Tello F, Torregrosa Quesada ME, Segrelles Lloret M. Trimetilaminuria (síndrome de olor a pescado): descripción de un caso. Med Clin (Barc) 2008;131:356-7. PMID: 18817656
2. Montoya Álvarez T, Díaz Guardiola P, Olivar Roldán J, Elviro R, Wevers R, Guijarro G. Trimetilaminuria: el síndrome de olor a pescado. Endocrinol Nutr 2009;56:337-40. DOI: 10.1016/S1575-0922(09)71948-5
3. Romero García A, Bermejo Pastor M, Benito Alonso E, Barros Angueira F, Galán Gómez E. Trimetilaminuria primaria o síndrome del olor a pescado: diagnóstico desde atención primaria. An Pediatr 2013;78(4):272-4. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.08.008
4. Mazón Ramos A, Gil-Setas A, Berrade Zubiri S, Bandrés Echeverri T, Wevers R, Engelke U, et al. Trimetilaminuria o síndrome

del olor a pescado. Nueva mutación génica y primer caso documentado en España. *Med Clin (Barc)* 2003;120:219-21. PMID: 12605812

5. Wise PM, Eades J, Tjoa S, Fennessey PV, Preti G. Individuals reporting idiopathic malodor production: demographics and incidence of trimethylaminuria. *Am J Med* 2011;124(11):1058-63. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.05.030

6. Humbert JA, Hammond KB, Hathaway WE. Trimethylaminuria: the fish-odour syndrome. *Lancet* 1970;2(7676):770-1.

7. Fernández MS, Gutiérrez C, Vila JJ, López A, Ibáñez VV, Sanguesa C, et al. Congenital intrahepatic portocaval shunt associated with trimethylaminuria. *Pediatr Surg Int* 1997;12(2/3):196-7. PMID: 9069234

8. Montoya Álvarez T, Díaz Guardiola P, Elviro R, Wevers R. Tratamiento dietético de la trimetilaminuria. *Med Clin (Barc)* 2010;134(3):134-5. PMID: 19442993

9. Sánchez Guevara MS, Vázquez Fernández ME, Alcalde Martín C. Trimetilaminuria primaria y transitoria: estudio de 2 casos. *Med Clin (Barc)* 2017;149(12):556-7.

10. Chalmers RA, Bain MD, Michelakakis H, Zschocke J, Lles RA. Diagnosis and management of trimethylaminuria (FMO3 deficiency) in children. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:162-72. DOI: [10.1016/j.medcli.2017.06.016](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.016)

11. Phillips IR, Shephard EA. Primary trimethylaminuria. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. (eds.). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2018. Actualizado: 1 de octubre de 2015. PMID: 20301282

12. Hernández D, Addou S, Lee D, Orengo C, Shephard EA, Phillips IR. Trimethylaminuria and a human FMO3 mutation database. *Hum Mutat* 2003;22:209-13. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.06.016

13. Guo Y, Hwang LD, Li J, Eades J, Yu CW, Mansfield C, et al. Genetic analysis of impaired trimethylamine metabolism using whole

exome sequencing. BMC Med Genet 2017;18(1):11. DOI: 10.1186/s12881-017-0369-8

14. Katchamart S, Stresser DM, Dehal SS, Kupfer D, Williams DE. Concurrent flavin-containing monooxygenase down-regulation and cytochrome P-450 induction by dietary indoles in rat: implications for drug-drug interaction. Drug Metab Dispos 2000;28(8):930-6. PMID: 10901703

Nutrición
Hospitalaria