

Trimetilaminuria. Síndrome del olor a pescado

Descripción de un nuevo caso y revisión de la bibliografía

Dr. Fernando Mañé Garzón, Lic. Renée Kolski, Dr. Israel Korc, Dr. Simon Dittrich

Se describe el décimo cuarto caso del síndrome de olor a pescado, en un niño de 7 años, cuya única manifestación clínica es desprender dicho olor, fenómeno que se acentúa con la transpiración y al ingerir alimentos ricos en colina. Se trata de un error congénito del metabolismo por una falla en el sistema oxidante de la trimetilamina del hígado que permite el pasaje a la sangre, secreciones, aliento y orina de esta amina volátil cuyo olor es característico, por lo que también se denomina a esta enzimopatía trimetilaminemia o trimetilaminuria. La trimetilamina se determinó en el suero del paciente por medio de la cromatografía en fase gaseosa. Se aportan datos sobre sus dermatoglifos y se contribuye a delimitar la afección, desligándola de manifestaciones accidentales.

Palabras clave:
Trimetilaminuria.
Síndrome del olor a pescado

Dr. Fernando Mañé Garzón
Profesor de Clínica Pediátrica, Facultad de Medicina

Lic. Renée Kolski
Profesora de Genética Humana, Facultad de Ciencias

Dr. Israel Korc
Profesor de Bioquímica, ex Director del Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina

Dr. Simón Dittrich
Profesor de Química Analítica, Facultad de Química

Introducción

Se pueden individualizar varias afecciones y estados metabólicos que se caracterizan por presentar cada uno de ellos un olor especial, en el sudor, en la orina, en la respiración, o en la cerilla del oído, pero es particularmente evidente en la orina. Aunque existen algunos olores, sobre todo en la orina, que son debidos ya sea a alimentos, a desajustes metabólicos transitorios o a la ingestión de medicamentos, los olores específicos o característicos son debidos a determinados errores congénitos del metabolismo (Cuadro I). Quizás la menos conocida de estas afecciones es la que se manifiesta por un olor a pescado en las secreciones del paciente, particularmente en el sudor y en la orina, debido a la presencia de trimetilamina. Esta condición fue descrita por Humbert y col. en 1970 (1) y es todavía mal conocida. Habiendo podido observar un caso de esta afección que aporta algunos elementos nuevos a su conocimiento, lo presentamos a continuación, realizando una revisión de la literatura (1-7) donde fueron descritos 13 casos hasta el presente (Cuadro II).

Caso clínico

A. R., varón de 7 años de edad, raza blanca, segundo hijo de padres sanos no consanguíneos. Consulta con una carta enviada por la maestra de la escuela, a la que concurre con buen rendimiento, porque sus compañeros lo rechazan por tener «mal olor», «olor a pescado». Este problema surgió hace ya dos años, época en que se empezaron a recibir las primeras quejas. Es producto de un tercer embarazo normal. Peso al nacimiento: 3100 g. Tiene una hermana de 9 años, sana; el primer embarazo finalizó en un aborto espontáneo (figura 1). Maduración neuropsíquica normal, con aprendizaje escolar correcto. La madre comenzó a notar olor particular en la orina antes de los dos años de edad. A los dos años y medio, cuando el niño comenzó a ser limpio, notó que el olor era más intenso, sobre todo en la orina. A partir de entonces consultan médicos de distintas especialidades, sin llegar a un diagnóstico. Actualmente el olor se aprecia tanto en la orina como en el sudor, siendo más intenso en el verano, luego de ejercicios, cuando se pone nervioso, o cuando come pescado. En el último año el olor ha sido, aparentemente, menos intenso. Desde hace dos o tres años, presenta hematomas fáciles en zonas donde se traumatiza. Al examen es un niño de crecimiento y desarrollo normales (peso: 26.500 g; estatura: 120 cm), sin alteraciones morfológicas. Las frecuencias respiratoria y cardíaca son normales, así como la presión arterial. Presenta algunos hematomas pequeños en miembros, cau-

Correspondencia:
Dr. F. Mañé Garzón
Casilla de Correo 157
Montevideo, Uruguay

CUADRO I
 Errores congénitos del metabolismo que se manifiestan por un olor especial particularmente de la orina

AFECCION	OLOR	DEFICIT ENZIMATICO	SUSTANCIA ELIMINADA
Acidemia isovalérica	Sudor de pies	Isovaleril-CoA deshidrogenasa	Acido isovalérico e isovalerilglicina
Acidemia glutárica (tipo II)	Sudor de pies	Acil-CoA deshidrogenasa (varias)	Acido glutárico, láctico isobutírico, isovalérico y otros ácidos orgánicos.
Fenilcetonuria	Ratón-Rancio	Fenilalanina 4-hidroxilasa	Acido fenilpirúvico y compuestos relacionados
Leucinosis o enfermedad de la orina del jarabe de arce	Jarabe de arce (caramelo quemado)	α -cetoácidos de cadena ramificada descarboxilasa	Leucina, isoleucina, valina y α -cetoácidos derivados
β -Metilcrotonil glicinuria	Orina de gato	β -metilcrotonil-CoA carboxilasa	β -Metilcrotonil glicina
Malabsorción de metionina	Lúpulo	Trasporte de metranina (?)	α -hidroxibutirato en orina y heces
Tirosinemia	Rancio símil a repollo	para-hidroxi-fenilpiruvato dioxigenasa? Fumaril aceto acetasa? Otras?	Varios ácidos fenólicos. Otros ácidos.
Trimetilaminuria (Trimetilaminemia)	Pescado podrido	Sistema oxidante de la trimetilamina	Trimetilamina

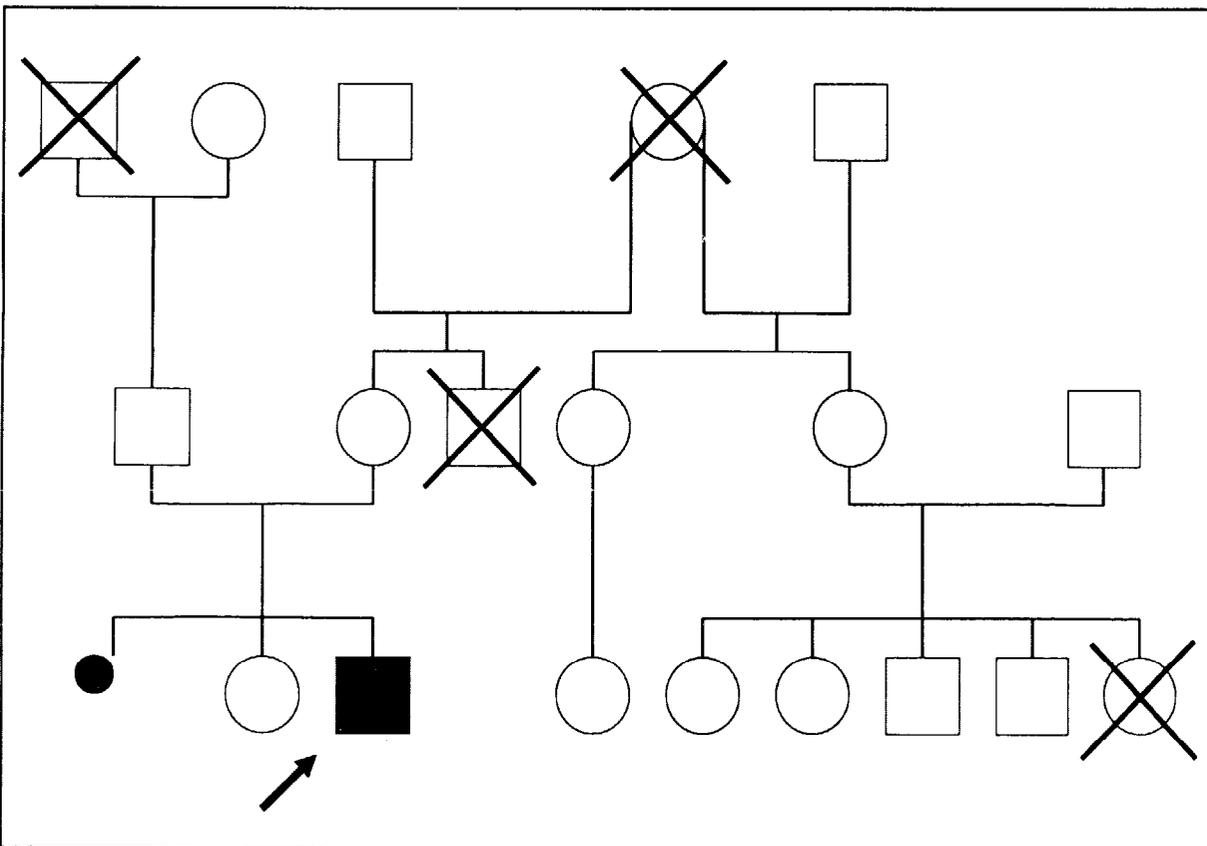


Figura 1. Trimetilaminuria. RB 7 años.

CUADRO II
Sinopsis de los casos descritos de trimetilaminuria

Autores	Año	Ref.	Caso Nº	Sexo	Edad	Esta-tura	Con-sanguinidad	Olor		Trast. hemát.	Derma-toglifos	Resp. dieta
								Orina	Sudor			
Humbert y col	1970	1	1	F	6a	NE	NE	+	NE	+	NE	NE
Lee y col	1976	2	2	M	6a	↑	No	+	+	No	NE	+
			3	M	2a	N	No	+	NE	NE	NE	+
			4	F	3m	N	No	+	NE	NE	NE	NE
Danks y col	1976	3	5	F	19a	NE	NE	NE	+	NE	NE	-
			6	F	22a	NE	NE	NE	+	NE	NE	-
			7	M	15a	NE	NE	NE	+	NE	NE	-
			8	M	7a	NE	NE	+	+	NE	NE	-
Marks y col	1976	4	9	M	13a	NE	NE	+	+	NE	NE	+
Spellacy y col	1979	5	10	F	7a	NE	No	+	+	NE	NE	+
Todd	1979	6	11	M	13a	NE	No	+	+	NE	NE	+
Al Waiz y col	1987	7	12	F	NE	NE	No	+	NE	NE	NE	NE
			13	NE	NE	NE	No	+	NE	NE	NE	NE
Nuestra observación	1988	*	14	M	7a	N	No	+	+	No	Sí	+

NE: no especificado; N: normal; Trast. hemat.: trastornos hematológicos; Resp. dieta: respuesta a la dieta; ↑: aumentado.

sados por frecuentes traumatismos ocasionados en los juegos y deportes. Edad dentaria de acuerdo con la edad cronológica. No tiene alteraciones sensoriales. Al tomar contacto con él, se siente fácilmente el «olor a pescado» en su piel, sobre todo en el cuello, en el dorso, en los pliegues de flexión y en el conducto auditivo externo. Los exámenes de laboratorio efectuados fueron completamente normales: hemograma, ionograma, examen de orina, glicemia, uremia, creatininemia, estudio funcional hepático, proteinograma electroforético, tiempo de sangría, adhesividad y agregabilidad plaquetaria. La radiografía del tórax, cráneo y columna fueron normales (figura 1).

Estudio de dermatoglifos dígito palmares

Los dermatoglifos fueron estudiados en el propositus y en sus parientes próximos no afectados (en este caso, padre, madre y hermana), de acuerdo a las normas aceptadas (8, 9). Se siguieron las indicaciones de Cummins y Midlo (10) y Penrose (11), agregando los recuentos digitales, ulnares y radiales de acuerdo a Beiguelman y Pinto (12) y a una sugerencia reciente de Jantz (13).

Los resultados de los estudios palmares y digitales cualitativos y cuantitativos del propositus y parientes próximos se pueden observar en el cuadro III. Con respecto a los pliegues palmares, no se observó en ningún caso pliegue antropoide ni de Sydney. En el propositus, llama la atención el valor alto del recuento total de líneas («TRC») de 222, pero podría relacionarse con el valor alto total de

líneas del «TRC» del padre que es de 191. Los valores del ángulo atd, tanto derecho como izquierdo, son menos que los de los demás miembros de la familia y bajos en relación a la población en general, indicando un triradio t en posición muy proximal.

Cromatografía en fase gaseosa

El diagnóstico definitivo de la enfermedad se efectuó por cromatografía en fase gaseosa del suero del paciente, en que se investigó la presencia de trimetilamina. Se utilizó un cromatógrafo Hewlett Packard 5730 A equipado con un detector NP y un integrador Hewlett Packard 3380. La columna cromatográfica utilizada fue un tubo de vidrio de 2 mm de diámetro y 180 cm de longitud, empaquetada con OV 225 con tratamiento previo para sustancias básicas. Las condiciones de operación fueron: temperatura del horno (columna) 50°C; temperatura de zona de inyección 250°C, temperatura del detector 250°C; velocidad de flujo del gas carrier (nitrógeno) 10 ml/min. Se inyectaron en el cromatógrafo 3 microlitros de estándar o suero siendo el tiempo de retención para la trimetilamina de 0,36 minutos. El suero del paciente mostró un pico con el mismo tiempo de retención que el estándar con un área de 103915 cuentas del integrador. Por el contrario, un suero normal cromatografiado en las mismas condiciones, mostró en este tiempo de retención un pequeño pico con un área de 781 cuentas del integrador. La relación entre ambos fue de 133:1, lo cual confirma la presencia de un nivel alto de trimetilamina en el suero del paciente.

CUADRO III
Dermatoglifos dígito palmares del propositus y parientes próximos

Individuo	Dermatoglifos	Datos cualitativos	Datos cuantitativos		
Padre	digitales				
	derecho	U.W.W.W.U.	RRC 80	URC 55	TRC
	izquierdo	U.U.U.W.U.	RRC 89	URC 21	TRC 181
	palmares				
	derechos	L en I ₃	a-b 45		atd 42
	izquierdos	L en I ₃	a-b 42		atd 44
Madre	digitales				
	derecho	U.U.U.U.U.	RRC 44	URC 0	TRC 62
	izquierdo	W.A.A.U.A.	RRC 18	URC 12	
	palmares				
	derecho	L en I ₃	a-b 44		atd 42
	izquierdo	L en I ₃	a-b 43		atd 40
Hermana	digitales				
	derecho	U.U.U.U.U.	RRC 13	URC 0	TRC 42
	izquierdo	U.U.A.U.U.	RRC 29	URC 0	
	palmares				
	derecho	L en I ₃	a-b 46		atd 44
Propositus	digitales				
	derecho	W.U.U.U.W.	RRC 99	URC 50	TRC 222
	izquierdo	W.W.U.W.U.	RRC 76	URC 75	
	palmares				
	derecho	A en T/A ₁	a-b 45		atd 37
		L en I ₃			
	izquierdo	L en I ₄	a-b 42		atd 35
Referencias:					
U: presilla ulnar; W: verticilo; A: arco; L: presilla en palma; T/A ₁ : región tenar interdigital; I ₃ : región interdigital 3; I ₄ : región interdigital 4; RRC: recuento radial de surcos; URC: recuento ulnar de surcos; TRC: «total ridge count» (recuento total de surcos).					

Discusión y conclusiones

Se trata de un niño con morfología, crecimiento y desarrollo normales, sin alteraciones clínicas salvo el «olor a pescado» que presenta permanentemente, olor que se acentúa cuando aumenta la sudoración (ejercicio, nerviosidad, etc.). Esta afección fue descrita en 1970 por Humbert y col. (1) en una niña con caracteres clínicos que evocaban un síndrome de Turner, pero con cariotipo normal. En este paciente, Higgins y col. (14) comprobaron en la biopsia hepática un déficit del sistema enzimático microsomal de oxidación de la trimetilamina al N-óxido correspondiente. En 1976 Lee y col. (2) publicaron tres nuevos casos, dos de ellos en hermanos que adquirían el olor a pescado en el sudor cuando, al ser alimentados a pecho, la madre ingería pescado. Todos ellos respondieron favorablemente al suprimir de la dieta los alimentos que contienen colina. Danks y col. (3) en el mismo año describieron brevemente cuatro casos más que no respondieron a la dieta de supresión.

En 1976 Marks y col. (4), en 1979 Spellacy y col. (5) y

Todd (6) describieron un caso cada uno, los que respondían a la dieta de supresión.

Al-Waiz y col. en 1987 (7) publicaron dos casos más, sin especificar sexo, edad, etc., observando la trimetilamina aumentada en los propositus y, en cantidad menor, en sus cuatro padres (Cuadro II). El caso que presentamos, es pues el N° 14 publicado hasta ahora. En 1973, Calvert (15) presentó el caso de un paciente con Síndrome de Noonan, hematomas fáciles y disminución de la adhesividad plaquetaria, similar a la descripción de Humbert y col. (1), pero evidentemente diferente, pues no presentaba «olor a pescado» ni trastornos en el metabolismo de la trimetilamina.

Engel, en 1943 descubrió que la trimetilamina es un producto normal de la degradación por acción bacteriana intestinal de la colina de alimentos tales como la yema de huevo, hígado, riñones (16). También puede producirse por reducción del N-óxido de trimetilamina, constituyente normal de los peces marinos. La trimetilamina formada por acción bacteriana en el intestino, es absorbida, siendo

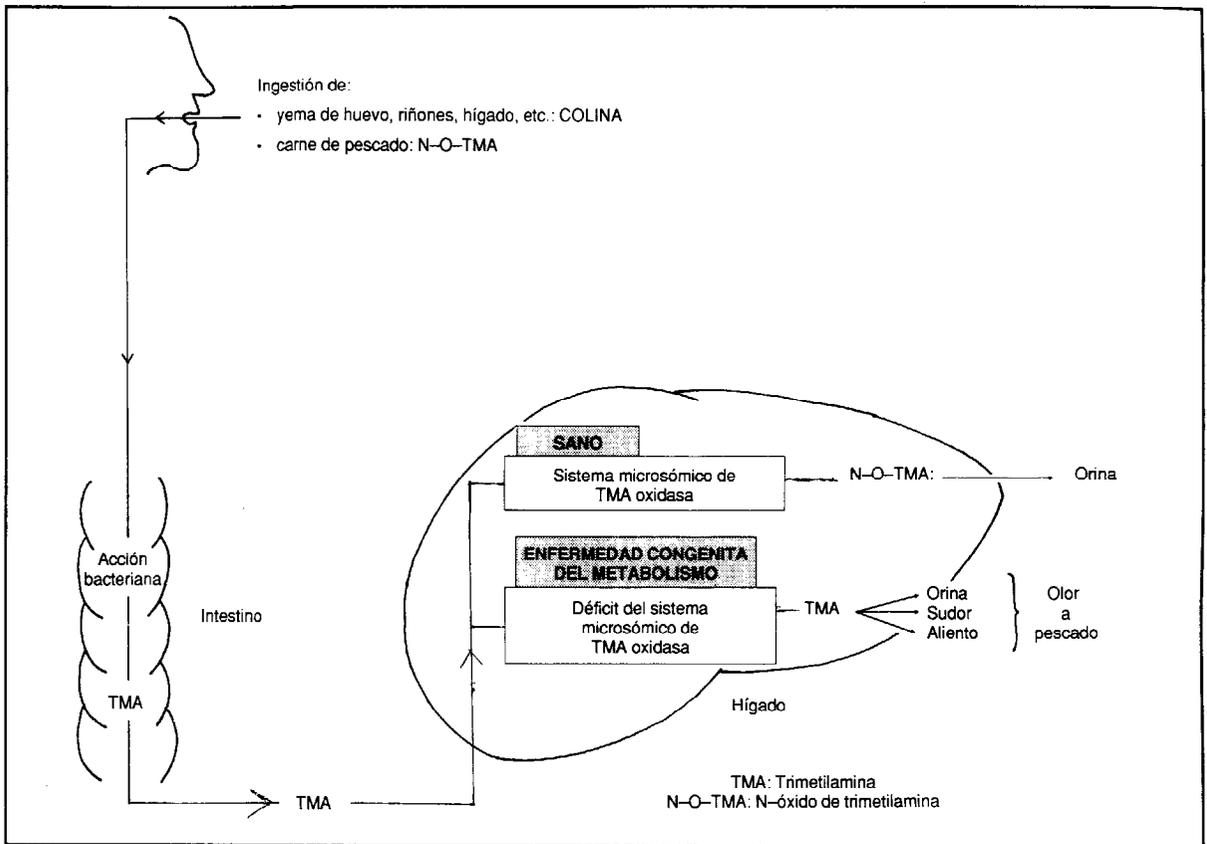


Figura 2. Esquema del metabolismo normal y patológico de la trimetilamina.

en su mayor parte oxidada en el hígado a N-óxido de trimetilamina, pasando un pequeño porcentaje, por demetilación, a dimetilamina. Ambos productos, con mucho menos olor, son eliminados por la orina. Higgins y col. (14) demostraron el déficit del sistema microsómico hepático de trimetilamina oxidasa en la paciente de Humbert y col. (1). Suponemos que nuestro paciente por tener un nivel muy alto de trimetilamina sérica, presenta igual deficiencia enzimática y consideramos que no se justifica una biopsia hepática para su confirmación (figura 2).

Nuestro caso ha respondido favorablemente a la dieta de supresión. Coincidimos con Lee y col. (2) en que la presencia de «olor a pescado» en la orina de un niño, debe ser suficiente para iniciar una dieta restrictiva.

La trimetilaminuria, como la enorme mayoría de los errores congénitos del metabolismo, se trasmite como afección autosómica recesiva, como lo sugieren diversos autores (2, 4, 5, 7).

La afección fue primero considerada benigna, pero Todd (6) describió disturbios psicológicos, intento de suicidio y dificultades de aprendizaje. En nuestro paciente, la razón de la consulta fue precisamente una carta de la maestra, ocasionada por los problemas en sus relaciones con los compañeros de clase. Por otra parte Danks (3), observó en un varón hipertensión inducida al ingerir algún tipo de queso, igual que otro paciente que recibió drogas inhibidoras de monoaminooxidasa; finalmente otro varón sufrió un episodio totalmente inexplicable de coma que duró

varios meses. Deseamos dejar constancia que en nuestro caso, aunque el paciente no demostró anomalías en los estudios plaquetarios, se le producían hematomas con gran frecuencia. Con respecto a los dermatoglifos, el único caso en que fueron estudiados fue el de Calvert (15) el cual resultó ser un Síndrome de Noonan sin trimetilaminuria, a pesar de la denominación del autor. Calvert encontró un valor de «TRC» muy por debajo del valor promedio para hombres europeos, lo cual podría relacionarse con la presencia del Síndrome de Noonan. En nuestro caso el valor de TRC en el propositus (de 222) es alto, con respecto a la media poblacional, pero puede relacionarse con un valor también alto en el padre. El ángulo ATD se encuentra en una posición más proximal que las observadas en sus parientes. Por tratarse de la primera descripción de dermatoglifos en la trimetilaminuria, consideramos que sería de interés realizar un estudio de los dermatoglifos en todos los pacientes que se analicen en el futuro.

La dieta pobre en colina, es el único tratamiento propuesto. En nuestro paciente una dieta de exclusión completa de dicha sustancia hizo desaparecer el olor, pero no fue posible mantenerla por lo restrictivo en proteínas y porque el paciente la rechazó. La sudoración que se acentúa en el verano, con los deportes y con las convivencias sociales, hace más difícil controlar este síntoma. Según Danks (17) que ha podido reunir un nuevo grupo de pacientes (no publicados), el olor tiende a hacerse más pronunciado

en la pubertad, no existiendo una solución adecuada al problema.

El uso de perfumes, antisudorales (sobre todo cuando hay mucha secreción axilar) no llegan a suprimir el olor. Hemos obtenido buenos resultados, en situaciones sociales, con el uso de bloqueadores simpáticos tipo bantine.

Résumé

Le quatorzième cas de triméthylaminurie est décrit chez un garçon de 7 ans. L'unique expression clinique fut une odeur «sui generis» de l'urine et de la transpiration, qui augmentait avec l'effort et l'ingestion d'aliments qui contiennent de la choline. Ce désordre est une erreur congénitale du métabolisme provoquée par un système oxydant défectueux de la triméthylamine du foie, qui cause le passage de la triméthylamine au sang, aux sécrétions, à la respiration et à l'urine, où l'odeur à poisson est caractéristique. La détection d'une grande concentration de cette amine dans l'urine par chromatographie de gaz liquide a donné le nom de triméthylaminurie à cette maladie.

Chez notre patient, au moyen de la chromatographie de gaz liquide, nous avons détecté un niveau très haut de triméthylamine dans le sérum sanguin.

Nous avons étudié les dermatoglyphes, et nous avons fait une contribution à la délimitation de ce syndrome.

Summary

The fourteenth case of fish odor syndrome is described in a 7 year old boy. The only clinical expression was a «sui generis» smell of the urine and perspiration, accentuated by sweating and the ingesta of food containing choline. This disorder is an inborn error of metabolism caused by a defective liver trimethylamine oxidizing system which causes the passage to the blood of secretions, breathing and urine of trimethylamine whose fish odor is characteristic. The detection in urine by gas liquid chromatography of a great concentration of this amine gave the name of trimethylaminuria to this disease.

In our patient a very high level of trimethylamine was detected in blood serum by gas liquid chromatography.

Data of the dermatoglyphics are given and a contribution is made to the delimitation of this syndrome.

Bibliografía

1. **Humbert JR, Hammond KB, Hathaway WE, Marcoux JG, O'Brien D.** Trimethylaminuria: the fish odor syndrome. *Lancet*, 1970; 2: 770-1.
2. **Lee CWG, Yu JS, Turner BB, Murray KE.** Trimethylaminuria fishy odors in children. *N Engl J Med* 1976; 295:937-8.
3. **Danks DM, Hammond JB, Scheiesinger P, Fauil K, Burke D, Halpern B.** Trimethylaminuria: diet does not always control the fishy odor. *N Engl J Med* 1976; 17:973-4.
4. **Marks R, Greaves MW, Danks D, Plummer V.** Trimethylaminuria or fish odour syndrome in a child. *Dermatol* 1976; 95(suppl.14):11-2.
5. **Spellacy E, Watts RWE, Goolamali SK.** Trimethylaminuria. *J Inher Metab Dis* 1979; 2:85-8.
6. **Todd WA.** Psychosocial problems as the major complication of an adolescent with trimethylaminuria. *J Pediatr* 1979; 94:936-7.
7. **Al Waiz M, Ayesh R, Mitchell SC, Idle JR, Smith RL.** Trimethylaminuria (fish-odor syndrome): An inborn error of oxidative metabolism. *Lancet (Letter)* 1987; 1:634-5.
8. **Floris G.** The uses of dermatoglyphics in non chromosomal aberration. *Dermatoglyphics* 1981; 9:56-63.
9. **Oyhenart M, Kolski R, de Gambardella LA, Mañé Garzón F.** Albinismo en negroides. Primera descripción para el Uruguay. *Arch Pediatr Uruguay* 1981; 52:208-15.
10. **Cummins H, Midlo C.** Finger prints, palm and soles. An introduction to dermatoglyphics. New York: Dover Publications, 1961.
11. **Penrose, LS.** Memorandum on dermatoglyphics nomenclature. *Birth Defects* 1968; 4:1-13.
12. **Beiguelman B, Pinto Jr W.** A new approach to dermatoglyphics studies. *Rev Bras Pesq Med Biol* 1971; 4:305-9.
13. **Jantz RL.** How should finger ridges be counted and analyzed. *A.D.A. Newsletter* 1984; 3:19-20.
14. **Higgins T, Chaykin S, Hammond KG, Humbert JR.** N-oxide synthesis a human variant. *Biochem Med* 1972; 6:392-6.
15. **Calvert CD.** Trimethylaminuria and inherited Noonan's syndrome. *Lancet* 1973; 1:320-1.
16. **Engel PW.** The choline content of animal and plant products. *J Nutr* 1943; 25:441-6.
17. **Danks DM.** In lettere. 1985.