

Bibliografía

1. Maqueda Castellote E, Gili Bigatà T, Sánchez Pérez S, Escofet Soteras C. Asfixia grave en una lactante por uso incorrecto del «pañuelo portabebés». *An Pediatr (Barc)*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.06.015>
2. Bajanowski T, Vege A, Byard RW, Krous HF, Arnestad M, Bachs L, et al. Sudden infant death syndrome (SIDS)-standardised investigations and classification: recommendations. *Forensic Sci Int*. 2007;165:129-43.
3. Krous HF, Beckwith JB, Byard JW, Rognum TO, Bajanowski T, Corey T, et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics*. 2004;114:234-8.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sudden unexpected infant death and sudden infant death syndrome [acceso 8 Oct 2012] Disponible en: <http://www.cdc.gov/sids/Publications.htm>
5. Grupo de Trabajo para el Estudio y la Prevención de la Muerte Súbita Infantil de la Asociación Española de Pediatría (GEMPSI). Libro blanco de la muerte súbita del lactante. Monografías de la A.E.P. n.º 4. 2.ª ed. Madrid: Editorial Ergon; 2003.
6. Suelves JM. Lesiones no intencionadas en la infancia y la adolescencia: rompiendo el tópico de la mala suerte. *Esplugues de Llobregat: Hospital Sant Joan de Déu*; 2009.
7. Shapiro-Mendoza CK, Kimball M, Tomaszek KM, Anderson RN, Blanding S. US infant mortality trends attributable to accidental suffocation and strangulation in bed from 1984 through 2004: are rates increasing? *Pediatrics*. 2009;123:533-9.
8. Xifró-Collsamata A, Suelves-Joanxich JM. Salud pública y patología forense. *Rev Esp Salud Pública*. 2011;85:419-20.
9. Gotsens M, Mari-Dell'Olmo M, Rodríguez-Sans M, Martos D, Espelt A, Pérez G, et al. Validación de la causa básica de defunción en las muertes que requieren intervención medicolegal. *Rev Esp Salud Pública*. 2011;85:165-76.
10. Barbería-Marcalain E, Corrons-Perramon J, Suelves JM, Alonso SC, Castella-García J, Medallo-Muñiz J. El juego de la asfixia: un juego potencialmente mortal. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:264-7.

C. Martin-Fumadó^{a,*}, E. Barbería^{a,b}, I. Galtés^{a,c}
y J.M. Suelves^d

^a *Institut de Medicina Legal de Catalunya, Departament de Justícia, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España*

^b *Unitat d'Anatomia Humana i Embriologia, Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España*

^c *Unitat de Medicina Legal i Forense, Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

^d *Agència de Salut Pública de Catalunya, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carles.martin@xij.gencat.cat
(C. Martin-Fumadó).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.10.018>

Trimetilaminuria primaria o síndrome del olor a pescado: diagnóstico precoz desde atención primaria

Primary trimethylaminuria or fish odour syndrome: early diagnosis from primary care

Sr. Editor:

La trimetilaminuria o síndrome del olor a pescado es una metabolopatía infrecuente producida por un defecto del sistema enzimático hepático flavinmonooxigenasa 3 (FMO3), que reoxida la trimetilamina (TMA) en trimetilamina N-óxido (TMANO), provocando elevación de TMA, una amina muy volátil que confiere un fuerte olor a pescado en orina, sudor, aliento y secreciones vaginales de estos pacientes^{1,2}. La TMA procede del metabolismo intestinal de alimentos ricos en colina, lecitina, carnitina y TMANO (fig. 1). Fue descrita por primera vez por Humbert et al. en 1970³.

La trimetilaminuria puede ser primaria, de carácter genético, o secundaria⁴. La primaria es un trastorno autosómico recesivo debido a la mutación del gen FMO3 localizado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q24.3)² o por expresión enzimática reducida. Dicho gen es altamente polimórfico; se han descrito al menos 40 mutaciones, solas o en combinación, que se asocian con una mayor o menor actividad de la enzima, dando manifestaciones clínicas de diversa intensidad. Los casos más severos se han relacionado con las

mutaciones P153L y E305X⁵. Se han descrito formas transitorias relacionadas con factores que modifican la capacidad oxidativa de la enzima: infecciones virales, inmadurez del sistema oxidativo (prematuridad), inhibidores enzimáticos, exceso de precursores dietéticos de TMA⁶ y factores hormonales (menstruación). Estas formas intermedias suelen aparecer en individuos heterocigotos⁷. Las formas secundarias se deben a lesiones renales o hepáticas.

Los primeros síntomas suelen aparecer en la infancia, pero en la mayoría de los casos el diagnóstico se retrasa debido al desconocimiento de esta enfermedad. A diferencia de otras metabolopatías, los valores elevados de TMA no son tóxicos, pero esta enfermedad no debe ser considerada benigna, pues el mal olor corporal puede producir graves problemas psicosociales (aislamiento social, baja autoestima, depresión, incluso suicidio), consecuencia del rechazo social al que se ven sometidos los que la padecen, afectando con mayor frecuencia a mujeres⁴.

Presentamos el caso de una lactante de 13 meses que acude a nuestra consulta de atención primaria por presentar desde los 11 meses, coincidiendo con la introducción del pescado en la dieta, un olor desagradable en el cabello. Antecedentes familiares y personales sin interés. Desarrollo psicomotor y ponderoestatural normales. Exploración física normal salvo un desagradable olor corporal que recordaba al pescado podrido. El hemograma, el perfil de función renal y hepático, así como los marcadores de hepatitis A, B y C fueron normales. Ante la sospecha de trimetilaminuria, se solicitó un calendario dietético durante un mes para

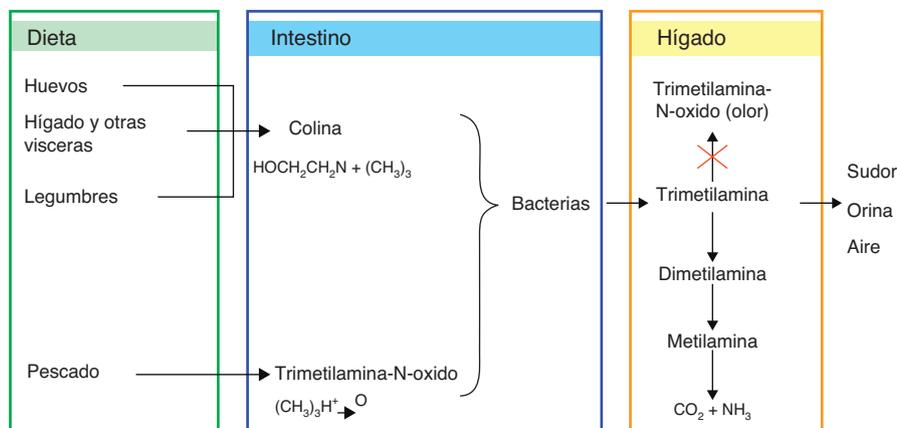


Figura 1 Metabolismo de la trimetilamina.

determinar los días que la lactante olía a pescado. Se demostró que presentaba intenso olor corporal y en orina relacionado con la ingesta de tintorera y casi inapreciable con merluza. No presentó síntomas asociados a otros alimentos.

Con la sospecha clínica de trimetilaminuria primaria, se realizó el estudio bioquímico en 2 muestras de orina, antes y tras 6 horas de haber ingerido 300 g de tintorera (test de sobrecarga), conservadas a -70° de temperatura. Se cuantificó la concentración de TMA y TMANO mediante espectroscopia de resonancia magnética. En la trimetilaminuria el porcentaje de TMANO/TMA+TMANO está disminuido, siendo menor del 90%. Los resultados fueron sugerentes de trimetilaminuria, por lo que se realizó estudio molecular que demostró que la paciente es homocigota para las variantes Glu158Lys y Glu308Gly. Estas variantes, cuando se presentan en cis como es necesariamente este caso, producen un moderado descenso en la actividad enzimática y, al estar en estado de homocigosis, dan lugar a una forma suave y transitoria de trimetilaminuria⁸.

La incidencia estimada es de un caso cada 40.000 personas; el 1% de la población podría ser portadora de este defecto². En España se han publicado únicamente 4 casos^{1,2,4,9} (búsqueda realizada sin limitar fecha de inicio hasta abril de 2012, utilizando los términos en inglés y castellano: «trimetilaminuria», «trimetilamina», «síndrome de olor a pescado», «flavinmonooxigenasa 3»). Nuestra paciente sería la más joven de los casos publicados en nuestro país hasta la fecha.

El tratamiento recomendado es evitar los alimentos sospechosos de provocar la sintomatología, en nuestro caso la exclusión de la dieta de tintorera (*Prionace glauca*). Debido a que la colina es esencial para el desarrollo del sistema nervioso, no hay que excederse en su restricción en niños o mujeres embarazadas o en lactancia, y suplementar con folato, si se requiere¹⁰. En formas graves puede ser necesario el uso ocasional durante 2 semanas de metronidazol o lactulosa para reducir la flora intestinal; también se puede utilizar en períodos cortos carbón activado o clorofilina de cobre.

Destacamos la importancia de la sospecha diagnóstica desde atención primaria y la utilidad del calendario dietético como prueba fundamental para el inicio del estudio de esta enfermedad.

Bibliografía

1. 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)*. 2008;131:356-7.
2. Montoya Álvarez T, Díaz Guardiola P, Olivar Roldán J, Elviro R, Wevers R, Guijarro G. Trimetilaminuria: el síndrome de olor a pescado. *Endocrinol Nutr*. 2009;56:337-40.
3. Humbert JA, Hammond KB, Hathaway WE. Trimethylaminuria: the fish-odour syndrome. *Lancet*. 1970;2:770-1.
4. Mazón Ramos A, Gil-Setas A, Berrade Zubiri S, Bandrés Echeverri T, Wevers R, Engelke U, et al. Primary trimethylaminuria or fish odor syndrome. A novel mutation in the first documented case in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:219-21.
5. Hernandez D, Addou S, Lee D, Orengo C, Shephard EA, Phillips IR. Trimethylaminuria and a human FMO3 mutation database. *Hum Mutat*. 2003;22:209-13.
6. Mitchell SC, Smith RL. Trimethylaminuria: the fish malodor syndrome. *Drug Metab Dispos*. 2001;29:517-21.
7. Al-Waiz M, Ayeshe R, Mitchell SC, Idle JR, Smith RL. Trimethylaminuria: the detection of carriers using a trimethylamine load test. *J Inher Metab Dis*. 1989;12:80-5.
8. Zschocke J, Kohlmüller D, Quak E, Meissner T, Hoffmann GF, Mayatepek E. Mild trimethylaminuria caused by common variants in FMO3 gene. *Lancet*. 1999;354:834-5.
9. Fernández MS, Gutiérrez C, Vila JJ, López A, Ibáñez VV, Sangüesa C, et al. Congenital intrahepatic portocaval shunt associated with trimethylaminuria. *Pediatr Surg Int*. 1997;12:196-7.
10. Chalmers RA, Bain MD, Michelakakis H, Zschocke J, Iles RA. Diagnosis and management of trimethylaminuria (FMO3 deficiency) in children. *J Inher Metab Dis*. 2006;29:162-72.

A. Romero García^{a,*}, M. Bermejo Pastor^a,
E. Benito Alonso^a, F. Barros Angueira^b y E. Galán Gómez^c

^a Centro de Salud Valdepasillas, Badajoz, España

^b Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, CIBERER U711, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^c Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil Infanta Cristina, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, CIBERER U724, Badajoz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anaromerogar@gmail.com
(A. Romero García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.08.008>

Resistencia a hormonas tiroideas y trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Resistance to thyroid hormone and attention deficit hyperactivity disorder

Sr. Editor:

El síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (RTH) es una entidad clínica poco frecuente en la que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) puede ser la única o principal manifestación¹.

Presentamos el caso de un niño con retraso ponderal que asoció en su evolución un TDAH. Antecedentes personales: parto a las 37 semanas, PRN 2.980 g, LRN 49 cm, PC 32,5 cm (<P3), cribado neonatal para hipotiroidismo congénito negativo. Exploración física a los 2 años y medio: talla 88 cm (-1,5 DE), peso 10,9 kg (-2,0 DE), IMC 14,0 kg/m² (-1,7 DE), tensión arterial (TA) y frecuencia cardíaca (FC) normales. En el estudio realizado se observó una elevación de los niveles de T4 libre de 3,2 ng/dl (0,8-2), con niveles normales de TSH. Estos resultados fueron confirmados, siendo los niveles de T3 de 351 ng/dl (80-160). El valor de la tiroglobulina, los anticuerpos anti-TPO, antitiroglobulina y antirreceptor de TSH fueron negativos (tabla 1). La ecografía cervical mostró una glándula tiroidea de tamaño y ecoestructura normales.

Los desarrollos físico y psicomotor del paciente han sido normales. No ha manifestado síntomas de hipertiroidismo ni bocio. Los niveles de hormonas tiroideas han persistido aumentados, y los de TSH, en rango normal (tabla 1). A los 5 años presentó un defecto de concentración en el colegio con retraso en la lectoescritura y un año después fue diagnosticado de TDAH, presentando buena respuesta al tratamiento con metilfenidato (5 mg cada 12 h). Su cociente intelectual es normal. La RM craneal no muestra alteraciones hipofisarias o hipotalámicas. En la revisión realizada a los 6 años y 3 meses, su talla es de 115,4 cm (-0,6 DE), peso 17,4 kg (-1,5 DE), IMC 13,1% (-1,5 DE), PC 49,5 cm (-2,0 DE), TA, FC y exploración general normales.

Antecedentes familiares: madre con bocio con nódulos tiroideos y niveles de T4 libre 1,6 ng/dl (0,6-1,4), T3 165 ng/dl y TSH 0,50 mUI/l (0,5-4,5), PC de -1,9 DE y antecedentes de mal rendimiento escolar. La abuela, 2 tías maternas y el hermano presentan niveles elevados de hormonas tiroideas. El padre no presenta patología tiroidea.

El estudio genético-molecular del gen del receptor beta de hormonas tiroideas (*THRβ*) en nuestro paciente confirma la presencia de una mutación heterocigota M442V en el exón 10 diagnóstica del RTH (fig. 1). Esta mutación, previamente descrita, se sabe que produce alteraciones en la funcionalidad del receptor.

El RTH es un síndrome hereditario caracterizado por la disminución de la respuesta de los órganos diana a las hormonas tiroideas. Fue identificado por primera vez en 1967² y es secundario a mutaciones en el gen *THRβ*. Sigue una herencia autosómica dominante con la excepción del caso original descrito por Refetoff^{3,4}.

La incidencia del RTH es baja: 1:40.000-50.000 nacidos vivos. La expresión es variable, estando los pacientes eutiroides o presentando síntomas que van desde el hipotiroidismo al hipertiroidismo según el grado de resistencia en los tejidos. El hallazgo clínico más frecuente es el bocio (65-95%). Se describe taquicardia en un 33-75%, trastornos del aprendizaje con retraso escolar, alteraciones del lenguaje y TDAH en un 40-60%, y a veces talla baja, retraso de dentición e hipoacusia¹. El síndrome está asociado con un riesgo aumentado de enfermedad tiroidea autoinmune⁵.

Se debe sospechar en pacientes que presentan niveles séricos elevados de T3 y T4 con valores de TSH normales o elevados. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético-molecular del *THRβ*^{3,4}, localizado en el cromosoma 3. En un 85% de los casos de RTH se demuestran mutaciones en el gen *THRβ* (descritas más de 100 diferentes). En el 15% de casos familiares restantes no se encuentran mutaciones y se piensa que la RTH es secundaria a mutaciones en los genes que codifican los cofactores que interactúan con el receptor^{6,7}.

Los pacientes con RTH y eutiroidismo compensado no precisan tratamiento^{3,4}. Aquellos con hipotiroidismo precisan tratamiento sustitutivo con levotiroxina, y los que presentan síntomas de hipertiroidismo, como taquicardia o temblor, responden a la administración de betabloqueantes. El TDAH debe tratarse con los fármacos disponibles para esta indicación, aunque se han comunicado casos aislados de tratamiento con liotironina (L-T3) en dosis suprafisiológicas para reducir la hiperactividad e impulsividad cuando la respuesta es insuficiente, o con el derivado acético de la T3 (TRIAC)^{8,9}.

En conclusión, el TDAH puede ser la principal manifestación clínica de un RTH. Aunque esta es una entidad poco frecuente, debemos sospecharla ante una elevación persis-

Tabla 1 Seguimiento de la función tiroidea en el paciente con síndrome de resistencia a hormonas tiroideas

	Dos años y 6 meses	Dos años y 8 meses	Tres años y 6 meses	Cuatro años y 7 meses	Seis años
T4 (ng/dl)	3,2 (VN 0,8-2)	3,4 (VN 0,8-2)	2,1 (VN 0,6-1,4)	2,0 (VN 0,6-1,4)	2,1 (VN 0,6-1,4)
T3 (ng/dl)		351 (VN 80-160)		229 (VN 80-160)	233 (VN 80-160)
TSH ((U/ml)	2,59 (VN 0,5-4,5)	3,0 (VN 0,5-4,5)	1,28 (VN 0,5-4,5)	1,59 (VN 0,5-4,5)	1,3 (VN 0,5-4,5)
TG (ng/ml)		78,1 (VN 0,1-35)			
Anti-TPO (UI/ml)		VN	VN	VN	VN
Anti-TG (UI/ml)		VN	VN	VN	VN
Antirreceptor de TSH (UI/l)		VN		VN	VN

Anti-TG: anticuerpos antitiroglobulina; Anti-TPO: anticuerpos antiperoxidasa; TG: tiroglobulina; VN: valores normales.