

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Doctor:	Nombre: XXXXXX
Origen: BIOSALUD DAY HOSPITAL, S.L. (9026)	Petición: T3026637
Cargo: BIOSALUD DAY HOSPITAL, S.L. (9026)	Nº Referencia
Sexo: HOMBRE F. nac: 16/05/1975	Fecha recepción: 09/10/2023
Tipo de muestra: Suero	Fecha validación: 17/10/2023
	Fecha informe: 18/10/2023

RESULTADO. ANÁLISIS DE ACTIVIDAD DE LA ENZIMA DIAMINO OXIDASA (DAO)

ACTIVIDAD DAO

27,4▲ Unidades
U/mL

< 3,7 U/mL > 12,5 U/mL

DEGRADACIÓN HISTAMINA

148▲ HDU

< 40 HDU > 80 HDU

Interpretación del resultado:

- < 3,74 U/mL (< 40 HDU): Baja capacidad de degradación de histamina
- 3,74 - 12,54 U/mL (40-80 HDU): Moderada capacidad de degradación de histamina
- > 12,54 U/mL (> 80 HDU): Alta capacidad de degradación de histamina

HDU: Unidades degradantes de histamina.

Una moderada o baja capacidad de degradación de histamina se asocia con una mayor incidencia de intolerancia a la histamina.

RESULTADOS. ANÁLISIS GENÉTICO DE LA ENZIMA DAO

GEN	VARIANTE GENÉTICA (dbSNP)	VARIANTE ADN/ PROTEÍNA	GENOTIPO	VALORACIÓN
AOC1	rs2052129	c.-691G>T / Promotor	GT	Alelo mutado

Se ha descrito que los portadores de esta variante presentan una disminución de la actividad enzimática de la enzima DAO con un OR 1,82 (1,27 - 2,60).

AOC1	rs10156191	c.47C>T / p.Thr16Met	CT	Alelo mutado
------	------------	----------------------	----	---------------------

Se ha descrito que los portadores de esta variante presentan una disminución de la actividad enzimática de la enzima DAO con un OR 1,88 (1,33-2,64). Además, su efecto sobre la actividad enzimática es mayor en comparación a las otras variantes analizadas.

Asimismo, se ha observado que los individuos portadores de esta alteración genética tienen una mayor predisposición a presentar migrañas e hipersensibilidad a AINEs (fármacos antiinflamatorios no esteroideos, como la aspirina o el ibuprofeno), con un OR de 1,68 y de 1,81 (1,02 - 3,21), respectivamente.

AOC1	rs1049742	c.995C>T / p.Ser332Phe	CC	Wild type o alelo natural/ salvaje
------	-----------	------------------------	----	---

El resultado de la variante analizada corresponde al genotipo esperado en la población, el cual no modifica el metabolismo de la enzima DAO.

AOC1	rs1049793	c.1990C>G / p.His664Asp	CC	Wild type o alelo natural/ salvaje
------	-----------	-------------------------	----	---

La prueba ha identificado la presencia de la variante alélica favorable en la población, la cual no modifica el metabolismo de la enzima DAO.

* Odds ratio (OR): Se define como la posibilidad de que una condición de salud o enfermedad se presente en un grupo de la población frente al riesgo que ocurra en otro.

RESULTADOS. INTERPRETACIÓN GENERAL

RESULTADO ACTIVIDAD ENZIMÁTICA	RESULTADO GENÉTICO *
Alta	Alterado

Aunque el análisis de la actividad enzimática de la DAO indique una alta capacidad de degradación de histamina, el estudio de las variantes genéticas muestra resultados compatibles con una predisposición a la reducción de la actividad de la DAO. La contribución de cada variante a la disminución de dicha actividad debe considerarse de manera individual, es decir, no necesariamente es sumatoria de cada una.

Se sugiere que su médico o nutricionista tenga en consideración estos resultados para el manejo preventivo.

* La disminución de la actividad de la DAO no necesariamente resulta del sumatorio del efecto de cada polimorfismo analizado. Por ello, la contribución de cada variante debe considerarse de manera individual.

INFORMACIÓN GENERAL

La histamina es un compuesto químico producido por la descomposición de un aminoácido llamado histidina. La producen tanto las células del cuerpo humano como algunas especies bacterianas y es de gran importancia para la regulación inmunitaria, la función intestinal y el sistema nervioso.

La diamino oxidasa (DAO) es una enzima clave para la degradación de la histamina procedente de los alimentos. Se halla distribuida en diversos tejidos (mucosa intestinal, riñones, placenta...), siendo el intestino delgado y el colon ascendente los lugares donde se concentra de forma mayoritaria.

En condiciones normales, la histamina ingerida o endógena es principalmente metabolizada por la enzima DAO presente en el epitelio intestinal y, de esta manera, se regula y minimiza el paso de la histamina a la circulación sistémica. Sin embargo, determinadas personas presentan una actividad reducida de esta enzima (déficit de DAO), lo que se traduce en una histaminosis alimentaria no alérgica o intolerancia a la histamina como resultado del desequilibrio entre su ingesta y la capacidad del organismo para degradarla. En consecuencia, estas personas pueden presentar un mayor riesgo de toxicidad histamínica puesto que, según indican diversos estudios, una disminución de la degradación de la histamina ligada a una menor actividad de la DAO puede inducir un aumento de sus niveles en sangre y su posterior acumulación en los tejidos y órganos, favoreciendo así la aparición de efectos adversos. Según diferentes estudios, la prevalencia del déficit de DAO en pacientes con síntomas compatibles con intolerancia a la histamina podría oscilar entre un 70-85 %.

Las manifestaciones clínicas asociadas al déficit de actividad de la DAO engloban un gran número de síntomas intestinales y extraintestinales comunes a varias patologías crónicas de gran prevalencia en la población, entre ellas, el síndrome del intestino irritable. La heterogeneidad de estos síntomas se debe fundamentalmente a la amplia distribución de receptores de histamina en diferentes órganos y tejidos del cuerpo. Cabe indicar que, si bien las personas con déficit de DAO no muestran necesariamente todos los síntomas descritos, la mayoría suelen presentar dos o más, siendo especialmente prevalentes el dolor de cabeza, dolor abdominal, flatulencia, diarrea o estreñimiento, rinitis y/o urticaria. Además, a diferencia de lo que sucede en la conocida intoxicación por histamina asociada al consumo de productos mal conservados, la sintomatología clínica por déficit de DAO no está ligada al consumo de un alimento concreto, sino que puede asociarse a un elevado aporte de histamina en la dieta proveniente de una amplia gama de alimentos con contenidos variables. A su vez, la aparición de los síntomas no suele ser inmediata.

El microbioma, sobre todo las bacterias intestinales, juega también un papel importante en la producción y metabolismo de la histamina. De hecho, la histamina que se acumula en los alimentos deriva principalmente de las bacterias que contienen, las cuales generan histamina y otras aminas para mantener un pH citoplasmático neutro, permitiéndoles sobrevivir en condiciones ácidas. Por este motivo, los productos fermentados y curados son los que mayor cantidad de histamina poseen. Una disbiosis intestinal puede contribuir a empeorar los efectos de un déficit de DAO si se eleva la cantidad de histamina producida por las bacterias intestinales. De hecho, en personas con histaminosis alimentaria o con asma se suele encontrar un microbioma intestinal alterado, con menos diversidad microbiana, bifidobacterias disminuidas y sobreabundancia de bacterias proteolíticas, grandes productoras de histamina y otras aminas biógenas.

Además, algunas personas con alergias alimentarias y síndrome del intestino irritable parecen tener un mayor número de receptores específicos de histamina, lo que las hace más sensibles a este compuesto en el intestino.

¿POR QUÉ DETERMINAR LA ACTIVIDAD DE LA ENZIMA DAO?

La inespecificidad y variabilidad de los síntomas contribuyen a la dificultad actual para establecer un diagnóstico clínico y tratamiento del déficit de DAO.

La actividad de la enzima DAO no siempre se correlaciona con sus niveles de concentración plasmática, ya que se pueden llegar a detectar situaciones de déficit de DAO aun presentando concentraciones plasmáticas normales de la enzima. En cambio, se ha comprobado que la evaluación de la actividad enzimática de la DAO tiene una mejor correlación con la aparición de sintomatología.

En este sentido, la identificación de una actividad reducida de la DAO puede contribuir al tratamiento preventivo eficaz de la intolerancia a la histamina, mejorando la calidad de vida del paciente, evitando dietas ricas en aminas biógenas y otros factores que reducen la actividad de esta enzima, y/o mediante suplementación de DAO y micronutrientes relacionados.

¿POR QUÉ HACER UN ANÁLISIS GENÉTICO DE LA ENZIMA DAO?

Existen diferentes factores que pueden inducir una disminución de la actividad de la DAO, siendo el origen genético el principal de todos ellos.

Hoy en día están descritos más de 50 variantes genéticas de tipo SNP (Single Nucleotide Polymorphism) en el gen humano que codifica la enzima DAO/ABP1 (gen AOC1), algunas de las cuales implican la producción de una proteína con actividad alterada.

Específicamente, de todos los polimorfismos detectados, se han identificado 4 variantes que producen una baja actividad enzimática en la metabolización de la histamina y/o una expresión reducida de la DAO (estudiados principalmente en población caucásica). Las personas portadoras de estas variantes genéticas presentan una menor actividad de la DAO con respecto a los no portadores. Concretamente, se ha descrito que estos polimorfismos están presentes en más de un 10 % de la población mundial, con una mayor prevalencia en las mujeres (ver Tabla 1).

GEN	VARIANTE ADN	VARIANTE PROTEÍNA	dbSNP
AOC1	c.47C>T	p.Thr16Met	rs10156191
	c.995C>T	p.Ser332Phe	rs1049742
	c.1990C>G	p.His664Asp	rs1049793
	c.-691G>T	Variante en promotor	rs2052129

Tabla 1. Polimorfismos genéticos asociados con una reducción de la actividad enzimática y/o expresión de la DAO.

Por otra parte, cabe destacar que la variante rs10156191 se ha asociado a un mayor riesgo de hipersensibilidad a AINEs (fármacos antiinflamatorios no esteroideos), habiéndose propuesto como un biomarcador de respuesta clínica al tratamiento de patologías con estos fármacos.

Una de las ventajas principales que ofrece la realización del estudio genético es que permite confirmar el origen primario de la deficiencia de DAO en aquellos pacientes que muestren síntomas y una actividad reducida de la DAO en suero. Esta información permite al especialista realizar una intervención terapéutica dirigida, evitando restricciones dietéticas permanentes en aquellos casos que no lo precisen.

OTROS FACTORES QUE AFECTAN A LA ACTIVIDAD DE LA DAO

Además de por causas genéticas, la actividad de la DAO puede verse afectada por determinadas patologías, toma de fármacos, el estado fisiológico y la alimentación (ver Figura 1).

Dado que la DAO se ubica de manera principal en la mucosa intestinal, cualquier proceso patológico que dañe o afecte el epitelio intestinal puede afectar a su producción y actividad. Determinados trastornos y patologías intestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer de colon, entre otras, disminuyen en gran medida la actividad de la DAO.

De igual modo, tanto el alcohol como numerosos fármacos pueden disminuir de manera importante la actividad de esta enzima (ver Tabla 2 y 3 en Anexo).

El ciclo menstrual presenta también alteraciones en la producción de DAO: se ha demostrado que se produce mayor cantidad durante la fase lútea que durante la fase folicular. Durante el embarazo, existe una gran producción placentaria de DAO (puede llegar a 500 veces los valores fuera del embarazo), por lo que no se recomienda la realización de esta prueba en mujeres embarazadas.

La DAO es una enzima que contiene cobre y vitamina B6, por lo que el déficit de ambos nutrientes hace disminuir en gran medida su actividad. También existen factores dietéticos que pueden mejorar su actividad, como por ejemplo, la vitamina C. Algunos trabajos han relacionado también un adecuado consumo de grasas poliinsaturadas y de micronutrientes como fósforo, calcio, zinc, magnesio, hierro y vitamina B12 con mejoras en la actividad de la enzima DAO.

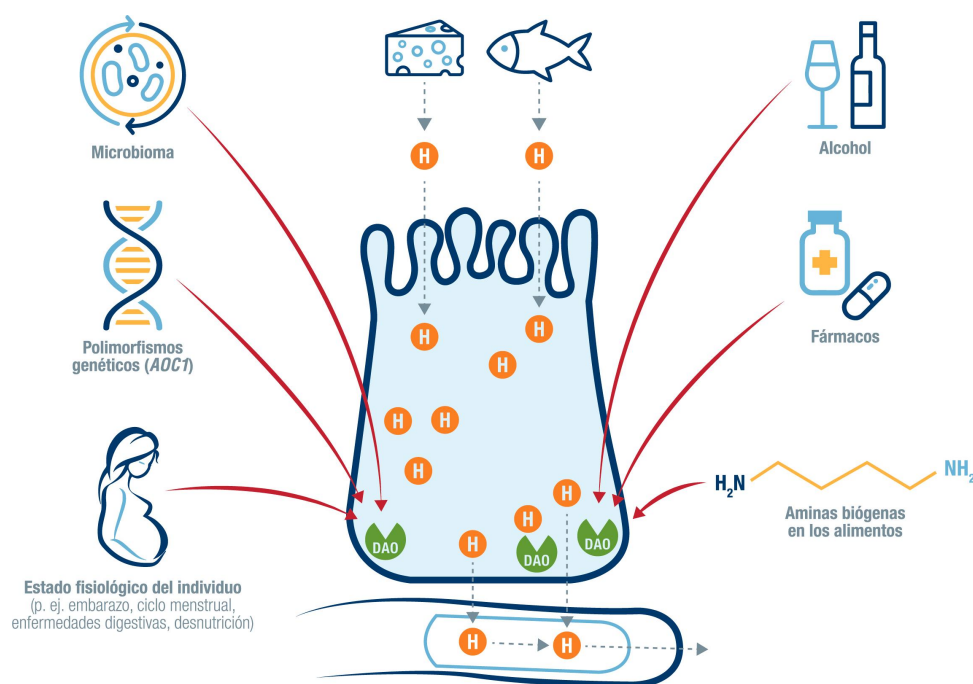


Figura 1. Factores que afectan a la actividad de la enzima DAO.

ANEXO

Tabla 2. Principios activos con efecto inhibidor sobre la enzima DAO:

GRUPO FARMACOLÓGICO	PRINCIPIO ACTIVO
Analgésico	Metamizol
Analgésico y antiinflamatorio	Diclofenaco
Antibióticos	Ácido clavulánico, Cefuroxima, Colistimetato
Antidepresivo	Amitriptilina
Antiemético	Metoclopramida
Antihipertensivos	Clonidina, Hidralazina, Verapamilo
Antihistamínico (H1 antagonista)	Prometazina
Antihistamínico (H2 antagonista)	Cimetidina
Antipalúdico	Cloroquina
Antiprotozoario	Pentamidina
Antituberculoso	Isoniazida
Mucolítico	Acetilcisteína
Relajante muscular	Suxametonio

Tabla 3. Alimentos y bebidas más ricos en histamina y otras aminas biógenas:

GRUPO DE ALIMENTOS Y BEBIDAS	
Alcohol	Vinos (sobre todo el vino tinto y los espumosos como cava y champagne) y cerveza. Cualquier tipo de alcohol es capaz de inhibir transitoriamente la actividad de la DAO, por lo que tampoco se recomiendan alcoholes destilados en pacientes con déficit de DAO.
Carnes	Embutidos curados
Condimentos	Vinagre de vino y vinagre balsámico Ketchup
Dulces	Chocolate
Frutas	Cítricos [naranjas (especialmente), mandarinas, limones, pomelos]
Frutos secos	Todos en general, pero especialmente los cacahuetes
Lácteos	Leche Quesos curados (no el queso fresco)
Pescados	Conservas de pescados: atún, sardinas, caballa, etc. Marisco
Verduras y hortalizas	Productos vegetales fermentados (como el chucrut) Derivados de la soja Berenjenas Espinacas Aguacates Tomates y salsa de tomate

Las concentraciones de histamina y de otras aminas biógenas en los alimentos son muy variables dentro de una misma familia e incluso entre una muestra y otra del mismo producto, dado que varían en función de la madurez, procesamiento y grado de fermentación, entre otros factores. Por esto no se suelen incluir valores específicos para cada alimento.

Se puede decir que se consideran susceptibles de presentar valores altos de histamina aquellos alimentos que se deterioran microbiológicamente con facilidad, como carnes y pescados, o alimentos y bebidas elaboradas por fermentación o maduración.

BIBLIOGRAFÍA

Agúndez JA, Ayuso P, Cornejo-García JA, Blanca M, Torres MJ, Doña I, Salas M, Blanca-López N, Canto G, Rondon C, Campo P, Laguna JJ, Fernández J, Martínez C, García-Martín E. The diamine oxidase gene is associated with hypersensitivity response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *PLoS One* 2012; 7: e47571.

Barcik W, Pugin B, Westermann P, Perez NR, Ferstl R, Wawrzyniak M, Smolinska S, Jutel M, Hessel EM, Michalovich D, Akdis CA, Frei R, O'Mahony L. Histamine-secreting microbes are increased in the gut of adult asthma patients. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:1491-1494.

Barcik W, Wawrzyniak M, Akdis CA, O'Mahony L. Immune regulation by histamine and histamine-secreting bacteria. *Curr Opin Immunol* 2017; 48:108-113.

Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules* 2020; 10:1181.

García-Martín E, Martínez C, Serrador M, Alonso-Navarro H, Ayuso P, Navacerrada F, Agúndez JA, Jiménez-Jiménez FJ. Diamine oxidase rs10156191 and rs2052129 variants are associated with the risk for migraine. *Headache* 2015; 55: 276-86.

<https://www.deficitdao.org/>

Kovacova-Hanusikova E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol* 2015; 43: 498-506.

Maintz L, Yu CF, Rodríguez E, Baurecht H, Bieber T, Illig T, Weidinger S, Novak N. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy* 2011; 66: 893-902.

Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1185-96.

Miyoshi M, Ueno M, Matsuo M, Hamada Y, Takahashi M, Yamamoto M, Yamamoto I, Mikajiri R, Tabuchi S, Wakida K, Yamanishi M, Hirai M, Usami M. Effect of dietary fatty acid and micronutrient intake/energy ratio on serum diamine oxidase activity in healthy women. *Nutrition*. 2017; 39-40: 67-70.

Pinzer, T.C.; Tietz, E.; Waldmann, E.; Schink, M.; Neurath, M.F.; Zopf, Y. Circadian profiling reveals higher histamine plasma levels and lower diamine oxidase serum activities in 24% of patients with suspected histamine intolerance compared to food allergy and controls. *Allergy* 2018; 73: 949-957.

Sander LE, Lorentz A, Sellge G, Coëffier M, Neipp M, Veres T, Frieling T, Meier PN, Manns MP, Bischoff SC. Selective expression of histamine receptors H1R, H2R, and H4R, but not H3R, in the human intestinal tract. *Gut* 2006; 55: 498-504.

Schink M, Konturek PC, Tietz E, Dieterich W, Pinzer TC, Wirtz S, Neurath MF, Zopf Y. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *J Physiol Pharmacol* 2018; 69.

Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, Holasek SJ, Mangge H. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest. Res* 2019; 17: 427-433.

Schnedl WJ, Enko D. Histamine Intolerance Originates in the Gut. *Nutrients* 2021; 13:1262.

Dirección Laboratorio: Dr. Jordi Huguet Ballester

Validación informática: 08950ABM,08950JLP,28108LMS