



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2017 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Триметиламинурия (синдром на рибената миризма) (обзор)

Нина Мусурлиева

Катедра по Социална медицина и обществено здраве, ФОЗ,
Медицински университет – Пловдив

Резюме

Синдромът на рибената миризма (известен също като триметиламинурия) е автозомно – рецесивно метаболитно разстройство, характеризиращо се с наличие на необичайно високо количество триметиламин, концентриран в телесните секрети – пот, урина, вагинални секрети, издишван въздух. Състоянието засяга едва 10-15% от популацията и се дължи на дефект в гена *FMO3*, който е отговорен за разграждането на триметиламина. Диагнозата се поставя след лабораторно изследване на 24 часова урина за нивата на триметиламина. Основен метод на лечение е подходящата хранителна диета, приема на антибиотици, хранителни добавки, използване на подходящи средства за хигиена.

Ключови думи: триметиламинурия, синдром на рибената миризма

Trimethylaminuria (fish odor syndrome) (review)

Nina Musurlieva

Department of Social Medicine and Public Health
Medical University of Plovdiv

Abstract

Trimethylaminuria, or fish odor syndrome is a rare metabolic disorder characterized by the presence of trimethylamine whose odor is described as resembling that of rotting fish—in the urine, sweat, and expired air. The cause of the syndrome is rooted in the dysfunctional metabolism of TMA. This condition affects 10-15% of population and the cause of the syndrome is rooted in the dysfunctional metabolism of trimethylamina. Measurement of urine for the ratio of trimethylamine to trimethylamine oxide is the standard screening test for diagnosis of the condition. The main method for treatment is the appropriate diet, the use of certain antibiotics, food supplements and appropriate soaps for hygiene.

Keywords: trimethylaminuria, fish odor syndrome

Кореспонденция:

Д-р Нина Мусурлиева, гм
e-mail: nina_mussurlieva@abv.bg

Correspondence:

Dr. Nina Mussurlieva, DD, PhD
e-mail: nina_mussurlieva@abv.bg

Въведение

Синдромът на рибената миризма (известен също като триметиламинурия) е автосомно – рецесивно метаболитно разстройство, характеризиращо се с наличие на необичайно високо количество триметиламин, концентриран в телесните секрети – пот, урина, вагинални секрети, издишван въздух [1-5]. Състоянието засяга едва 10-15% от популацията и се дължи на дефект в гена *FMO3*, който е отговорен за разграждането на триметиламина [6].

Цел на настоящата публикация е да се направи преглед на достъпната литература относно етиологията, диагностиката и лечението на заболяването.

Материал и методи

Осъществено е проучване на наличните източници в базата данни Pub Med. Използвани са ключови думи : Fish-odor syndrome, trimethylaminuria.

Дискусия

Исторически преглед

За пръв път синдромът на рибената миризма се споменава в написаната на санскрит Махабхарата (400 г.). Великият индийски епос, разказва за събития, настъпили около 1400-1000 г. пр. Хр. и описва млада жена, осъдена на самотен живот около фериботите, защото тялото ѝ миришело на „гниеща риба“. В тайландския фолклор също се открива разказ за синдрома – той е сред основните причини за самоубийства сред наложниците в периода на „Sukhothai“ в историята на „Thai“. Уилям Шекспир (1564-1616) дава описание на заболяването в своето произведение, наречено „Бурята“. Един век по-късно, Джон Арбътнот (1667-1735) пише в трактата си за храненето и храните, че: „Маслата, с които изобилстват различните риби често гранясват и вредят на стомаха, а изпярвайки се причиняват неприятна миризма, характерна за хората, живеещи в райони, в които се консумира изключително голямо количество риба“. Съществуват два доклада от 19 век, пресъздаващи госта от симптомите на синдрома. Единият, написан 1842 г., описва мъж на средна възраст, „поразен от сложно разстройство на функциите на храносмилателната система“ и „симптом, при който тялото излъчва зловонна миризма с цялата си повърхност, като тя е най-силна два часа след всяко хранене“. Вторият доклад, написан около 1858 г. съобщава за пациент с „рибен дъх и пот“, на който лекарят препоръчва „избягване на пикантни храни от диетата, включително и пържена риба“. И двата медицински документа значително точно изброяват някои от симптомите на заболяването [7]. Първото клинично описание на случай със синдром на рибената миризма е дело на Хумберт и неговите колеги през 1970

година [7]. Пациентът е 6-годишно момиче, което до тази си възраст е преболедувало от множество белодробни инфекции. Детето било клинично обременено от синдрома на Търнър, спленомегалия, лека анемия и неутропения, нарушена функция на тромбоцитите. Майката разказва, че детето периодично излъчва характерна „рибена миризма“.

Хумберт провежда множество изследвания за нивата на триметиламина (известно е, че той мирише на разлагаща се риба). Биохимичните тестове с определени дози триметиламин показват, че се касае за значително увеличено ниво на екскреция на свободния амин в урината на детето, което е и причината за неприятната миризма. Направената биопсия на черен гроб открива дефект в триметиламин N-оксидащата система. Благодарение на това се оформя първият доклад с данни от клиничните тестове за синдрома на рибената миризма. Той разкрива, че стойността на триметиламин при момиченцето е пет пъти по-висока от тази на здрави хора (оценени според данните на Хигинс от 1972 г.).

През следващите години се появяват редица спорадични съобщения за развитието на синдрома на рибената миризма при възрастни (според данни на Spellacy от 1979) и малки деца (според данни на Лиу от 1976). Тези ранни проучвания показват, че състоянието може да засегне всички възрасти – бебета, деца и възрастни.

Етиология

Синдромът на рибената миризма се дължи на дефект в гена *FMO3*, който е отговорен за продуцирането на ензима флавин монооксигеназа 3, превръщащ триметиламин в триметиламин N-оксид [6].

Клинична картина

Пациентите с триметиламинурия се оплакват от излъчването на неприятна, остра миризма на риба от тялото, която може да е постоянна или да се появява само в определени моменти (след консумация на определени храни). Обикновено заболяването се среща много по-често при жените, което се обяснява с нивата на хормоните естроген и прогестерон [8].

Диагноза

Диагнозата се поставя след лабораторно изследване на 24 часова урина за нивата на триметиламина. На пациентите предварително се назначава рег ос прием на холин. Тестът се провежда два пъти – без спазване на хранителна диета от страна на пациента и след провеждането ѝ [2].

Лечение

В литературата не се откриват данни за съществуването на системна оценка относно ефективността на различните методи на лечение на синдрома на рибената миризма. Много от цитираните проучвания включват само малки групи от пациенти. Основен метод на лечение

при леките до умерените форми се явява подходящата хранителна диета с ограничаване приема на карнитин и холин (яйца, соеви продукти, зеле, карфиол, грах, боб), лецитин (съдържащ се в добавките с рибено масло) и триметиламин N-оксид (ограничаване приема на морски продукти) [9].

Друг метод на лечение е предписването на ниски дози антибиотици (неомицин и метронидазол), за да се потисне дейността на чревната микрофлора и да се намали образуването на триметиламин. Препоръчва се и прием на рибофлавин (витамин B₂) 3-5 пъти на ден по 30 мг. за намаляване ензимната активност на FMO3, както и на различни пробиотици [10].

Нови подходи за лечение са:

- генна терапия, включваща подмяна на човешкия ген, отговорен за FMO3;
- използването на чревни абсорбенти, като активен въглен или йонообменни смоли;
- подмяна на чревната флора;
- намаляване бактериалните видове, отговорни за превръщането на прекурсорите на триметиламина;
- включване в чревната флора на микроорганизми с човешки FMO3, за да се окисляват триметиламините съединения до N-оксид, който е съединение без мирис;
- разработването на продукти за лична хигиена, ефективно неутрализиращи неприятната миризма на триметиламин [11].

Изводи

Триметиламинурията е генетично заболяване, което оказва влияние върху социалния живот на болните, водейки до изолация и депресия. Състоянието може да остане дълго време недиагностицирано, тъй като клиничната картина се свързва единствено с излъчването на неприятна миризма от тялото и никакви други оплаквания. Веднъж диагностицирано, симптомите му могат лесно да бъдат лекувани и качеството на живот на пациентите значително подобро.

Библиография

1. Mitchell SC. Trimethylaminuria (fish odor syndrome) and oral malodor. *Oral Dis* 2005; 11(1):10-3.
2. Messenger J, Clark S, Massick S et al. A review of trimethylaminuria (fish odor syndrome). *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6:45-8.
3. Mitchell SC, Smith RL. Trimethylaminuria (fish odor syndrome) genotype characterization among Portuguese patients. *Drug Metab Dispos* 2001; 29(4):517-21.
4. Christodoulou J. Trimethylaminuria an under-recognised and socially debilitating metabolic disorder. *J Pediatr Child Health* 2012; 48(3):153-5.
5. Cashman JR, Camp K, Fakharzaden 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. Yakugaku Z, Shimizu M. Individual differences of drug-metabolizing enzymes as determinants for the metabolic fate of chemicals—a study of trimethylamine and flavin-containing monooxygenase. *Curr Drug Metab* 2009;129(11):1351-6.
7. Mackay R, Mc Entery C. Trimethylaminuria : causes and diagnosis of a socially distressing condition. *Clin Biochem Rev* 2011; 32(1):33-43.
8. Shimizu M, Cashman JR. Transient trimethylaminuria related to menstruation. *Med Genet* 2007; 8:2.
9. Busby M, Fisher I, Da Costa K. Choline and betadine defined diets for use in clinical research and for the management of trimethylaminuria. *J Am Diet Assoc* 2004; 104:1836-45.
10. Treacy E, Johnson J, Pitt D. Trimethylaminuria (fish odor syndrome) : a new method of detection and response to treatment with metronidazole. *J of Inherited Metabolic Disease* 1995; 18(3): 306-312.
11. Chalmers R, Bain M et al. Diagnosis and management of trimethylaminuria (FMO3 deficiency) in children. *J of Inherited Metabolic Disease* 2006; 29:162-172.