

Migraña y déficit de diamino oxidasa

Susana Vila,¹ José Milei²

¹ Médica Especialista Universitaria en Nutrición, Universidad de Buenos Aires (UBA).

² Profesor Emérito Medicina, UBA.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La histamina se ha relacionado con la patogenia de la migraña. Se ha sugerido, con evidencia, que los genotipos DAO (diaminoxidasas) y las variantes alélicas se asocian con el riesgo de sufrir esta patología. La PCR de alto rendimiento facilita la detección semiautomatizada de un gran número de pacientes. A pesar de la etiología multifactorial de la migraña, estos resultados sugirieron que el déficit enzimático está relacionado con la aparición de la enfermedad. Normalmente, la histamina que ingresa con los alimentos, se metaboliza rápidamente por la DAO, mientras que las personas con baja actividad de esta oxidasa corren el riesgo de sufrir efectos tóxicos por histamina. El gen que codifica para la proteína DAO/ABP1 es el gen AOC1, para el que se han descrito variantes, algunas de ellas asociadas a niveles reducidos de actividad DAO. El diagnóstico/tratamiento consiste en 3 etapas: 1) disminución/supresión de la ingesta de alimentos con alto contenido en histamina; 2) estudio genético molecular de déficit de diamino-oxidasa (DAO/ABP1) en saliva y 3) tratamiento específico con complementación exógena de enzima DAO.

Palabras claves. DAO, diaminoxidasa, migraña, histamina, gen AOC1.

Migraine and Diamine Oxidase Deficiency

Summary

Histamine has been linked to the pathogenesis of migraine. It has been suggested, with evidence, that DAO (diamine oxidase) genotypes and allelic variants are associated with the risk of suffering from this pathology. High-throughput PCR facilitates semi-automated screening of large numbers of patients. Despite the multifactorial etiology of migraine, these results strongly suggest that this enzyme deficiency is related to the onset of the disease. Normally, the histamine that enters with food is rapidly metabolized by DAO, while people with low activity of this oxidase are at risk of suffering the toxic effects of histamine. The gene that codes for the DAO/ABP1 protein is the AOC1 gene, for which variants have been described, some of them associated with reduced levels of DAO activity. The diagnosis/treatment of this pathology consists of 3 stages: 1) reduction/suppression of the intake of foods with a high content of histamine; 2) molecular genetic study of diamine oxidase deficiency (DAO/ABP1) in saliva and 3) specific treatment with exogenous DAO enzyme supplementation.

Keywords. DAO, diamine oxidase, migraine, histamine, AOC1 gene.

Introducción

Existe evidencia de que el metabolismo alterado de la histamina contribuye a la patogénesis de enfermedades intestinales inflamatorias y neoplasias.^{1,2} Sin embargo, el diagnóstico de rutina de esas alteraciones es difícil porque la medición de las actividades de las enzimas involucradas requiere biopsias de tejido, que son invasivas.³

La histamina se ha relacionado además con la patogenia de la migraña. Se ha sugerido, con evidencia, que los genotipos DAO (diaminoxidasas) y las variantes alélicas se asocian con el riesgo de migraña en personas de raza blanca española,

Correspondencia. CARDIONUTRIMET
Avda. Córdoba 2216 - piso 11 "A"
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
<https://www.cardionutrimet.com>
Correo electrónico: drjosemilei@cardiopsis.com.ar

especialmente en mujeres.⁴ Tal es su importancia, que la Sociedad Internacional de Cefaleas, en el año 2018,⁵ incorporó el concepto en la clasificación de las cefaleas.

Esto llevó al análisis de polimorfismos genéticos de enzimas implicadas en el metabolismo de la histamina,⁶ a estudiar procedimientos de diagnóstico alternativos más simples, y a la búsqueda de posibles polimorfismos genéticos asociados a enfermedades de las enzimas que catalizan la síntesis y degradación de histamina.³ En ese sentido, la PCR de alto rendimiento facilita la detección semiautomatizada de un gran número de pacientes. Para el gen DAO, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en distribuciones de alelos, en comparación con el grupo de control, para los pacientes con alergia alimentaria por el polimorfismo T5052C y para los pacientes con esprúe por el polimorfismo C2970G.⁶

Tiene gran importancia el hecho de que la histamina se ha relacionado con la patogenia de la migraña. García-Martin y col.⁴ demostraron la posible asociación entre polimorfismos funcionales de un solo nucleótido (SNP) en el gen de la diamino oxidasa (DAO; cromosoma 7q36.1, implicado en el metabolismo de la histamina) y el riesgo de migraña. Los autores concluyeron que sus hallazgos deben enmarcarse como generadores de hipótesis, sugiriendo que los genotipos DAO y las variantes alélicas se asocian con el riesgo de migraña en personas de raza blanca española, especialmente en mujeres.⁴ Por lo tanto, a pesar de la etiología multifactorial de la migraña, los resultados indicarían que el déficit enzimático está relacionado con la aparición de la enfermedad.

Estos trabajos llevaron a abrir un amplio campo de investigación relacionada con la histamina. Así, el polimorfismo DAO rs10156191 que causa un metabolismo alterado de la histamina circulante está asociado con la respuesta clínica de hipersensibilidad cruzada a los AINEs, y podría usarse como un biomarcador.⁷

Histamina, déficit de DAO y Migraña

Como se dijo, la intolerancia a la histamina es el resultado de un desequilibrio entre la histamina acumulada y la incapacidad de degradación de la misma.⁸ La histamina es una amina biogénica que se encuentra en diversos grados en muchos alimentos.⁹

Normalmente, la histamina que ingresa con los alimentos se metaboliza rápidamente mediante la DAO, mientras que las personas con baja actividad de esta oxidasa corren el riesgo de sufrir los efectos tóxicos por histamina.⁸ La diamino oxidasa DAO es la principal enzima para el metabolismo de la histamina ingerida y es la responsable de eliminar la histamina extracelular. En cambio, la histamina N-metiltransferasa, la otra enzima importante que inactiva la histamina, es una proteína citosólica

que puede convertir la histamina solo en el espacio intracelular de las células. Como consecuencia, la degradación alterada por una actividad DAO reducida y el exceso de histamina resultante puede causar numerosos síntomas que imitan una reacción alérgica.⁸⁻⁹

Entre los variados síntomas asociados con la intolerancia a la histamina, el dolor de cabeza es una de las consecuencias más reconocidas e incapacitantes.⁹

La ingestión de alimentos ricos en histamina, alcohol o fármacos que liberan histamina o bloquean la DAO puede provocar síntomas gastrointestinales, dolor de cabeza, despenos diarreicos, inflamación nasal y conjuntival, asma, arritmias, hipotensión, prurito y otras patologías en portadores de intolerancia a la histamina, como enrojecimiento, sibilancias de tipo asmático y, con menor frecuencia, síntomas cardiovasculares.

Los síntomas pueden reducirse con una dieta libre de histamina o mediante el tratamiento con fármacos antihistamínicos. Sin embargo, debido a la naturaleza multifacética de los síntomas, la existencia de la intolerancia a la histamina se ha subestimado. Se recomienda tenerla en cuenta como diagnóstico diferencial de los síntomas previamente enumerados.

Tratamiento del déficit de DAO

El gen que codifica para la proteína DAO/ABP1 es el gen AOC1, para el que se han descrito variantes, algunas de ellas asociadas a niveles reducidos de actividad DAO.

El diagnóstico/tratamiento de esta condición tiene 3 etapas: 1) disminución/supresión de la ingesta de alimentos con alto contenido en histamina; 2) estudio genético molecular de déficit de diamino-oxidasa (DAO/ABP1) en saliva y 3) tratamiento específico con complementación exógena de enzima DAO.

En nuestra experiencia y de la mayoría de los autores, el primer punto se inicia al utilizar alimentos frescos (sin periodos prolongados de refrigeración) y no consumir alimentos congelados. Se deben hervir las verduras desechando el agua,¹⁰ lo que reduce su contenido en histamina.

En cuanto al tipo de alimentos, se deben evitar los vegetales como espinaca, berenjena, tomate, chucrut, pimientos verdes, maíz dulce, brotes de soja y hongos.

En lo que respecta a las frutas evitar naranja, pomelo, limón, mandarina, kiwi, frutilla, ananá, banana, ciruela, pera y sus correspondientes jugos. También frutos secos y semillas como nueces, pistacho, semillas de girasol y almendras; así como las legumbres tipo garbanzos, soja, y porotos y el regaliz y los cereales, especialmente trigo, centeno y avena.

En cuanto a pescado, deben evitarse los azules y los crustáceos (gambas, langosta, langostinos), así como sus conservas.

Es muy importante el control de la ingesta de lácteos: quesos de vaca, leche, yogur, helados, leche y yogur de soja. También se deben incluir otras proteínas animales: carne de cerdo, clara de huevo y embutidos. En cuanto a las bebidas alcohólicas se incluyen los vinos tinto y blanco, cerveza y champán. El chocolate de cualquier tipo y sus derivados también deben evitarse.

Asimismo, se debe eliminar o reducir el consumo de medicamentos que inhiban la actividad de la enzima DAO y por lo tanto la metabolización de histamina. También se debe controlar la ingesta de medicamentos que provocan una liberación endógena de histamina. En ese sentido, la opinión del médico tratante es fundamental.

Si el estudio genético molecular de déficit de diamino-oxidasa (DAO/ABP1) en saliva tiene un resultado positivo, además de la dieta se deberán restablecer los niveles de actividad de esta enzima mediante complementación exógena de enzima DAO, suplementación DAO. Estos suplementos DAO para la migraña están a la venta en farmacias online. En nuestro país se pueden importar con autorización de la ANMAT.

Bibliografía

1. Raithel M, Matek M, Baenkler HW, Jorde W, Hahn EG. Mucosal histamine content and histamine secretion in Crohn's disease, ulcerative colitis and allergic enteropathy. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 108: 127-33.
2. Schmidt WU, Sattler J, Hesterberg R, Röher HD, Zoedler T, Sitter H *et al.* Human intestinal diamine oxidase (DAO) activity in Crohn's disease: A new marker for disease? *Agents Actions* 1990; 30: 267-70. [3].
3. Maslinski C, Fogel WA. Catabolism of histamine. In: Uvnäs B, ed. *Handbook of Experimental Pharmacology. Histamine and histamine antagonists*. Vol. 97. Berlin, Heidelberg: Springer, 1991: 165-189.
4. García-Martín E, Martínez C, Mercedes Serrador M, Alonso-Navarro H, Ayuso P, Nava cerrada F, Agúndez JA, Giménez-Jiménez FJ. Diamine Oxidase rs10156191 and rs2052129 Variants Are Associated With the Risk for Migraine. *Headache*, 2015.
5. Comité de clasificación de la cefalea de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS) III edición de la Clasificación internacional de las cefaleas. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
6. Analysis of genetic polymorphisms of enzymes involved in histamine metabolism J. Petersen1, A. Drasche 1, M. Raithel 2 and H.G. Schwelberger 1 *Inflamm. res.* 52, Supplement 1 (2003) S69-S70.
7. Agundez JAG, Ayuso P, Cornejo-García JA, Blanca M, Torres MJ, *et al.* (2012) The Diamine Oxidase Gene Is Associated with Hypersensitivity Response to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *PLoS ONE* 7 (11): e47571.
8. Histamine and histamine intolerance13 Laura Maintz and Natalija Novak *Am J Clin Nutr* 2007;85:1185-96.
9. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Vidal-Carou MC, Soler-Singla L. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 74;93-99,2018.
10. Duelo A, Berbel M, Mantecon-Laviguerie H, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Veciana-Nogués MT, *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 Supl 2: 1-93.