



Trimetilaminúria ou síndrome do odor de peixe podre – relato de caso e considerações para a prática clínica

Riquen Mulji,* Nuno Florêncio,** Pedro Alves***

RESUMO

O «síndrome do odor de peixe podre» ou trimetilaminúria caracteriza-se pela presença de um cheiro típico a peixe podre nas secreções corporais, devido a uma perturbação metabólica pouco frequente, provavelmente subdiagnosticada e da qual podem decorrer perturbações psicossociais graves.

Este artigo relata o caso duma utente com este diagnóstico pré-estabelecido, que apresenta odor corporal característico a peixe podre, anosmia seletiva e alergia ao marisco, em que a identificação intuitiva e precoce das medidas terapêuticas poderá ter limitado o impacto da doença.

A suspeita diagnóstica é clínica e a confirmação é feita com base em estudo genético ou na excreção urinária de óxido de trimetilamina e trimetilamina. As principais medidas terapêuticas visam controlar o odor de forma a prevenir as complicações, que são determinantes no prognóstico.

O objetivo deste artigo breve é a divulgação desta patologia, efetuando uma breve revisão do tema com foco na relevância para a prática clínica do médico de família.

Palavras-chave: Trimetilaminúria; Síndrome do Odor a Peixe Podre.

INTRODUÇÃO

O odor corporal deve-se à presença de compostos voláteis na pele e acentua-se tipicamente na adolescência.¹ Desde 1970, está descrito na literatura científica o «síndrome do odor a peixe podre», ou trimetilaminúria, que se caracteriza pelo odor típico das secreções corporais a peixe podre. Trata-se duma perturbação metabólica que resulta na acumulação no organismo de trimetilamina, proveniente de precursores dietéticos. É provável que seja frequentemente subdiagnosticada por se encontrar pouco divulgada na comunidade científica e existir relutância dos utentes em procurar ajuda. As repercussões são predominantemente de natureza psicossocial, mas preveníveis com restrição de alguns alimentos da dieta.²⁻⁸

A preocupação excessiva com o odor corporal pode acompanhar-se de perturbações depressivas e de ansiedade, por vezes com isolamento social e rituais compulsivos de lavagem corporal e mudança frequente de roupa interior.⁹ Por outro lado, no período pré-concepcional, gravidez e lactação, o desenvolvimento fetal e infantil pode ser prejudicado, tanto por distúrbios metabólicos maternos, como por restrições alimentares.¹⁰⁻¹¹

Este artigo pretende analisar a intervenção do médico de família face ao caso duma utente com o diagnóstico pré-estabelecido de trimetilaminúria e que recorreu à consulta para planear uma gestação.

CASO CLÍNICO

Relatamos o caso duma utente do sexo feminino, caucasiana, de 39 anos de idade, casada, que consultou pela primeira vez o seu médico de família em novembro de 2011 para planear uma segunda gestação. Referiu o diagnóstico prévio de síndrome do odor a pei-

*Médico Interno do 1.º ano de Medicina Geral e Familiar, USF das Conchas

**Médico Interno do 4.º ano de Medicina Geral e Familiar, USF das Conchas

***Médico Assistente de Medicina Geral e Familiar, USF das Conchas



xe podre e que vinha controlando os sintomas com restrição de peixe da alimentação.

Natural e residente em Lisboa, é licenciada em Comunicação e trabalha como gestora de eventos. Pertence a uma família nuclear na fase IV do ciclo de vida familiar de *Duvall*, na classe socioeconómica I de *Graf-far*. Nega antecedentes familiares de relevo. Teve um desenvolvimento pré-escolar saudável como filha única de uma família nuclear. Aos 6 anos de idade, após ingestão de camarão, desenvolveu um quadro de dermatose eritematosa generalizada com sensação de calor na face, negando edema ou dispneia. Passou a ser seguida em consulta de Imunoalergologia, onde foi diagnosticada alergia ao marisco e teve indicação para evicção total deste alimento.

Desde os 7 anos de idade, recorda-se da preocupação da mãe em relação ao seu odor corporal quando se encontravam em locais públicos («Filha, estás a cheirar tanto a peixe...» - sic), que também era percebido pelos transeuntes. A situação era, no entanto, aceite e desdramatizada em casa. Com a idade, estes episódios tornaram-se mais frequentes, mas apenas eram detetados pela utente quando os sintomas eram mais intensos. Foram associados pelos pais ao suor e urina da utente, sobretudo após a ingestão de refeições de peixe, nomeadamente de linguado, robalo, sardinha, salmão, espadarte ou tamboril. A situação foi interpretada pelo Pediatra como uma intolerância ao peixe, e os pais receberam a recomendação de restringir, também, o peixe e os cefalópodes da alimentação.

Durante a idade escolar e adolescência, o rendimento escolar foi bom, sem história de isolamento social, alterações do humor ou *bullying* pelos colegas da escola, com quem estabeleceu boas relações de amizade. A menarca foi aos 12 anos, passando a utente a apresentar agravamento do odor com a menstruação, apesar de negar alteração do mesmo com a prática de exercício físico. Pedia, frequentemente, ajuda às amigas para perceber episódios ligeiros a moderados de odor desagradável, esporadicamente tomava banho duas vezes por dia, apesar de não surtir qualquer efeito e mudava frequentemente de roupa interior. Não utilizava perfume ou desodorizante de forma excessiva mas aprendeu a evitar refeições de peixe quando antecipava situações sociais, sobretudo em encontros com namorados. Segundo a utente, o quadro clínico

não interferiu com as relações amorosas.

Aos 24 anos, na sequência dum internamento nos Estados Unidos da América por angioedema da glote desencadeado pela ingestão acidental de camarões, foi feito o diagnóstico de trimetilaminúria primária como causa do odor corporal desagradável. Desde então, reforçou as medidas da dieta, evitando eficazmente o odor corporal a «peixe podre» e as reações de hipersensibilidade. Começou a falar abertamente da doença, que a deixou menos receosa em contatos sociais. Tem prescrito um autoinjeter de epinefrina para situações de emergência e mantém seguimento em consulta de Imunoalergologia em Portugal. Quando as medidas não são suficientes para o controlo do odor, a utente delega as suas funções quando tem reuniões de trabalho. Não identifica outras restrições significativas na sua qualidade de vida.

Atualmente, a utente apresenta-se como uma pessoa extrovertida, simpática, com contato sintónico. Como antecedentes obstétricos, apresentou uma gravidez de termo, complicada de ameaça de parto pré-termo e com internamento durante as últimas 10 semanas de gestação, sem outras intercorrências. O parto foi distócico por cesariana às 38 semanas e o recém-nascido teve um peso ao nascer de 3.160 g. O filho tem atualmente 9 anos de idade, desenvolvimento psicomotor normal, sem evidência clínica de trimetilaminúria.

Não fez restrição de peixe durante a primeira gestação, refere no entanto três abortos espontâneos desde então, aparentemente idiopáticos. Recorreu ao seu médico de família para planear uma nova gravidez. A vigilância foi partilhada entre o obstetra particular e o médico de família, fez suplementação com ácido fólico e apenas restringiu o camarão da dieta. O estudo para aconselhamento genético revelou heterozigotia da mutação do gene FMO3 (flavina monooxigenase 3). A gestação foi complicada de ameaça de aborto, poli-hidrâmnios, ameaça de parto pré-termo, tendo indicação para repouso, incapacidade temporária para o trabalho e foi medicada com nifedipina e magnésio. A amniocentese não revelou aneuploidias. O parto foi distócico por cesariana, às 39 semanas e decorreu sem complicações. O recém-nascido pesava 3.725 g ao nascer e apresentava exame neurológico normal.

Apesar de ingerir peixe durante esta última gravidez, as queixas de odor desagradável desapareceram. À data



da redação deste relato, na fase do puerpério, manteve-se assintomática.

DISCUSSÃO

A trimetilaminúria parece ser uma doença rara, com maior preponderância no género feminino, mas provavelmente encontra-se subdiagnosticada.²⁻⁵ O odor característico deve-se à concentração excessiva de trimetilamina no suor, urina e ar expirado, por acumulação desta substância no organismo. A trimetilamina tem origem em nutrientes presentes no peixe, marisco, cefalópodes, gema de ovo, vísceras e alguns vegetais que são digeridos pelas bactérias intestinais.²⁻⁴ É absorvida no intestino e habitualmente é metabolizada no fígado pela enzima flavina monooxigenase 3 (FMO3) em óxido de trimetilamina, um metabolito inodoro excretado na urina.^{2-3,6-7}

O caso clínico descreve a situação mais frequente, na qual existe uma mutação do gene da enzima depuradora, de transmissão hereditária autossómica recessiva. Quando a mutação causa inativação da enzima, surgem situações graves e persistentes de odor a peixe podre. Quando se trata dum polimorfismo benigno, manifesta-se apenas na presença de excesso de precursores dietéticos ou alteração da flora intestinal.^{2-4,7} As causas adquiridas são menos frequentes e decorrem de situações de disfunção hepática. Os indivíduos saudáveis podem apresentar formas transitórias, nomeadamente na prematuridade, período perimenstrual, *stress*, febre, toma de fármacos inibidores da FMO3 (tamoxifeno, cetoconazol, sulindac, benzydamina e rosuvastatina), sobrecarga de precursores dietéticos ou alteração da flora intestinal.^{2-3,6-7,12}

Tal como descrito no caso, o odor corporal a peixe podre surge habitualmente na infância, agrava com a puberdade e durante a menstruação, podendo também piorar com a toma de contraceptivos orais.^{3,6} É frequente existir anosmia seletiva para o odor, o que justifica os pedidos da utente aos familiares e amigos para identificar manifestações ligeiras e moderadas.^{2-3,6-7} A clara aceitação da patologia pela família, o apoio social e a identificação de estratégias da dieta para controlar o odor, provavelmente contribuíram para minimizar as consequências psicossociais nesta utente. Podem surgir, em alguns casos, perturbação obsessiva com a higiene, isolamento social, insucesso escolar, desemprego, divórcio,

depressão crónica e tentativa de suicídio.²⁻³

O diagnóstico demora, em média, 10 anos. A utente não dispõe da nota de alta do internamento em que foi feito o diagnóstico, mas este é estabelecido quando a excreção urinária de trimetilamina está aumentada, nomeadamente quando a razão entre a excreção urinária de óxido de trimetilamina e a excreção de trimetilamina é inferior a 97%, com uma dieta sem restrição alimentar. Para aconselhamento genético, é possível realizar a genotipagem e identificação direta da mutação. Para a identificação de familiares portadores da mutação, pode ser feito um teste de sobrecarga oral com 600 mg de trimetilamina ou a genotipagem.^{2,4} Deve ser oferecido aconselhamento genético no planeamento das gestações. Do que foi apurado pelos autores, apenas está disponível em Portugal a realização do teste genético. O doseamento urinário de trimetilamina e do seu metabolito é realizado apenas em centros de referência europeus.

O diagnóstico diferencial inclui má higiene corporal ou oral, gengivite, vaginose bacteriana e infeções do aparelho urinário.

Tal como decorreu no caso descrito, para prevenir repercussões psicossociais, o controlo do odor corporal passa pela restrição de alimentos ricos em precursores de trimetilamina, resumidos no Quadro I.¹³ Não foi descrita na literatura nenhuma associação deste síndrome com alergia ao camarão, pelo que neste caso provavelmente não está relacionada com a perturbação metabólica. No entanto, a evicção destes alimentos contribuiu para o controlo dos sintomas e do impacto no desenvolvimento psicossocial.

A exclusão total dos alimentos descritos deve ser, no entanto, evitada. O défice acentuado de colina associa-se a disfunção hepática e, em modelos animais, défices neurológicos e neoplasias. As grávidas não devem fazer restrição pois têm necessidades adicionais destes precursores, essenciais para o desenvolvimento adequado do sistema nervoso do embrião/feto, não estando descritos outros cuidados especiais na vigilância da gravidez.⁴⁻⁵ Os sintomas da trimetilaminúria têm tendência a melhorar durante a gravidez, por mecanismos que ainda não se encontram bem definidos, como sucedeu no caso descrito.¹⁴

Parece ser eficaz a implementação de medidas higiénicas simples, como a lavagem frequente com sa-



bonete com pH entre 5,5 e 6,5, como o sabão de leite de cabra,¹⁵ utilização de desodorizante ou perfume e lavagem frequente da roupa.^{3,6-7} A utilização de carvão ativado e de ciclos de antibioterapia com neomicina ou metronidazol reduzem a produção intestinal de TMA, mas têm uma eficiência limitada.²⁻⁴ Pode ser prescrita a suplementação com riboflavina (vitamina B2), que induz *in vitro* a atividade enzimática da FMO3, mas a evidência clínica que apoia esta medida é contraditória.⁷

Atendendo a que o prognóstico depende das repercussões psicossociais, nomeadamente do isolamento social e depressão, que podem ser graves e incluir tentativa de suicídio, estas situações devem ser identificadas e encaminhadas de acordo com a sua gravidade.⁴ O nosso caso é um exemplo de evolução favorável.

CONCLUSÃO

O caso descrito reforça a importância da identificação da trimetilaminúria como causa de odor corporal desagradável, sendo esta patologia provavelmente subdiagnosticada. Em caso de suspeita diagnóstica, deve ser feita referência (a consulta de Pediatria ou, nos adultos, Dermatologia) para confirmação laboratorial. As recomendações terapêuticas podem ser efetuadas por qualquer médico, salvaguardando que nas gestações devem ser evitadas as restrições alimentares. As medidas farmacológicas têm evidência contraditória ou eficácia limitada.

No caso apresentado, apesar de o diagnóstico ter demorado 15 a 20 anos a ser estabelecido, por provável desconhecimento da existência da patologia, as medidas de dieta e higiene foram implementadas intuitivamente. A adoção destas estratégias e o apoio dos familiares e amigos permitiram evitar as potenciais consequências psicossociais e preservar a qualidade de vida da utente.

O aumento de casos detetados poderá estimular o

QUADRO I. Principais fontes dietéticas de precursores de trimetilamina.

Colina				
Amendoins	Legumes	Peixes	Vegetais	Vísceras
Cereais	Ervilha	Arenque	Couve de Bruxelas	Coração
Arroz integral	Feijão	Atum	Espargos (crus)	Fígado
Cevada inteira	Grão-de-bico	Bacalhau	Espinafres	Rins
Gema de ovo	Soja	Cavala		
		Enguia		
		Salmão		
Óxido de trimetilamina				
Peixes de água salgada		Crustáceos	Cefalópodes	Leite
Outros				
Suplementos de óleos de peixe (Lecitina e óxido de trimetilamina)				
Suplementos de L-carnitina (água, bolachas, entre outros)				

Adaptado de: *United States Department of Agriculture Database for the Choline Content of Common Foods (2008)*.

desenvolvimento de novas abordagens, nomeadamente a translocação da enzima FMO3 para a flora intestinal por terapia génica, o bloqueio do metabolismo dos precursores dietéticos em trimetilamina, o desenvolvimento de fármacos indutores da FMO3 hepática e o desenvolvimento de produtos de cosmética que permitam mascarar convenientemente o odor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barzantny H, Brune I, Tauch A. Molecular basis of human body odour formation: insights deduced from corynebacterial genome sequences. *Int J Cosmet Sci.* 2012;34(1):2-11.
- Mitchell SC, Smith RL. Trimethylaminuria: the fish malodor syndrome. *Drug Metab Dispos.* 2001;29(4 Pt 2):517-21.
- Li M, Al-Sarraf A, Sinclair G, Frohlich J. Fish odour syndrome. *CMAJ.* 2011;183(8):929-31.
- Mackay RJ, McEntyre CJ, Henderson C, Lever M, George PM. Trimethylaminuria: causes and diagnosis of a socially distressing condition. *Clin Biochem Rev.* 2011;32(1):33-43.
- Montoya Álvarez T, Guardiola PD, Roldán JO, Elviro R, Wevers R, Guisjarro G. Trimethylaminuria: el síndrome de olor a pescado. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(6):337-40.
- Arseculeratne G, Wong AK, Goudie DR, Ferguson J. Trimethylaminuria (fish-odor syndrome): a case report. *Arch Dermatol.* 2007;143(1):81-4.
- Messenger J, Clark S, Massick S, Bechtel M. A review of trimethylaminuria: Fish Odor Syndrome. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2013;6(11):45-8.



8. Ferreira F, Esteves S, Almeida LS, Gaspar A, da Costa CD, Janeiro P, et al. Trimethylaminuria (fish odor syndrome): genotype characterization among Portuguese patients. *Gene*. 2013;527(1):366-70.
9. Arenas B, Garcia G, Gómez J, Renovell M, García V, Olucha-Bordonau FE, et al. Síndrome olfatorio autorreferencial: revisión sistemática. *Rev Neurol*. 2013;56(2):65-71.
10. Kind KL, Moore VM, Davies MJ. Diet around conception and during pregnancy: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2006;12(5):532-41.
11. Sheard NF. Importance of diet in maternal phenylketonuria. *Nutr Rev*. 2000;58(8):236-9.
12. Shimizu M, Cashman JR, Yamazaki H. Transient trimethylaminuria related to menstruation. *BMC Med Genet*. 2007;8:2.
13. Patterson K, Bhagwat S, Williams J, Howe J, Holden J. USDA Database for the Choline Content of Common Foods - Release Two. Nutrient Data Laboratory; Agricultural Research Service; U.S. Department of Agriculture; 2008 [cited 2014 Jan 31]. Available from: <http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/12354500/Data/Choline/Choln02.pdf>
14. Hukkanen J, Dempsey D, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Effect of pregnancy on a measure of FMO3 activity. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(2):224-6.
15. Christodoulou J. Trimethylaminuria: an under-recognised and socially debilitating metabolic disorder. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(3):E153-5.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesses.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Pedro Miguel Alves

Alameda das Linhas de Torres, n.º 243 - Piso 5.º e 6.º, 1750-144 Lisboa

E-mail: pedro.alves@cslumiar.min-saude.pt

Recebido em 03-11-2013

Aceite para publicação em 16-03-2014

Artigo escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico.

ABSTRACT

TRIMETHYLAMINURIA OR FISH MALODOR SYNDROME – CASE REPORT AND RELEVANCE TO PRACTICE

"Fish malodour syndrome" or trimethylaminuria is an infrequent and probably under-diagnosed metabolic disorder characterized by a decaying fish odour in body secretions with potentially severe psychosocial complications.

This article presents a patient with trimethylaminuria, with the typical body odour, selective anosmia, and seafood allergy. Her parents intuitively applied adequate treatment that probably prevented adverse consequences.

The diagnosis is based on clinical symptoms and is confirmed either by genetic testing or urinary levels of trimethylamine oxide and trimethylamine. Treatment aims to reduce body odour and prevent complications, which determine prognosis.

This article aims to increase awareness of the condition and present information relevant to the family physician.

Keywords: Trimethylaminuria; Fish Malodour Syndrome.
