

Síndrome del olor a pescado: trimetilaminuria

M.^a Dolores Márquez Moreno

Diciembre 2013

Introducción

- Enfermedad metabólica poco frecuente.
- Aumento de la excreción de trimetilamina en la orina, sudor, aliento y otras secreciones corporales.
- Trimetilamina (TMA), es una amina olorosa y muy volátil.
- Provoca un olor amoniacal muy desagradable y parecido al del pescado en descomposición (podrido).
- Formas descritas de trimetilaminuria:
 - ✓ Primaria de origen genético, por error congénito de su metabolismo.
 - ✓ Adquirida, secundaria a enfermedades orgánicas (hepática, renal).

Trimetilaminuria primaria

- Se hereda con carácter autosómico recesivo, no ligada al sexo.
- Causa principal: defecto del sistema enzimático flavin monooxigenasa 3 (FMO3).
- TMA se sintetiza en el intestino por degradación bacteriana, de alimentos ricos en colina y TMA N-óxido (TMANO), principal componente de los peces marinos y azul.
- FMO3 interviene en la oxidación hepática de TMA, que se transforma en TMANO, compuesto inodoro que se elimina por la orina.

Etiología

- Las mutaciones del gen FMO3 que codifica esta proteína producen:
 - ✓ Disminución en la actividad enzimática de FMO3.
 - ✓ Disminución de la oxidación de TMA en TMANO.
- O por sobrecrecimiento bacteriano (formas secundarias):
 - ✓ Genera un aumento excesivo de TMA.
 - ✓ La oxidación hepática por FMO3 no es suficiente.
- Consecuencia: **la TMA no metabolizada se acumula y elimina en grandes cantidades por la orina, e induce un fuerte olor a pescado en descomposición.**

Frecuencia

- Primer caso descrito en 1970 (Humbert *et al.*).
- Inicialmente considerada rara. Hay más de 200 casos descritos.
- Incidencia estimada: un caso por 40 000 personas.
- Porcentaje de portadores en población general: 1%.
- En España:
 - ✓ Solo hay publicados cinco casos: el primero en 2003.
 - ✓ En la actualidad está infradiagnosticada:
 - Por desconocimiento.
 - Por demora en su consulta.
 - Por reticencia de los padres o niño en consultar.

Clínica

- Primeros síntomas se inician tras el nacimiento.
- El mal olor y la halitosis aumentan con la sudoración, fiebre, ejercicio intenso, estrés o tensión emocional.
- Morbilidad importante por trastornos en la esfera psicosocial y de relación.
- Problemas psicológicos:
 - ✓ Aislamiento.
 - ✓ Trastornos del ánimo.
 - ✓ Episodios de ansiedad.
 - ✓ Obsesión compulsiva por la higiene.
 - ✓ Depresión, tendencias suicidas.

Diagnóstico (I)

- **Clínico** (mal olor corporal): muy subjetivo.
- **Bioquímico:**
 - ✓ Una determinación alta aislada de TMA en orina, no es efectivo y puede ser debida, a una excreción transitoria elevada por:
 - Sobreproducción procedente de la dieta.
 - Aumento de sustratos generales en el intestino.
 - **Inconveniente:** al ser un compuesto muy volátil, puede dar lugar a falsos negativos en la muestra de orina.

Diagnóstico (II)

- Métodos para identificar y cuantificar TMA en orina:
 - ✓ Precisan de laboratorios especializados y personal cualificado (experto).
- Técnicas más usadas:
 - ✓ Para identificar compuestos que producen mal olor:
 - Cromatografía de gases.
 - Espectrometría de masas.
 - ✓ Por su sensibilidad:
 - Espectroscopia de resonancia magnética.

Diagnóstico (III)

- **Diagnóstico bioquímico:**
 - ✓ Identificación y cuantificación de TMA total (TMA libre y su metabolito TMANO) en orina, mediante espectroscopia de resonancia magnética.
 - ✓ Determinación del porcentaje de TMA total excretada en orina:
 - Normal: hasta el 9%.
 - Leve: 10-39%.
 - Grave: >40%.
 - ✓ Determinación de la concentración de TMA no metabolizada libre, mediante prueba de sobrecarga oral: cociente $TMA/(TMANO+TMA)$ muy disminuido.

Diagnóstico (IV)

- **Diagnóstico genético: confirmación**
 - ✓ Análisis de la secuencia de las mutaciones del gen FMO3.
- **Detección de portadores (heterocigotos):**
 - ✓ Presentan valores normales de TMA y TMANO en orina y pueden ser identificados con el test de sobrecarga.
 - ✓ Tras dieta normal, sanos y portadores excretan al menos, el 10% de TMA total, como amina no metabolizada libre.
 - ✓ Tras sobrecarga con alimentos precursores, los portadores excretan el 20-30% de TMA total como amina libre y los individuos normales, menos del 13%¹⁰.

Tratamiento (I)

- Dieta con bajo contenido en alimentos precursores:
 - ✓ TMANO: pescado marino, principalmente azul.
 - ✓ Colina: en huevos, vísceras, leguminosas, hortalizas, frutos secos, soja y algunos pescados.
 - ✓ Dieta estricta en colina, induce enfermedad neurológica, retraso del crecimiento, disfunción renal, alteraciones óseas.
 - ✓ Suplementos de riboflavina (Vitamina B₂).
- Productos de higiene corporal con pH ácido (5,5-6,5).
- Antibióticos orales (metronidazol).
- Absorbentes: Carbón activado, resinas de intercambio iónico.
- Laxantes: lactulosa.

Tratamiento (II)

- Otras estrategias:
 - ✓ Terapia génica: permitirá reemplazar a corto plazo, los genes mutados de FMO3.
 - ✓ Colonización del intestino con microorganismos modificados con FMO3 humana.
 - ✓ Los afectados y familiares, pueden beneficiarse del consejo genético, si está disponible.