

“Sr^a Dr^a, a minha filha tem um hálito a peixe podre!”

Autoras:

Tânia C. Marques¹, Rita Gomes²

RESUMO

Introdução: A trimetilaminúria, vulgarmente designada de síndrome do odor a peixe, trata-se de uma perturbação metabólica rara cursando com odor corporal semelhante a peixe podre. Resulta da acumulação de trimetilamina, produzida pela degradação de alimentos como peixe, vegetais, leguminosas, cereais e leite. A suspeita diagnóstica é clínica e a sua confirmação implica a identificação das alterações do gene da enzima depuradora da trimetilamina (FMO3).

Este caso pretende alertar para a existência desta entidade clínica junto dos Médicos de Família, dado que é frequentemente subdiagnosticada e potencial causa de perturbações psicossociais graves nestes doentes.

Descrição do caso: Mãe de menina de nove meses refere na consulta de Saúde Infantil que a filha apresentava hálito desagradável e odor ao nível das mãos e pés, que associava à ingestão de sopa de peixe, com cerca de duas horas de duração, com remissão espontânea. Ao exame objetivo não se verificou qualquer alteração do hálito ou do odor pelo que se pediu que recorresse novamente num desses episódios. A utente apenas regressou aquando da consulta de vigilância aos 12 meses em que a mãe refere ter sido diagnosticada com trimetilaminúria após ter recorrido a um pediatra privado. Na sequência deste diagnóstico, foi referenciada para as consultas de Doenças Metabólicas e de Genética, onde se realizou a identificação do gene FMO3 tendo sido estabelecido o diagnóstico de certeza de trimetilaminúria.

Comentário: Estes doentes frequentemente sentem vergonha e relutância em recorrer aos Cuidados de Saúde, contribuindo para o subdiagnóstico e atraso da instituição de medidas terapêuticas e de gestão da doença. Estes indivíduos apresentam frequentemente isolamento social e depressão pelo que os profissionais de saúde devem estar alerta para esta patologia. Tendo em conta que a alteração genética mais frequente é de transmissão hereditária autossómica recessiva, recomenda-se aconselhamento genético da família.

Palavras-chave: trimetilaminúria; síndrome de odor a peixe podre; gestão da doença.

INTRODUÇÃO:

A trimetilaminúria, vulgarmente designada de síndrome do odor a peixe, trata-se de uma perturbação metabólica rara, com uma incidência desconhecida, aparentemente mais frequente no sexo feminino, descrita na literatura desde 1970, cursando com odor corporal semelhante a peixe podre.¹⁻⁴ Resulta da acumulação de trimetilamina (TMA) nas secreções corporais, produzida pela degradação de alimentos como peixe, crustáceos, polvo, vegetais, leguminosas, cereais e leite, devido à incapacidade de metabolização hepática da trimetilamina (composto odorífero e volátil) em N-óxido de trimetilamina (TMAO) (composto inodoro), pela enzima hepática flavina mono-oxigenase 3 (FMO3).¹⁻⁴

A trimetilaminúria pode ser classificada em primária e secundária.¹ A forma primária caracteriza-se pelo decréscimo na atividade enzimática da FMO3 devido a mutações ou polimorfismos, que irão reduzir ou inativar completamente a enzima, resultando

em fenótipos com diferentes níveis de “gravidade”.¹ A maior parte dos indivíduos apresenta um padrão autossómico recessivo, sendo portadores de alterações no gene FMO3.³ Os portadores de uma cópia mutada podem ser assintomáticos ou apresentar episódios ocasionais e ligeiros de alteração do odor.³ Nestes indivíduos, todos os fatores que promovam a transpiração (exercício físico, ansiedade, ...) podem agravar o odor.⁴ Na forma secundária não se verifica predisposição genética, resultando de episódios de sobrecarga de trimetilamina ou dos seus precursores, secundária a alterações gastrointestinais, infeções bacterianas/víricas, toma de fármacos inibidores da FMO3 (tamoxifeno, cetoconazol, sulindac, benzidamina e rosuvastatina) ou mesmo por alterações hormonais.¹⁻³ O diagnóstico diferencial deste síndrome inclui má higiene corporal ou oral, gengivite, vaginose bacteriana e infeções do aparelho urinário.²

Apesar de se tratar de uma condição que apresenta sinais e sintomas desde os primeiros anos de vida e acentuar-se durante a adolescência, pode demorar décadas até ser estabelecido um diagnóstico, tendo em conta que a suspeita diagnóstica é clínica e que estes utentes têm frequentemente relutância em procurar ajuda por sentimentos de vergonha.^{1,2}

1. Médica Interna de Formação Específica em MGF, USF Vita Saurium, ACeS Baixo Mondego

2. Assistente de MGF, USF Vita Saurium, ACeS Baixo Mondego

A nível laboratorial poderá realizar-se o doseamento da TMA e da TMAO na urina porém o diagnóstico definitivo implica a identificação das alterações do gene da enzima FMO3.¹

Apesar de esta condição não estar diretamente associada a mortalidade (a esperança média de vida é semelhante à da população em geral) ou complicações orgânicas, as consequências psicossociais decorrentes da preocupação constante com o odor corporal podem ser devastadoras para os utentes tendo em conta que, quando não diagnosticado e devidamente gerido, o cheiro que resulta das secreções pode levar a situações de ostracismo social, muitas vezes confundida com má higiene.¹⁻⁴ Nas crianças pode levar à exclusão por parte dos pares e nos adultos pode torna-se socialmente limitante, levando à rejeição social, podendo mesmo conduzir à depressão, perturbações da ansiedade (com rituais compulsivos de lavagem e mudança frequente de roupa), isolamento social e em, última instância, ao suicídio.^{1,2} Por outro lado, no período pré-concepcional, gravidez e lactação, o desenvolvimento fetal e infantil pode ser prejudicado, tanto por distúrbios metabólicos maternos, como pelas restrições alimentares.²

Dado o impacto que esta condição pode ter na qualidade de vida destes indivíduos, apresentamos este caso com o objetivo de alertar para a existência desta entidade junto dos Médicos de Família já que, apesar de uma situação rara, admite-se que se encontra subdiagnosticada, com todas as implicações que a ausência da sua identificação acarreta nestes utentes. Pretendemos ainda alertar para a necessidade de vigilância de sinais e sintomas sugestivos de psicopatologia, a principal complicação desta entidade.

DESCRIÇÃO DO CASO:

Mãe de uma menina de oito meses e 23 dias refere, na consulta de vigilância dos nove meses, que a sua filha apresentava hálito desagradável e odor ao nível das mãos e pés, que associava à ingestão de sopa de peixe (principalmente cação, pescada e tintureira), com episódios de cerca de duas horas de duração, com remissão espontânea. A mãe notava que o odor era mais intenso quando estava mais calor e quando a menina estava na cama. Notava ainda que, quanto mais tentasse lavar as mãos ou lhe desse banho, mais o odor se intensificava.

A mãe negava outras queixas nomeadamente alterações do estado geral da criança ou queixas gastrointestinais, genitourinárias ou respiratórias.

Relativamente aos antecedentes pessoais da menina, de ressalvar uma gravidez (IGIP) sem intercorrências, com parto eutócico às 37 semanas sem intercorrências, com APGAR de 9/10. Durante as consultas de vigilância a menina foi revelando um crescimento e desenvolvimento regulares, embora ao longo dos

percentis < 3 e 3-15 para o peso, mantendo-se sob aleitamento materno até aos cinco meses, altura em que iniciou a diversificação alimentar.

Ao exame objetivo não se verificou qualquer alteração do hálito ou do odor ao nível das mãos ou dos pés. Do restante exame, apenas de salientar três manchas de café com leite, localizadas na coxa esquerda, coxa direita e região abdominal.

Como não foi objetivada qualquer alteração do hálito ou odor corporal, foi pedido à mãe que recorresse novamente à consulta caso ocorresse novo episódio no sentido de permitir uma melhor compreensão destas queixas e a pesquisa de alguma alteração do exame físico durante o episódio.

A menina apenas regressou à unidade de saúde aquando da consulta de vigilância dos 12 meses, em que a mãe referiu que recorreu a uma consulta com um pediatra privado, e que este teve a suspeita clínica do diagnóstico de trimetilaminúria/síndrome de odor a peixe. Trazia ainda a indicação para referência para a consulta de Doenças Metabólicas para investigação.

Na consulta de Doenças Metabólicas procedeu-se à investigação deste síndrome, tendo sido detetadas as variantes p.E158K (c.472G>A) e p.E306G (c.923A>G) no gene FMO3. Foi então pedida consulta de Genética onde foi estabelecida homozigotia destas alterações genéticas na menina e heterozigotia em ambos os pais, não se tratando, assim, de mutações de novo.

Atualmente a menina encontra-se com dois anos de idade e mantém seguimento na consulta de Doenças Metabólicas, tendo a última ocorrido a 22 de junho de 2017. Encontra-se a cumprir uma dieta diversificada, apenas com restrição de pescada. Os pais notam que quando come peixe, por vezes apresenta um odor corporal particular, sendo este muito mais intenso ao nível das fezes. Mantém indicação para uma alimentação diversificada, com restrição de qualidade ou quantidade de peixe, de acordo com a intensidade do odor.

A menina mantém ainda vigilância das manchas café com leite, atualmente sem significado clínico estabelecido.

Como ainda se trata de uma criança muito nova, não se tem verificado qualquer tipo de problema social decorrente desta condição porém, tanto os pais como a sua médica de família devem estar atentos, à medida que for crescendo e tendo novos conviventes, no sentido de antecipar os obstáculos e impedir que estes interfiram negativamente com o bem-estar desta menina.

COMENTÁRIO:

Dado que nos encontramos perante uma condição de base genética, não existe atualmente tratamento farmacológico disponível. A gestão desta

condição passa essencialmente pelo cumprimento de uma dieta com restrição/baixo teor em trimetilamina (ovos, leite, vísceras, cereais, leguminosas, soja, couve, peixe, cefalópodes e marisco), evitando a ingestão dos alimentos identificados pelo próprio como mais propensos, diminuindo, desta forma, a quantidade de trimetilamina no organismo e, consequentemente, o seu odor característico.¹ Porém, uma total restrição alimentar deve ser evitada dado que o risco de défice de colina associa-se a disfunção hepática.² O mesmo se aplica a doentes que se encontram grávidas, pelo risco que implica ao nível do desenvolvimento fetal.² Curiosamente, os sintomas da Trimetilaminúria têm tendência a melhorar durante a gravidez, sendo que os mecanismos ainda não se encontram bem definidos.²

Para além da restrição de alimentos ricos em trimetilamina existem outro tipo de recomendações gerais que auxiliam na gestão do odor, tais como a utilização de sabonetes com pH entre 5,5 e 6,5, a utilização de desodorizante/perfume e a lavagem frequente da roupa.^{2,4} Existem ainda algumas recomendações para a utilização de antibióticos em baixa dose e a utilização de laxantes, evitando a produção de trimetilamina pela população microbiana intestinal.^{2,4} Podem ainda ser usados suplementos contendo carvão ativado pela possibilidade de diminuição da concentração de trimetilamina na urina.^{2,4} Já a suplementação com vitamina B12 (riboflavina) parece intensificar a atividade enzimática da FMO3.⁴

Neste caso clínico encontramos-nos perante um fenótipo mais ligeiro deste síndrome dado que não se verifica a persistência do odor, ocorrendo apenas com alguns dos alimentos ricos em trimetilamina.

Tendo em conta que nos encontramos perante uma utente que padece de uma condição crónica, torna-se então pertinente a avaliação do risco familiar no sentido de antever e intervir de uma forma mais adequada na eventualidade de problemas futuros. Encontramo-nos então perante uma família nuclear na fase II de *Duvall*, cuja escala de *Graffar* corresponde à classe média-alta e que apresenta o genograma representado na (Figura 1). Através da análise do risco familiar de *García-González* concluímos que se trata de uma família de alto risco dado que preenche quatro dos seis critérios. Por outro lado, tendo em conta o risco familiar de *Segóvia Dreyer*, obtemos apenas um ponto.

De uma forma global, o prognóstico desta menina irá depender essencialmente da aceitação da patologia pela utente, pela sua família e pelo meio social onde se insere. Esta atitude, juntamente com a restrição dos alimentos mais propensos a despoletar o odor, são então essenciais para o bem-estar da nossa utente. É ainda frequente estes utentes mostrarem anosmia seletiva, sendo habitual a necessidade de

ajuda por parte dos familiares e amigos para identificar manifestações ligeiras e moderadas do odor.²

O papel da sua médica de família passa então pela vigilância de sintomatologia ansiosa/depressiva, intervindo atempadamente, promovendo uma atitude positiva face à doença e, desta forma, prevenindo complicações.

Tendo em conta que a alteração genética mais frequente é de transmissão hereditária autossómica recessiva, é ainda função do Médico de Família alertar tanto os pais (portadores de uma cópia do gene alterado) como estes utentes para a possibilidade de aconselhamento genético caso pretendam descendência.¹⁻³

Genograma e Psicofigura de Mitchell (23/05/2017)

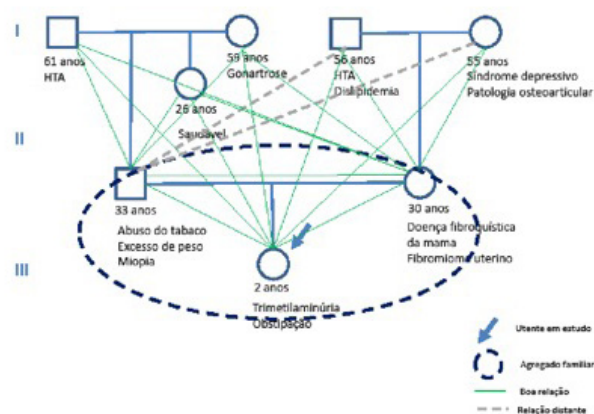


Figura 1. Genograma e Psicofigura de Mitchell.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ferreira F, Almeida LS, Gaspar A, Costa CD, Janeiro P, Bandeira A, et al. Trimetilaminúria (Síndrome de odor a peixe) uma doença subestimada: espectro mutacional da população portuguesa. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge 2015. [consultado em fevereiro de 2017] Disponível em: http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/3017/3/observacoesNEspecia5-2015_artigo11.pdf
2. Mullji R, Florêncio N, Alves P. Trimetilaminúria ou síndrome do odor de peixe podre - relato de caso e considerações para a prática clínica. Rev Port Med Geral Fam 2014;30(2):117-21.
3. Trimethylaminuria. Genetics Home Reference. NIH - U.S. National Library of Medicine [consultado em fevereiro de 2017]. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/trimethylaminuria>
4. Trimethylaminuria. NIH - National Center for Advancing Translational Sciences [consultado em fevereiro de 2017]. Disponível em: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6447/trimethylaminuria>

CONFLITOS DE INTERESSE:

As autoras não têm conflitos de interesses a declarar.

CORRESPONDÊNCIA:

Tânia Vanessa Correia Marques
taniavcm@gmail.com