



ORIGINAL

Estudio de serie de casos: Tratamiento con una dieta baja en histamina a dos pacientes con migraña y déficit de diamino oxidasa

Case series study: Low-histamine diet treatment to two patients with migraine and diamine oxidase deficiency

Adriana Duelo, RDN, MSc

Clinical Nutrition Service, AD Dietistas. C/ Escolles Pies, 49, 08017, Barcelona, Spain.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: aduelo@adrianaduelo.com (Adriana Duelo).

Recibido el 16 de marzo de 2019; aceptado el 18 de mayo de 2019.

Como citar este artículo:

Adriana Duelo. Estudio de serie de casos: Tratamiento con una dieta baja en histamina a dos pacientes con migraña y déficit de diamino oxidasa. JONNPR. 2019;4(7):680-7. DOI: 10.19230/jonnpr.3036

How to cite this paper:

Adriana Duelo. Case series study: Low-histamine diet treatment to two patients with migraine and diamine oxidase deficiency. JONNPR. 2019;4(7):680-7. DOI: 10.19230/jonnpr.3036



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Introducción y objetivos: El déficit de la enzima Diamino Oxidasa (DAO), principal enzima encargada del metabolismo de la histamina alimentaria, está sirviendo como nuevo diagnóstico para justificar la aparición de diferentes síntomas clínicos, como la migraña, la urticaria o algunos desordenes digestivos, entre otros. Todos ellos podrían relacionarse con la ingesta de alimentos ricos en histamina. El principal objetivo en ambos casos fue evaluar la eficacia de una dieta baja en histamina en dos pacientes con migraña y déficit de DAO.

Material y métodos: Los dos casos estudiados tratan del seguimiento de una mujer de 39 años y de una mujer de 49 años. Ambas diagnosticadas de migraña que no mejoraban siguiendo el tratamiento farmacológico habitual, prescrito por el médico. Por consiguiente, se les analizó la actividad DAO después de darse cuenta de que el déficit de DAO podría relacionarse con otros síntomas que presentaban.



Debido a los resultados obtenidos, fue necesario seguir un tratamiento dietético con una dieta baja en histamina, saludable y suplementada con enzima DAO exógena.

Resultados: Después de algunas semanas siguiendo el tratamiento, el primer caso empezó a notar mejoría de los síntomas neurológicos. Después de meses de seguimiento, no solamente ha mejorado la migraña y la cefalea, sino también los síntomas respiratorios, digestivos y fatiga. Por otro lado, en el segundo caso, parece haber una pequeña mejora, pero los episodios de migraña continúan casi igual que al inicio.

Conclusiones: Una dieta baja en histamina suplementada con enzima DAO debería considerarse como nuevo tratamiento en pacientes con migraña y déficit de DAO.

Palabras clave

Histamina; diamino oxidasa (DAO); migraña; dieta baja en histamina; intolerancia a la histamina

Abstract

Introduction & aims: Deficiency of Diamine Oxidase (DAO) enzyme, the main enzyme responsible for histamine-food metabolism, is being used as a new diagnosis to justify the appearance of different clinical symptoms, such as migraine, urticaria or some digestive disorders, among others. All of them could be related to the intake of histamine-rich food. The aim in both cases was to assess the efficacy of a low-histamine diet in two patients with migraine and DAO deficiency.

Material and methods: The two case study involves the follow-up of a 39-year-old woman and a 49-year-old woman. Both of them diagnosed with migraine that did not improve following the usual medical treatment prescribed by the doctor. Therefore, DAO activity was analysed after realizing that DAO deficiency could be related to other symptoms that they presented. Due to the results obtained, it was necessary to follow a dietary treatment with a low-histamine healthy diet and exogenous DAO enzyme supplementation.

Results: After some weeks following the dietary treatment, the first case began to notice improvement in neurological symptoms. After months of follow-up she has improved not only the migraine and headache, but also respiratory, digestive and fatigue symptoms. On the other hand, in the second case, it seems to be a little improvement but migraine episodes continue almost as in the beginning.

Conclusions: A low-histamine diet supplemented with exogenous DAO enzyme should be considerate as a new management in patients with migraine and DAO deficiency.

Keywords

Histamine; diamine oxidase (DAO); migraine; low-histamine diet; histamine intolerance



Introducción

La histamina es una amina biógena con diversas funciones en el organismo, pero también se localiza en multitud de alimentos en una medida u otra^(1,2). La histamina alimentaria es metabolizada en el intestino delgado, principalmente por la enzima diamino oxidasa (DAO)⁽²⁾.

La actividad de la enzima DAO depende de varios factores, por un lado puede existir una predisposición genética a desarrollar déficit de actividad DAO por un seguido de variantes alélicas de su propio gen⁽³⁾, pero también existe la posibilidad de generar déficit funcional debido a un origen adquirido por el consumo de bebidas alcohólicas, la ingesta de ciertos fármacos, intervenciones quirúrgicas (resección intestino delgado), la fase folicular del ciclo menstrual o enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa^(2,4,5).

El déficit de DAO, principal enzima encargada del metabolismo de la histamina alimentaria, genera una desproporción entre la histamina ingerida y la metabolizada. Esta desproporción facilita el aumento de histamina en plasma⁽⁶⁾ y la activación de receptores histamínicos (H₁, H₂, H₃ y/o H₄)^(2,6) dando lugar a la aparición de diferentes síntomas. Éstos pueden aparecer después de la ingesta de alimentos muy ricos en histamina o incluso tras pequeñas cantidades de histamina bien toleradas por personas sanas⁽²⁾. Los síntomas más destacados son migraña, dolor de cabeza, urticaria y trastornos digestivos como flatulencias, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos y dolor abdominal, entre otros^(2,7-14).

Recientemente Izquierdo y Comas vieron que pacientes con migraña tenían una prevalencia superior a la población sana a padecer déficit de DAO (87%)⁽⁷⁾, como apuntaban Steinbrecher⁽⁸⁾ y Zaeem⁽⁹⁾ con el dolor de cabeza. El tratamiento más usado y recomendado para tratar tanto la migraña como otros síntomas derivados de un déficit de DAO es una dieta baja en histamina y/o la suplementación exógena de enzima DAO^(11,15-20).

Objetivos

El principal objetivo de los dos casos que se exponen fue evaluar la eficacia de una dieta baja en histamina y el uso de la enzima DAO exógena como *alimento para usos médicos especiales* en el tratamiento de la migraña en dos pacientes diagnosticadas de déficit de DAO. Se evaluó la frecuencia, duración e intensidad de la migraña antes y después de haber seguido el tratamiento dietético. Asimismo, también se ha querido comprobar si los cambios de hábitos alimentarios en los dos casos provocaba una reducción del consumo de medicación.



Material y Métodos

El seguimiento de los casos se hizo en la consulta de nutrición *AD Dietistas* (Barcelona, España). Fueron dos mujeres de 39 y 49 años diagnosticadas de migraña por sus respectivos neurólogos y de déficit de DAO, mediante una analítica de sangre para determinar la actividad DAO. Un valor por debajo de 80 HDU/ml (Unidades Degradantes de Histamina) se considera actividad reducida de DAO⁽²¹⁾.

Los datos de los pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado específico del centro *AD Dietistas*. Asimismo, se han seguido los protocolos establecidos para acceder a los datos de las historias clínicas a fin de poder realizar esta serie de casos con la finalidad de investigar y divulgar para la comunidad científica.

En ambos casos se aplicó un tratamiento basado en una dieta baja en histamina (Tabla 1) y suplementada con DAO exógena (Daofood® o Migrasin®) 20 minutos antes de las 3 comidas principales del día. Ambos productos contienen 4,2mg de extracto de proteína de riñón de cerdo con un 7% de enzima DAO y el segundo contiene, además, 1,7mg de vitamina B₆, 0,4mg de Folato y 0,001mg de vitamina B₁₂ por comprimido.

Tabla 1. Alimentos histamínicos excluidos de la dieta

Grupo de alimentos	Alimentos histamínicos
Lácteos	Leche, yogur, quesos curados
Pescado/Carne/Huevo/ Marisco	Pescado azul, embutidos, clara de huevo, marisco
Frutas	Naranja, mandarina, kiwi, piña, fresas, plátano, aguacate, papaya
Verduras	Espinacas, berenjena, tomate
Bebidas alcohólicas	Todas (vino, cerveza, cava, destilados, licores, etc)
Otros	Frutos secos, chocolate, vinagre, salsa de soja

La dieta baja en histamina consistió en la reducción de aquellos alimentos más histamínicos, ricos en otras aminas que favorecen la acumulación de la histamina, alimentos bloqueadores de la enzima DAO y alimentos descritos como liberadores de histamina endógena^(1,22,23).



Resultados

La mujer de 39 años presentaba una actividad DAO de 60,7 HDU/ml y la mujer de 49 años 60,4 HDU/ml. Las diferencias principales entre los dos casos son: tiempo de seguimiento, medicación basal, número de episodios, duración e intensidad de la migraña basal, otros síntomas extra-neurológicos y su estado emocional. En el primer caso el seguimiento fue de 4 meses. La medicación basal era Omeprazol (por gastritis crónica), antihistamínico nasal (rinitis no alérgica) y Zolmitriptán (migraña). Tenía dos crisis de migraña al mes, con una duración de 24h y una intensidad de 6 (escala del 0 al 10). Sus otros síntomas descritos y relacionados con un exceso de histamina fueron: cefalea diaria, fatiga, rinitis no alérgica, trastornos digestivos (distensión abdominal, gases, estreñimiento y reflujo gastroesofágico), dolores musculares y dolores cervicales. Se descartó celiaquía mediante una biopsia duodenal. En el segundo caso el seguimiento fue de 14 meses. La medicación basal era superior que en el primer caso: Venlafaxina (antidepresivo), Amitriptilina (antidepresivo), Trazodona (antidepresivo) y Clonazepam (ansiolítico). Tenía 8 crisis de migraña al mes, con una duración de 72h y una intensidad de 10 (escala del 0 al 10). Sus otros síntomas descritos fueron: náuseas, hipotensión, dolores articulares y musculares e insomnio. Cabe señalar que el estado emocional de esta paciente era más complejo. En ambos casos se ha seguido de forma correcta la pauta nutricional mediante un menú semanal personalizado y la suplementación con enzima DAO exógena.

En el primer caso, se empieza a observar una mejora significativa a las cuatro semanas de empezar el tratamiento. Tanto en la reducción del número de crisis, como en la duración y la intensidad. Pero también en la mejora de los otros síntomas, sobretodo digestivos. A los dos meses no presentó ninguna crisis de migraña, tampoco a los tres ni a los cuatro. La cefalea diaria se redujo a una semanal que calmaba con un comprimido de Paracetamol.

En el segundo caso, no se empezó a observar una mejora hasta los 6 meses, coincidiendo con la derivación al servicio de psicología del centro, con una reducción del número de crisis, de la duración y la intensidad. La paciente estuvo 2 semanas sin episodios de migraña, aunque luego reaparecieron. A los 8 meses estuvo 40 días seguidos sin ningún episodio, pero a partir de los 10 meses de seguimiento volvió a tener migraña con el mismo número de episodios. Aun así refirió una intensidad más leve y menos duradera.



Discusión

El tratamiento dietético es una nueva herramienta para tratar los síntomas derivados de la acumulación de histamina por un déficit de DAO. La mayoría de estudios con intervención dietética han mostrado resultados positivos de forma significativa en síntomas como la migraña, dolor de cabeza, trastornos digestivos o urticaria^(11,14-20), pero en este estudio de serie de casos se ha querido comparar una evolución favorable con una no favorable.

Los casos no favorables no siempre se cuentan, pero existen. Las diferencias entre ambos casos enseñan como un mismo tratamiento dietético específico puede afectar de modo distinto la evolución de un paciente con migraña y déficit de DAO. Dichas diferencias podrían ser justificadas por factores externos al compromiso de seguir el tratamiento dietético. Tanto la medicación como el estrés pueden ser factores desencadenantes de una liberación endógena de histamina^(2,24).

Conclusiones

Debería evaluarse la actividad DAO de todos los pacientes con un diagnóstico de migraña, sobre todo de aquellos que además presenten otros síntomas extra-neurológicos, como síntomas digestivos y/o de carácter alérgico (prurito y/o rinitis). Es habitual encontrar más de dos o tres síntomas en un mismo individuo con déficit de DAO.

Una dieta baja en histamina y suplementada con enzima DAO puede ser un tratamiento útil en pacientes diagnosticados de déficit de DAO siempre que no estén poli-medicados ni lleven una carga de estrés/ansiedad elevada. En caso de detectar un estado emocional alterado, sería recomendable hacer el seguimiento dietético-nutricional en paralelo con uno psicológico.

Referencias

1. San Mauro Martin I, Brachero S, Garicano Vilar E. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016. doi:10.1016/j.aller.2016.04.015
2. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1185-1196. doi:10.1093/ajcn/85.5.1185



3. García-Martín E, Martínez C, Serrador M, et al. Diamine oxidase rs10156191 and rs2052129 variants are associated with the risk for migraine. *Headache*. 2015;55(2):276-286. doi:10.1111/head.12493
4. Hamada Y, Toda A, Satake K, et al. Effect of the menstrual cycle on serum diamine oxidase levels in healthy women. *Clin Biochem*. 2012;46(1-2):99-102. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.10.013
5. Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, Chiba T. Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease: Importance of evaluation of small intestinal permeability. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(2):23-25. doi:10.1002/ibd.21588
6. Jones BL, Kearns GL. Histamine: New thoughts about a familiar mediator. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(2):189-197. doi:10.1038/clpt.2010.256
7. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, et al. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *J Physiol Biochem*. 2017. doi:10.1007/s13105-017-0571-3
8. Steinbrecher I JR. Histamin und Kopfschmerz. *Allergologie*. 2005;3:84–91.
9. Zaeem Z, Zhou L, Dilli E. Headaches: a Review of the Role of Dietary Factors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(11). doi:10.1007/s11910-016-0702-1
10. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, et al. A Popular myth – low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria – fact or fiction? *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(4):650-655. doi:10.1111/jdv.13966
11. Rosell-Camps A, Zibetti S, Pérez-Esteban G, Vila-Vidal M, Ferrés-Ramis L, García-Teresa-García E. Histamine intolerance as a cause of chronic digestive complaints in pediatric patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(4):201-207.
12. Hoffmann KM, Gruber E, Deutschmann A, Jahnle J, Hauer AC. Histamine intolerance in children with chronic abdominal pain. *Arch Dis Child*. 2013;98(10):832-833. doi:10.1136/archdischild-2013-305024
13. Segurola Gurrutxaga H, Cárdenas Lagranja G, Tormo Carnicé R, et al. Dietary treatment and blood diaminoxidase (DAO) values in Cyclic Vomiting Syndrome (CVS). *Clin Nutr*. 2013;32:S145. doi:10.1016/S0261-5614(13)60372-6
14. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, Holasek SJ, Mangge H. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. 2019:1-7. doi:10.5217/ir.2018.00152
15. Wantke F, Götz M, Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp*



- Allergy*. 1993;23(12):982-985.
16. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, et al. Diamine oxidase (DAO) supplement reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: A randomized double-blind trial. *Clin Nutr*. 2018.
doi:10.1016/j.clnu.2018.01.013
 17. Duelo A, Berbel M, Mantecon-Laviguerie H, et al. Low-histamine diet supplemented with exogenous diamine Oxidase enzyme is useful for treating migraine in patients with DAO deficiency. *Ann Nutr Metab*. 2018;73(2):1-93. doi:10.1159/000490752
 18. Hee son J, Young Chung B, One Kim H, Wook Park C. A Histamine-free diet is helpful for treatment of adult patients with chronic spontaneous urticaria. *Ann Dermatol*. 2018;30(2):164-173. doi:10.5021/ad.2018.30.2.164
 19. Siebenhaar F, Melde A, Magerl M, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30(10):1774-1777. doi:10.1111/jdv.13778
 20. Lackner S, Malcher V, Enko D, Mangge H, Holasek SJ, Schnedl WJ. Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(1):102-104. doi:10.1038/s41430-018-0260-5
 21. Adamič K, Šilar M, Korošec P, Rijavec M, Košnik M, Mušič E. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance Bestimmung der Aktivität von Diaminoxidase in Serum als Diagnostiktest auf Histaminintoleranz. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125(9-10):239-243. doi:10.1007/s00508-013-0354-y
 22. Steinhoff M, Griffiths C, Church M LT. Histamine. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. In: *Rook's Textbook of Dermatology*. Oxford, United Kingdom: Blackwell Science; 2004:50-2.
 23. Latorre-Moratalla ML, Comas-Basté O, Bover-Cid S, Vidal-Carou MC. Tyramine and histamine risk assessment related to consumption of dry fermented sausages by the Spanish population. *Food Chem Toxicol*. 2017;99:78-85. doi:10.1016/j.fct.2016.11.011
 24. Kokavec A. Migraine: A disorder of metabolism? *Med Hypotheses*. 2016;97:117-130. doi:10.1016/J.MEHY.2016.10.029