

Trimetilaminúria (Síndrome de odor a peixe) uma doença subestimada: espectro mutacional da população portuguesa

Filipa Ferreira¹, Lígia S. Almeida², Ana Gaspar³, Cláudia Dias da Costa³, Patrícia Janeiro³, Anabela Bandeira⁴, Esmeralda Martins⁴, Elisa Leão Teles⁵, Paula Garcia⁶, Luísa Azevedo⁷, Laura Vilarinho^{1,2}

laura.vilarinho@insa.min-saude.pt

(1) Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética; (2) Unidade de Investigação e Desenvolvimento, Departamento de Genética Humana, INSA.

(3) Unidade de Doenças Metabólicas. Serviço de Pediatria. Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte.

(4) Unidade de Doenças Metabólicas. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Porto.

(5) Unidade de Doenças Metabólicas. Serviço de Pediatria. Centro Hospitalar São João, Porto.

(6) Unidade de Doenças Metabólicas. Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar de Coimbra.

(7) Instituto de Patologia e Imunologia Molecular, Universidade do Porto.

Introdução

A Trimetilaminúria [TMAu; MIM 602079], ou síndrome de odor a peixe, é uma doença hereditária autossómica recessiva que se manifesta por um forte odor corporal a peixe podre, devido à incapacidade de conversão do composto odorífero trimetilamina (TMA) em N-óxido de trimetilamina (TMAO), composto inodoro, pela enzima hepática flavina mono-oxigenase 3 (FMO3; EC 1.14.13.8) (1, 2) (figura 1). Assim, os indivíduos afetados por esta patologia apresentam um forte odor a peixe em putrefação em todos os fluidos corporais.

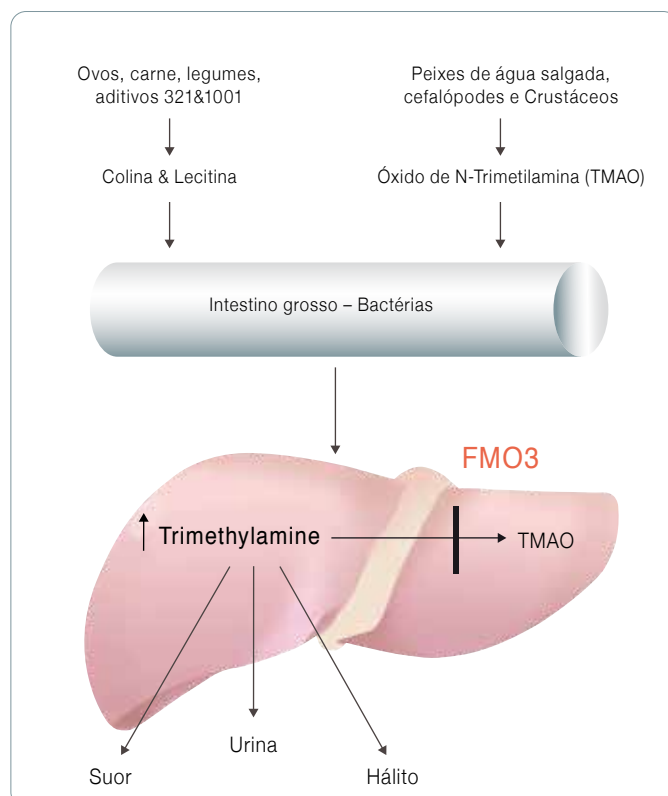
Apesar da TMAu não estar associada a mortalidade ou morbidade, as consequências psico-sociais desta doença são devastadoras. O cheiro que provém das secreções corporais dos indivíduos afetados por TMAu, quando não diagnosticada e tratada, origina diariamente situações de ostracismo social, muitas vezes confundida por má higiene corporal. Na criança leva à exclusão por parte das outras crianças e em adulto torna-se socialmente limitante, levando à rejeição social e podendo mesmo conduzir à depressão, isolamento e suicídio (2). Apesar de ser uma doença cujo desenvolvimento ocorre nos primeiros anos de vida, pode demorar décadas até ter um diagnóstico final, quando uma simples dieta poderia reduzir em muito, todo o desconforto desta acumulação de TMA.

A TMAu pode ser classificada em primária e secundária (3). A forma primária, causa um decréscimo na atividades enzimática de FMO3 devido à existência de mutações patogénicas que *per se* ou associadas a polimorfismos no gene *FMO3*, irão reduzir ou inativar a atividade da enzima. A forma secundária, sem predisposição genética, resulta de uma sobrecarga em trimetilamina ou dos seus precursores (ex: colina e lecitina), em resultado de uma combinação de fatores (ex: alterações gastrointestinais, infeções bacterianas e virais ou mesmo por alterações hormonais).

Laboratorialmente, a TMAu pode ser diagnosticada quer através da quantificação de TMA e TMAO na urina por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ou mais comumente pelo estudo molecular do gene *FMO3* (4).

As variantes genéticas presentes no gene *FMO3* originam fenótipos quer leves quer graves dependendo do grau de atividade residual da enzima. Em qualquer das formas, é essencial o conhecimento

Figura 1: Via metabólica da enzima FMO3.



artigos breves_ n. 11

dos polimorfismos da população estudada (como por exemplo os polimorfismos p.E158K e p.E308G) uma vez que a presença destes pode potenciar o efeito das variantes genéticas presentes no doente e condicionar assim o fenótipo (5).

Pretende-se com este trabalho divulgar a capacidade instalada de estudo desta doença, esclarecer a etiologia de casos investigados e tentar correlacionar o genótipo/fenótipo da doença, minimizando os impactos psicossociais que esta patologia acarreta. Por outro lado, pretende-se também alertar para a necessidade do estudo desta patologia de uma forma integrada com a farmacogenética, uma vez que certos genótipos poderão condicionar a atuação de um determinado fármaco.

_Material e métodos

Doentes estudados: foram estudados 41 doentes (23 do sexo masculino e 18 do sexo feminino) de origem portuguesa, enviados por diversos hospitais do nosso país, com fenótipo sugestivo de TMAu (odor a peixe podre). A faixa etária destes doentes variou entre o primeiro ano de vida e os 52 anos. Como população controlo, foram estudados 100 indivíduos saudáveis (200 alelos), não consanguíneos e de origem portuguesa.

Caracterização molecular: o DNA genómico foi extraído a partir de sangue total (EZ1, QIAGEN) e os 9 exões e as respetivas regiões flanqueadoras do gene *FMO3* (NM_006894.5) amplificadas e sequenciadas através de métodos tradicionais.

_Resultados

Caracterização genética dos doentes com TMAu

Encontraram-se 32 variantes na região codificante do gene *FMO3* e à exceção de p.S417S e p.N285N, todas são não-sinónimas. Destas, seis (p.G38W, p.E208K, p.D232V, p.R238G, p.T307P, p.S310L), foram identificadas pela primeira vez neste trabalho não tendo sido detetadas na população controlo, o que sugere que terão um efeito patogénico e estarão associados à doença.

Relativamente aos polimorfismos mais comuns (p.E158K e p.E308G) verificou-se que a frequência de indivíduos portadores de p.E158K em heterozigotia é semelhante em ambas as popula-

ções (48% no grupo de doentes versus 49% na população controlo) no entanto, em homozigotia, estes polimorfismos são mais frequentes entre doentes (32% versus 4% na população controlo). Outra grande diferença observada, é na frequência de indivíduos portadores para ambas as variantes em homozigotia. Neste caso, a homozigotia para ambos os alelos não foi observada na população normal (6). Esta distribuição haplotípica sugere um papel funcional destas duas variantes na condição de TMAu sendo por isso importante correlacioná-las com o genótipo encontrado.

_Conclusões

É importante o reconhecimento fenotípico da doença e o conhecimento do espectro mutacional de *FMO3* na população portuguesa.

Quanto mais precoce esta doença for diagnosticada melhor será a qualidade de vida do indivíduo afetado que com apenas uma dieta controlada (com baixo teor em colina e trimetilaminas, nomeadamente, evitar a ingestão de ovos, soja, leguminosas, frutos secos e legumes do género *Brassica* sp.), terá uma vida normal, deixando de ser estigmatizado por falta de higiene corporal não sofrendo as consequências da exclusão social.

Por outro lado, o conhecimento do genótipo e fenótipo de TMAu abre novas áreas de investigação. É fundamental estudar e avaliar o papel preponderante que certas variantes poderão desempenhar no metabolismo de compostos químicos, fármacos e xenobióticos que funcionam como substrato para a enzima codificada por este gene, e que condicionará certamente a interação entre fármacos, droga-doença. De facto, Hisamuddin e colaboradores (2004) verificaram que em doentes com Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), aqueles que apresentavam homozigotia para os polimorfismos p.E158K e p.E308G, resultando numa diminuição da atividade catalítica de *FMO3* e concomitantemente, na catabolização do sulindac (anti-inflamatório não esteroide, utilizado no tratamento da PAF) não apresentavam os efeitos secundários deste fármaco (desenvolvimento de pólipos) (7). Neste caso, a presença destes polimorfismos, nos doentes com PAF, desempenharam um efeito protetor. Desta forma, o estudo mutacional deste gene poderá num futuro próximo ser encarado como uma possível ferramenta, na previsibilidade do sucesso de atuação de um determinado fármaco que sirva de substrato à enzima *FMO3*.



Referências bibliográficas:

- (1) Cashman JR, Zhang J, Leushner J, et al. Population distribution of human flavin-containing monooxygenase form 3: gene polymorphisms. *Drug Metab Dispos.* 2001;29(12):1629-37. [LINK](#)
- (2) Christodoulou J. Trimethylaminuria: an under-recognised and socially debilitating metabolic disorder. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(3):E153-5. Epub 2011 Jan 31.
- (3) Motika MS, Zhang J, Cashman JR. Flavin-containing monooxygenase 3 and human disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2007;3(6):831-45.
- (4) Mitchell SC, Smith RL. Trimethylaminuria: the fish malodor syndrome. *Drug Metab Dispos.* 2001;29(4 Pt 2):517-21. [LINK](#)
- (5) Cashman JR, Camp K, Fakharzadeh SS, et al. Biochemical and clinical aspects of the human flavin-containing monooxygenase form 3 (FMO3) related to trimethylaminuria. *Curr Drug Metab.* 2003;4(2):151-70.
- (6) Ferreira F, Esteves S, Almeida LS, et al. Trimethylaminuria (fish odor syndrome): genotype characterization among Portuguese patients. *Gene.* 2013;527(1):366-70.
- (7) Hisamuddin IM, Wehbi MA, Chao A, et al. Genetic polymorphisms of human flavin monooxygenase 3 in sulindac-mediated primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis. *Clin Cancer Res.* 2004;10(24):8357-62. [LINK](#)