



Trimetilaminuria, una patología genética, mutaciones, diagnóstico y manejo

Trimethylaminuria, a genetic pathology, mutations, diagnosis and management

Trimetilaminúria, uma patologia genética, mutações, diagnóstico e tratamento

Katherine Sofia Peñaherrera Chacón ^I
Kataspc29@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6032-8767>

Marcelo Santiago Quispe Caiza ^{II}
qsantiago@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0004-6108-8840>

Patricia Estefanía Vásconez Espín ^{III}
pattiestefa@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1856-8142>

Gladys Beatriz Angulo Calderón ^{IV}
galy_angulo@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0006-8058-5417>

María Fernanda Sánchez Altamirano ^V
mafer7812@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0000-4434>

Correspondencia: jmora6557@utm.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 30 de enero de 2024 * **Aceptado:** 22 de febrero de 2024 * **Publicado:** 07 de marzo de 2024

- I. Médica, Investigador Independiente, Quito, Ecuador
- II. Médico General, Investigador Independiente, Ambato, Ecuador
- III. Licenciada en enfermería, Magister en atención primaria de salud mención en gerontología, Investigador independiente, Ambato, Ecuador
- IV. Licenciada en enfermería, Investigador Independiente, Ibarra, Ecuador
- V. Licenciada en Laboratorio Clínico, Investigador Independiente, Ambato, Ecuador.

Resumen

En este artículo se hablará sobre la Trimetilaminuria o también conocido como síndrome del olor a pescado es una enfermedad metabólica que se produce cuando el cuerpo es incapaz de descomponer ciertos compuestos que contienen nitrógeno, tales como trimetilamina. La enfermedad se caracteriza por olor a pescado; La trimetilamina se produce en el intestino cuando se digieren ciertos tipos de alimentos (como los huevos, hígado, legumbres, pescado, y algunas verduras). Cuando la trimetilamina comienza a acumularse en el cuerpo, se libera en el sudor, la orina, los fluidos reproductivos, y la respiración. Esto resulta en el olor característico de pescado de la Trimetilaminuria.

Palabras Clave: Trimetilaminuria; TMA; Olor a pescado; enfermedades raras; trastorno genético; trastorno endocrino.

Abstract

In this article we will talk about Trimethylaminuria, also known as fish odor syndrome, is a metabolic disease that occurs when the body is unable to break down certain nitrogen-containing compounds, such as trimethylamine. The disease is characterized by a fishy odor; Trimethylamine is produced in the intestine when certain types of foods (such as eggs, liver, legumes, fish, and some vegetables) are digested. When trimethylamine begins to build up in the body, it is released in sweat, urine, reproductive fluids, and breath. This results in the characteristic fishy odor of Trimethylaminuria.

Keywords: Trimethylaminuria; TMA; Fish smell; rare diseases; genetic disorder; endocrine disorder.

Resumo

Neste artigo falaremos sobre a trimetilaminúria, também conhecida como síndrome do odor de peixe, é uma doença metabólica que ocorre quando o corpo não consegue decompor certos compostos que contêm nitrogênio, como a trimetilamina. A doença é caracterizada por odor de peixe; A trimetilamina é produzida no intestino quando certos tipos de alimentos (como ovos, fígado, legumes, peixes e alguns vegetais) são digeridos. Quando a trimetilamina começa a se acumular no corpo, ela é liberada no suor, na urina, nos fluidos reprodutivos e na respiração. Isso resulta no odor característico de peixe da trimetilaminúria.

Palavras-chave: Trimetilaminúria; TMA; Cheiro de peixe; doenças raras; desordem genética; distúrbio endócrino.

Introducción

La trimetilaminuria, también conocida como síndrome del olor a pescado, es una enfermedad poco común que fue descubierta por primera vez en 1970. Esta enfermedad es causada por un defecto en el proceso de oxidación hepático de la trimetilamina en trimetilamina N-óxido. La trimetilaminuria puede ser causada por una mutación en el gen FMO3, que es responsable de la producción de la monooxigenasa 3. También puede estar relacionada con lesiones hepáticas y renales.(1,2)

La trimetilamina es un compuesto que produce un olor fuerte a pescado en el sudor, la orina, el aliento y las secreciones sexuales. Este mal olor corporal suele causar graves problemas psicológicos, daños emocionales, depresión e incluso puede llevar al suicidio debido al rechazo social al que se enfrentan las personas afectadas. Los primeros síntomas de esta enfermedad suelen aparecer en la infancia, pero en muchos casos, el diagnóstico se retrasa debido a la falta de conocimiento por parte de los médicos.(1,3)

Generalmente, esta enfermedad es causada por un trastorno recesivo autosómico debido a la mutación del gen FMO3, que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1, o por una reducción en la expresión enzimática. El gen FMO3 es altamente polimórfico y se han descrito al menos 40 mutaciones que pueden afectar la actividad de la enzima y provocar diferentes manifestaciones clínicas.(1,4)

Existen casos más graves asociados a las mutaciones P153L y E305X, que pueden modificar la capacidad de la enzima. Además, hay factores como infecciones virales, inmadurez del sistema oxidativo, inhibidores enzimáticos, exceso de precursores dietéticos de trimetilamina y factores hormonales (como la menstruación) que pueden alterar la actividad de la enzima.(4,5)

Esta enfermedad es más común en mujeres y, en algunos casos, puede presentarse en personas que son portadoras de una copia alterada del gen FMO3.(1)

En estas personas, esta enfermedad puede ser ocasionada por tener niveles altos de trimetilamina debido a la presencia de bacterias productoras de esta enzima en el intestino, o a una dieta rica en alimentos que contengan trimetilamina en altas cantidades, las personas que son portadoras pueden

tener síntomas más leves de trimetilaminuria que las que tienen las dos copias del gen FMO3 alteradas.(2,6)

Mecanismo fisiopatológico:

La TMA es una amina terciaria alifática simple que se produce en el intestino cuando los productos alimenticios precursores se descomponen por las bacterias. Estos productos precursores incluyen TMANO, que es esencial en los peces marinos, especialmente en el pescado azul, así como colina, lecitina y carnitina, presentes en la yema de huevo, las vísceras (como el hígado y los riñones), algunos tipos de pescado, carnes magras y verduras (como coles, guisantes y judías).(7,8)

La flora intestinal reduce la TMANO en el colon, la cual es absorbida por las células y entra en la circulación enterohepática, donde es eliminada por el hígado. En condiciones normales, el 95% de la TMA en los hepatocitos se convierte en TMANO por la enzima FMO3, la cual es un compuesto inodoro y soluble en agua, que se excreta principalmente a través de la orina. Sin embargo, cuando hay una disminución en la actividad enzimática debido a mutaciones en el gen FMO3, la transformación de TMA no ocurre eficazmente. También, cuando hay un crecimiento bacteriano excesivo (en la forma secundaria), se genera un aumento desproporcionado en los niveles de TMA, y la enzima FMO3 no puede oxidarla suficientemente, resultando en su acumulación y excreción masiva, lo cual causa el mal olor corporal.(2,6,9,10)

Variantes genéticas:

El gen FMO3 se encuentra en la parte larga del brazo del cromosoma 1 (q24.3). Hasta ahora, se han identificado más de 300 variantes o polimorfismos de nucleótido simple (SNP) en el gen FMO3. Algunas de estas variantes se han identificado como mutaciones patogénicas que eliminan la actividad de FMO3, y causan la trimetilaminuria primaria. Se han descrito al menos 40 mutaciones en el gen que se asocian con una actividad enzimática mayor o menor, lo que puede resultar en formas más o menos graves de la enfermedad. Los casos más severos suelen presentar las mutaciones P153L y E305X.(3,9,11,12)

También existen formas transitorias de la enfermedad, que están relacionadas con factores que modifican la capacidad oxidativa de la enzima. Estos factores incluyen infecciones virales (como la hepatitis viral), la inmadurez del sistema oxidativo (especialmente en prematuros, lactantes y niños pequeños, que tienen una baja expresión de FMO3), el consumo de fórmulas infantiles que contienen colina, la presencia de inhibidores enzimáticos, el exceso de precursores dietéticos de TMA, problemas renales o hepáticos, alteraciones en la flora intestinal, aumento de la absorción

intestinal y factores hormonales (episodios favorecidos por la menstruación). Estas formas leves o episódicas suelen ocurrir en personas heterocigotas. Dado que la trimetilaminuria primaria se hereda de manera autosómica recesiva (no está ligada al sexo), los heterocigotas o portadores de la mutación FMO3 por sí solos son asintomáticos.(12,13)

Frecuencia de presentación:

En 1970, se describió el primer caso de trimetilaminuria en una niña de seis años. Desde entonces, se han descrito más de 200 casos en la literatura médica. A nivel mundial la enfermedad está infradiagnosticada y hasta la fecha sólo se han publicado cinco casos. El primer caso, una niña de cuatro años, fue documentado en el Journal of Clinical Medicine en 2003. Actualmente, la incidencia de trimetilaminuria primaria se revisa constantemente y la descripción de nuevos casos es cada vez más frecuente. La incidencia estimada es de un caso por cada 40.000 personas y se cree que el porcentaje de heterocigotos en la población general es del 1%.(12–14)

Clínica

Los primeros signos aparecen durante la infancia cuando se consumen alimentos ricos en colina y TMANO. Excepto por el mal olor corporal y el mal aliento, que pueden empeorar durante situaciones de sudoración intensa, fiebre, ejercicio físico intenso y estrés emocional, no se presentan síntomas específicos de la trimetilaminuria. Sin embargo, el síndrome del olor a pescado no se considera un proceso benigno ya que afecta significativamente las relaciones sociales del niño, adolescente o adulto, teniendo un impacto en la escuela, universidad o trabajo, y termina afectando su bienestar personal. Las principales consecuencias son el aislamiento, la disminución de la autoestima y la aparición de problemas psicológicos como trastornos del estado de ánimo, ansiedad, obsesión compulsiva por la higiene corporal, depresión y pensamientos suicidas.(15,16)

Diagnóstico

Hasta hace unos años, el diagnóstico se basaba en los síntomas clínicos y en la determinación bioquímica de muestras de orina, ya sea de TMA solo o en combinación con su forma oxidada. La prueba de sobrecarga oral, después de administrar TMA, es útil para identificar a los portadores. Sin embargo, con el avance del genotipo molecular y el reconocimiento de las mutaciones causales, los homocigotos y las formas de portador pueden ser identificados fácilmente.(1,13,14)

El diagnóstico de estos pacientes se basa en el mal olor corporal que emiten. La TMA excretada puede ser detectada fácilmente por el sentido del olfato humano a niveles de 0,12 ppb. Sin embargo, basar el diagnóstico solo en el sentido del olfato es subjetivo y el mal olor también puede ser

causado por otros compuestos. Además, la presencia del olor puede ser intermitente y no ser detectable en el momento del examen del niño. Incluso el sentido del olfato es capaz de discriminar concentraciones muy bajas, hasta un 7% de las personas normales no son capaces de hacerlo. El diagnóstico clínico es orientativo, lo que permite sospechar la enfermedad, pero no la confirma.(12)

Diagnóstico bioquímico

Un nivel alto aislado de TMA en orina no es suficiente para el diagnóstico, ya que puede deberse a una excreción elevada transitoriamente causada por una sobreproducción, ingesta dietética o un aumento de sustratos generales en el intestino. Además, al ser un compuesto volátil, pueden producirse falsos negativos en las muestras de orina.(3,5,12)

Los métodos para identificar la presencia de TMA y su N-óxido en orina requieren laboratorios especializados y personal experto, que generalmente no son de fácil acceso. Estos métodos incluyen la cromatografía de gases con espectrometría de masas para identificar los compuestos que producen el olor, o la espectroscopia de resonancia magnética nuclear, de uso común debido a su sensibilidad.(3,8)

El diagnóstico de trimetilaminuria se basa en el estudio bioquímico de la orina, midiendo el porcentaje de TMA total (TMA libre más su metabolito N-óxido) excretada en orina como TMA libre no metabolizada, que en condiciones normales supone hasta el 9%. Alternativamente, su concentración en orina se puede medir y expresar como $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de creatinina. La trimetilaminuria se considera leve cuando la excreción está entre el 10-39% y grave cuando supera el 40%.(3,10)

La determinación de la concentración de TMA libre no metabolizada requiere una prueba de carga oral, después de consumir una dieta normal durante las semanas previas, y la recogida de dos muestras de orina: una antes y otra después de ingerir pescado marino fresco o alimentos ricos en colina.(3,8) Luego se cuantifica la concentración de TMA y TMA-N-óxido mediante espectroscopia de resonancia magnética. La concentración basal de TMA en orina es inferior a 5 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de creatinina (rango de referencia normal), pero está elevada en la trimetilaminuria, junto con concentraciones indetectables de N-óxido de TMA. Después de la carga de pescado, se produce un aumento considerable de ambos. Una concentración urinaria de TMA libre igual o superior a 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (18-20 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de creatinina) se correlaciona con una excreción de 15-20 mg/día, lo que parece representar el umbral para la presencia de olor a pescado asociado. con el trastorno.(3,9-11)

Además, los individuos normales excretan al menos 90% como TMA-N-óxido, pero en la trimetilaminuria primaria, la relación TMA-N-óxido/(TMA+TMA-N-óxido) en la orina se reduce considerablemente en pacientes homocigotos.(12)

Detección de portadores

La detección de portadores implica identificar a los familiares heterocigotos que presentan valores normales de TMA y TMANO en la orina. Para ello, se realiza una prueba de sobrecarga con alimentos precursores. Después de la prueba, los portadores excretan entre un 20% y un 30% del TMA total como amina libre, mientras que los individuos normales excretan menos del 13%.(15)

Diagnóstico genético

El diagnóstico genético de confirmación es un proceso complejo y costoso que implica el estudio de genética molecular y el análisis de la secuencia de mutaciones en el gen FMO3.(15)

Tratamiento

Actualmente no existe un tratamiento que aborde la causa genética de la enfermedad. El único tratamiento disponible es el cambio en la dieta, el cual se basa en reducir de manera controlada la ingesta de los precursores de TMA que se obtienen de los alimentos, especialmente de su principal fuente (TMANO y colina). Los niños o sus padres deberán identificar los alimentos que agravan los síntomas. Es importante hacer primero una prueba para comprobar si se reduce el mal olor. También puede ser útil seguir un plan de alimentación durante un corto período de tiempo para determinar los días en los que se presenta el olor a pescado y comenzar a estudiar esta enfermedad.(12,15)

Dieta como método de atenuación y tratamiento

La sustancia TMANO se encuentra en la carne de los peces de agua salada, en particular los pescados azules, así como en los cefalópodos como el pulpo o el calamar, y en los crustáceos. Sin embargo, los peces de agua dulce contienen muy poca cantidad de esta sustancia y no representan un problema. (17)

La colina es un componente presente en diversos alimentos como huevos, vísceras, algunas verduras como leguminosas, judías, espinacas o guisantes, frutos secos, productos de soja, algunos pescados como bacalao y salmón, comida rápida y hojas y flores de la familia brassica como coles de Bruselas, coliflor y brócoli. Estos alimentos también pueden inhibir la actividad de la enzima FMO3 hepática debido a su contenido en indoles.(17)

La colina es un nutriente esencial que es muy necesario en una dieta equilibrada. Aunque nuestro cuerpo puede sintetizarlo en menor medida a través de la metilación de la fosfatidiletanolamina, una deficiencia debido a una dieta estricta puede causar problemas como hígado graso, disfunción renal, enfermedad neurológica, retraso del crecimiento, problemas óseos y riesgo de cáncer.(15,17) Las necesidades diarias de colina para niños y adolescentes varían de 200 a 375 mg, mientras que en adultos sanos son de 425 a 550 mg para mujeres y hombres respectivamente. La leche materna contiene aproximadamente 1,5 mmol de colina por litro. Un bebé puede consumir 750 μ mol, por lo que no se recomienda restringir demasiado la colina en la dieta de las mujeres durante el embarazo o la lactancia, ni en los niños en edad de crecimiento. Una deficiencia de colina induce el consumo de folato en la metilación de homocisteína a metionina y agota los depósitos de ácido fólico, por lo que es recomendable suplementar la dieta con riboflavina (vitamina B2) y ácido fólico, preferiblemente a través de alimentos como verduras de hojas verdes o cereales fortificados.(12,15,17)

Productos de higiene personal

Los productos incluyen geles, jabones, lociones y cremas cutáneas con un pH ácido (entre 5,5 y 6,5) que neutralizan químicamente la TMA, la cual es alcalina. Esta combinación produce una sal de trimetilamina menos volátil, lo que ayuda a reducir el olor corporal. Estos productos pueden ser utilizados para lavar el cuerpo y ayudan a eliminar la TMA secretada.(2,6)

Reducción del exceso de producción intestinal de TMA.

En casos graves o por motivos clínicos o sociales, los siguientes tratamientos pueden ayudar a reducir la microflora bacteriana responsable de la producción de TMA:

- Antibióticos orales como metronidazol, administrados ocasional o intermitentemente en ciclos cortos de diez días.(15,17)
- Absorbentes: resinas de intercambio iónico o carbón activado, también en ciclos cortos de diez días, para modificar la flora intestinal responsable de la conversión de los precursores en TMA.(15,17)

En un futuro cercano, será posible revisar el tratamiento de la trimetilaminuria gracias a una mayor conciencia sobre su detección, la accesibilidad a las técnicas de diagnóstico y el aumento en la identificación de nuevos casos. Además, se podrán aplicar otras estrategias como la terapia génica, que permitirá reemplazar los genes mutados de FMO3 a corto plazo, o la colonización del intestino

con microorganismos modificados que produzcan FMO3 humana. Los afectados y sus familias podrán beneficiarse del consejo genético, si está disponible.(9,17)

- Clorofilina de cobre 60 mg tres veces al día después de las comidas durante tres semanas, para unir la TMA producida en el intestino.(17)
- Laxantes como la lactulosa, para disminuir el tiempo de tránsito intestinal.(17)

Hasta la fecha, no existe una evaluación sistemática de los distintos tratamientos utilizados para el síndrome del olor a pescado. Los intentos de reducir la ingesta de precursores de la dieta como TMA, colina, lecitina o carnitina parecen tener éxito, pero no son uniformemente eficaces en todos los pacientes.(14,17)

Conclusión

La trimetilaminuria es una enfermedad genética poco común que se caracteriza por la acumulación de trimetilamina (TMA) en las secreciones corporales. Aunque no es una enfermedad grave, se asocia con un olor corporal desagradable a pescado podrido, lo que dificulta su diagnóstico sin la colaboración del paciente o la sospecha del médico, quien debe conocer este trastorno.

Aunque se estima que la prevalencia de la enfermedad es de un caso por cada 40.000 individuos y que el 1% de la población general podría ser portadora, el número de casos conocidos en la literatura es mucho menor, probablemente debido a un diagnóstico deficiente o casos no diagnosticados. Además, los profesionales de la salud carecen del conocimiento suficiente para diagnosticar esta enfermedad, ya que es muy rara y poco descrita en la literatura, lo que resulta en un diagnóstico incorrecto o tardío que puede causar múltiples problemas físicos y sociales para el paciente.

Referencias

- Hernangómez Vázquez S. Trimetilaminuria: tres mutaciones distintas en una sola familia. *Nutr Hosp.* 2018;0–3.
- Montoya Álvarez T, Guardiola PD, Roldán JO, Elviro R, Wevers R, Guijarro G. Trimetilaminuria: el síndrome de olor a pescado. *Endocrinol y Nutr.* 2009;56(6):337–40.
- Romero García A, Bermejo Pastor M, Benito Alonso E, Barros Angueira F, Galán Gómez E. Trimetilaminuria primaria o síndrome del olor a pescado: diagnóstico precoz desde atención primaria. *An Pediatr [Internet].* 2013;78(4):272–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.08.008>
- Rodr R, Rodr R. Nota clínica. 2021;151–5.
- Aguilar Shea, A; Gallardo Mayo, C; Amengual Pliego, M; Morais López A. Síndrome del olor a pescado (Trimetilaminuria) Fish odour syndrome (Trimethylaminuria). *Rev Española Endocrinol Pediatr.* 2017;49–52.
- Tmau T, Es QUÉ, Trimetilaminuria LA. Trimetilaminuria (tmau).
- Fleta Zaragozano J, Bueno Lozano M. Trastornos del olfato. Enfermedades que cursan con olor característico, especialmente en la infancia. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor.* 2018;78–84.
- Galindo-ubidia DA, Viteri-rodríguez JA. Kevin Andrés Ayala-Amaguaya; Anghela Esthefania Ramos-Fernández; Daniel Andres Galindo-Ubidia; Juan Alberto Viteri-Rodríguez. 2022;632–8.
- Shea A, Mayo C, ... MP-D. Síndrome del olor a pescado (Trimetilaminuria). *EndocrinologiapediatriaOrg [Internet].* 2013;6(4):270–4. Available from: <http://www.endocrinologiapediatria.org/revistas/P1-E21/P1-E21-ES.pdf#page=49>
- Zhou J, Shephard EA. Mutation, polymorphism and perspectives for the future of human flavin-containing monooxygenase 3. *Mutat Res - Rev Mutat Res.* 2006;612(3):165–71.
- Engelke UFH, Oostendorp M, Wevers RA. NMR Spectroscopy of Body Fluids as a Metabolomics Approach to Inborn Errors of Metabolism. *Handb Metabonomics Metabolomics.* 2007;375–412.
- Sharon RF, Efthimiadis A, Hargreave FE, Kitching AD. Mild trimethylaminuria caused by common variants in FMO3 gene Faecal tagging to avoid colonic cleansing before MRI colonography. *Lancet.* 1999;354:834–6.

- Aguilar-Shea AL, Mayo CG, Pliego MA, López AM. Síndrome del olor a pescado (Trimetilaminuria), la dieta es importante. *Rev Esp Nutr Humana y Diet.* 2016;20(3):254–7.
- 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)* [Internet]. 2008;131(9):356–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(08\)72278-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(08)72278-4)
- Maschke S, Wahl A, Azaroual N, Boulet O, Crunelle V, Imbenotte M, et al. ¹H-NMR analysis of trimethylamine in urine for the diagnosis of fish-odour syndrome. *Clin Chim Acta.* 1997;263(2):139–46.
- Awosika AO, Anastasopoulou C. Trimethylaminuria. 2024;1–10.
- Montoya Álvarez T, Díaz Guardiola P, Elviro R, Wevers R. Tratamiento dietético de la trimetilaminuria. *Med Clin (Barc).* 2010;134(3):134–5.