

DEFICIENCIA EN DIAMINO-OXIDASA, DAO

Ramon Tormo
Hegoi Segurola
Guillermo Cardenas
Hospital Quirón
Unidad Vía Augusta
Barcelona
www.ramontormo.com

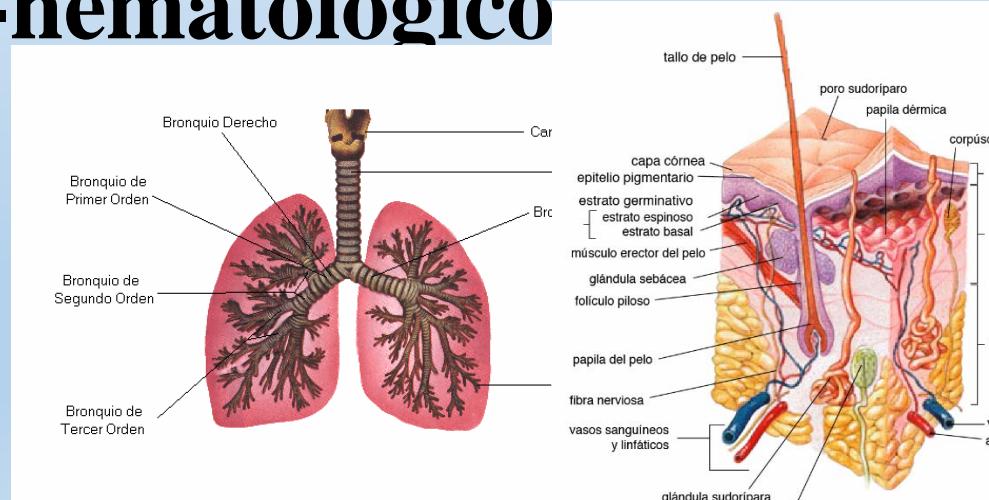
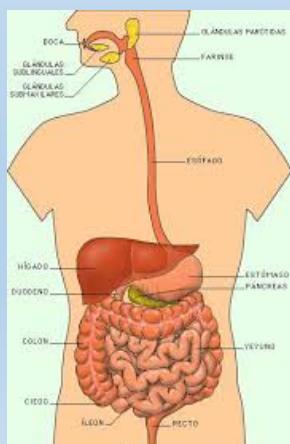
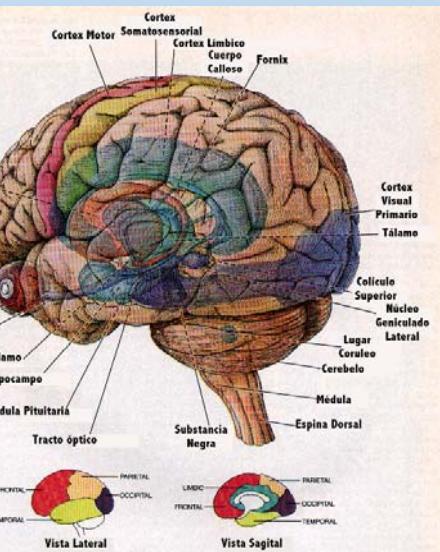
La DEFICIENCIA DEL ENZIMA DIAMINO-OXIDASA (DAO)
CONDUCE A UNA VARIADA PATOLOGÍA, QUE GENERALMENTE
ERA ATRIBUIDA A MULTIPLES CAUSAS, SIN CONOCERSE
EL NEXO DE UNIÓN ENTRE ELLAS.
AHORA SABEMOS QUE

la presencia de una cantidad
excesiva de histamina a nivel
plasmático



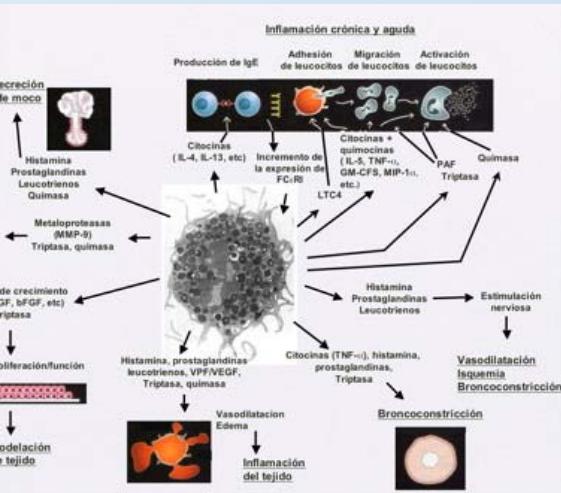
La histamina (2-[4-imidazol]-etilamina) es una amina biógena con múltiples efectos en órganos sistemas del cuerpo humano.

Actúa favoreciendo funciones fisiológicas a nivel gastrointestinal, genitourinario, respiratorio, cardiovascular, cutáneo, sistema nervioso central e inmuno-hematológico



CANTIDAD EXCESIVA DE HISTAMINA EN PLASMA, CAUSAS

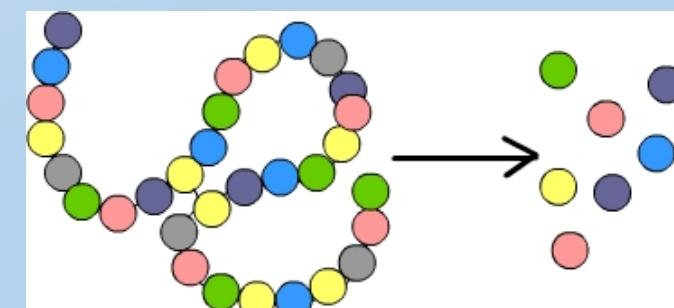
EXERCI
CACIÓN EXCESIVA
DE LOS MASTOCITOS



INGESTA ELEVADA
A TRAVÉS
DE ALIMENTOS



DISMINUCIÓN DE LA
CATABOLIZACIÓN



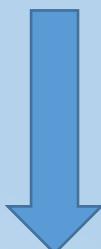
1a

LA CATABOLIZACIÓN DE LA HISTAMINA

*histamina-N-metiltransferasa (HNMT)
preferentemente hepática y acción
intracelular*



metil-histamina



*monoaminoxidasa (MAO)
o diaminooxidasa (DAO)*

metilimidazol acetaldehído



ácido N-metilimidazol acé-

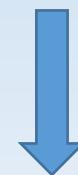
aldehído deshidrogenasa (ALDH).

LA CATABOLIZACIÓN DE LA HISTAMINA

2^a

diamino-oxidasa (DAO)

imidazol acetaldehído
por desaminación oxidativa

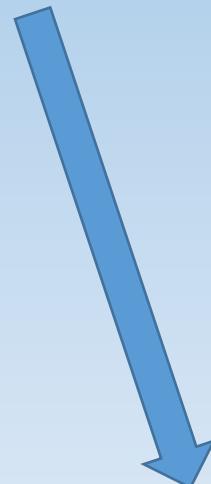


aldehído deshidrogenasa (ALDH).

ácido imidazolacético

3^o

*bacterias
intestinales*



acetilación
de la histamina
Ingerida con
los alimentos

La sintomatología por un exceso de histamina plasmática puede producirse por:

- 1.- una intoxicación al ingerir alimentos en mal estado por acción bacteriana



L-histidina

decarboxilasas bacterianas

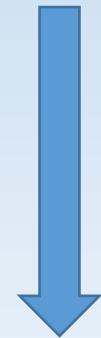


histamina

La sintomatología por un exceso de histamina plasmática

2.- inadecuado funcionamiento de los enzimas encargados de catabolizar la histamina (**DAO** principalmente)

HISTAMINA



diamino-oxidasa (DAO)

imidazol acetaldehído
por desaminación oxidativa

Inadecuado funcionamiento de la DIAMINO-OXIDASA:

- DEFICIENCIA DE ORIGEN GENÉTICO
- DEFICIENCIA DE ORIGEN ADQUIRIDO:
 - Gastroenteritos aguda
 - EII
 - Bloqueo químico de los enzimas por fármaco
 - Bloqueo químico de los enzimas por alcohol

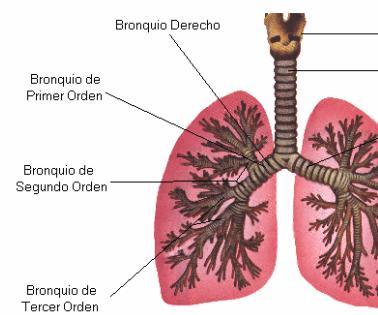
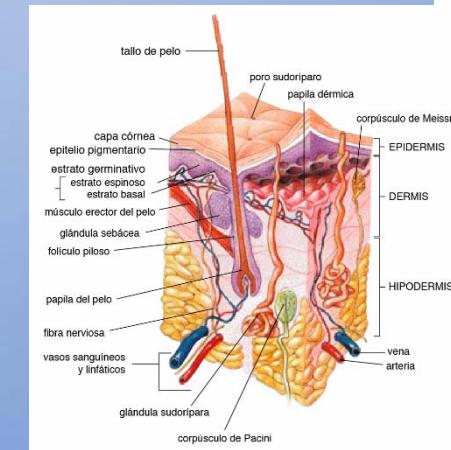
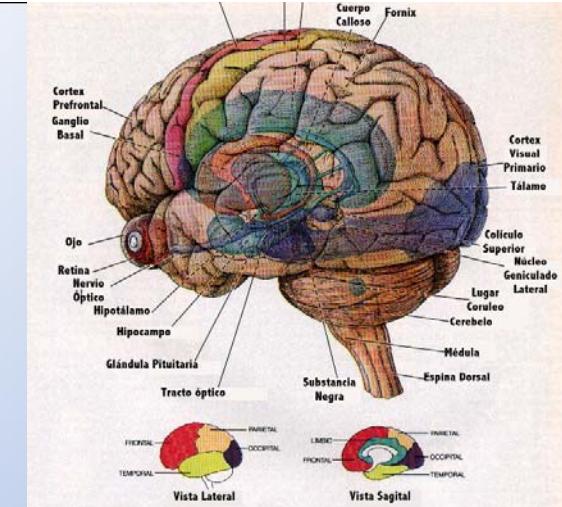
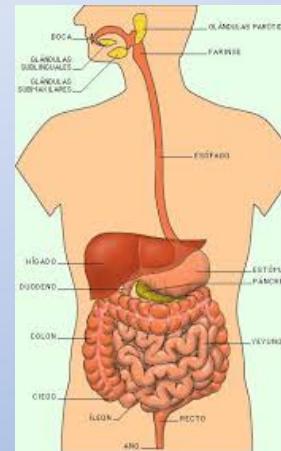
La sintomatología por un exceso de histamina plasmática



Puede afectar

funciones fisiológicas a nivel:

- sistema nervioso central
 - gastrointestinal,
 - genitourinario,
 - respiratorio,
 - cardiovascular,
 - cutáneo
- inmuno-hematológico.



os síntomas pueden ser muy dispares, genéricos y no asociados a ningún limento en concreto, y además hasta hace poco, no existía una prueba diagnóstica precisa y asequible lo que conllevaba una dificultad en el diagnóstico y a conocer su incidencia a sintomatología por un exceso de histamina plasmática se manifiesta como:

un cuadro más o menos agudo pseudoalérgico con exantema cutáneo, ómitos, diarrea, migrañas, abdominalgia, distensión abdominal por gases y/o dificultad respiratoria. Los estudios enfocados a buscar una alergia mediada por IgE son negativos.

Otra forma de presentarse un exceso de histamina es mediante una intolerancia con manifestaciones más crónicas y sutiles por lo que es difícil de demostrar una causa alimentaria concreta lo que conlleva a cierta controversia en aceptar su existencia y llegar a su diagnóstico .

ALGIAS DE ABDOMEN



- Hoffmann K, Gruber E, Jahnle J, Deutschmann A, Hauer A. Histamine intolerance in pediatric gastroenterological practice - Diagnosis, occurrence and response to histamine-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009;48(Supl. 3):E54.
...detectaron hasta una incidencia del 4 % en los niños que acudían a la consulta de gastroenterología pediátrica por abdominalgia sin signos de alarma durante un periodo de 26 meses.

- Petersen J, Drasche A, Raithel M, Schwelberger HG. Analysis of genetic polymorphisms of enzymes involved in histamine metabolism. *Inflamm Res* 2003;52, Supl. :S69-S70. - ---
- Schwelberger HG, Drasche A, Petersen J, Raither M. Genetic polymorphisms of histamine degrading enzymes: From small-scale screening to high-throughput routine testing. *Inflamm Res* 2003;52, Supl. 1:S71-S73.
- *...encontró una incidencia del 1 % en la población general, considerándola una cifra sobreestimada por la dificultad en el diagnóstico pero también valoraba que puede haber un número importante de paciente que se beneficiaría de un diagnóstico y tratamiento precoz.*

EXPERIENCIA EN NUESTRO PAÍS

SÍNDROME DE LOS VÓMITOS CÍCLICOS

SE CARACTERIZA POR:

LASÚBITA APARICIÓN DE CRISIS DE VÓMITOS

QUE PUEDEN DURAR DE HORAS A VARIOS DÍAS

UN CAUSA APARENTE QUE LO JUSTIFIQUE

COMPAÑADO DE MIGRAÑAS EN OCASIONES

NORMALIDAD ENTRE LAS CRISIS



se considera el CVS como una variante de la migraña (migraña abdominal), debido a un trastorno del eje cerebro-intestino disorder of the brain-gut axis).

la deficiencia de diamino-oxidase (DAO), la histamina no es minada y se acumula, causando varios trastornos siendo los más nunes las migrañas, y los vómitos crónicos

consumo consumo de ciertos alimentos ricos en histamina, en grasas proteína, se pueden asociar con estos síntomas.

11 patients presented vomiting and migraines .

8 of them, were diagnosed CVS.

Mean of age: 28,3±6; 6 women.

We found an incidence of 1-3 crisis/month in 45% of patients;
in 18% of patients, 6 crisis/year and in
37% of patients 2-3 crisis/year.

DAO values: we found intermediate/low activity DAO values
in 100% of vomiting and migraines patients/.

In 3 patients not diagnosed of CVS
presented intermediate activity DAO values.

After the nutritional support with
low histamine, fat and protein diet,
we found a reduction of 100%
in patients with vomiting and migraines,
and crisis reduction of 70% CVS patients.

(Tormo R, ESPEN MEETING, 2013, Leipzig (Germany)

**El Dr Rosell y colegas, realizaron un estudio,
en el Hospital de Can Espases,
en 16 pacientes con
-vómitos ,
-intolerancias a múltiples alimentos,
-diarrea y/o abdominalgia, durante más de 3 meses,
-que se asociaban a una determinación de diaminoxidasa plasmática (DAO)
disminuida
-y/o respuesta a la dieta baja en histamina con pruebas de alergia IgE-mediada a
alimentos negativos.**



*-(Intolerancia a la histamina como causa de síntomas digestivos crónicos
- en pacientes pediátricos, Antonio Rosell-Camps, Sara Zibetti, Gerardo Pérez-Estebaran,
- Magdalena Vila-Vidal, Laia Ferrés Ramis,y Elisa García-Teresa-García, REV ESP
ENFERM DIG (Madrid), Vol. 105. N.º 4, pp. 201-207, 2013).,*



**En Barcelona hemos encontrado
en 6 meses
12 pacientes femeninos entre
20 y 50 años, con algias de abdomen,
meteorismo importante
con cifras de DAO bajas, mejorando
con la dieta baja en alimentos ricos en histamina +
DAOSIN**

SINTOMAS:

- DOLOR ABDOMINAL
- DIARREA CRÓNICA
- VOMITOS, CRONICOS
REPETITIVOS
- MIGRAÑA
- RASH CUTÁNEO
- DISTENSIÓN ABDOMINAL

TRATAMIENTO:

1.- DIETA:

A excluir

- Alcohol
- Pescado azul
- Mariscos
- embutidos
- quesos fermentados
- alimentos fermentados
- Soja, derivados de la soja

DIAGNOSTICO

- CUADRO CLINICO
- Niveles bajos de
DIAMINO- OXIDASA
 $< 10 ,0 \text{ kU/l,}$
 $\text{o } < 40 \text{ HDU}$
(RIA technique

- algunas frutas: kiwi, frutos secos
fresas, piña
papaya

- espinacas, tomates, berenjenas
- huevos

2.- SUPLEMENTOS NUTRICIONALES

Daosin, Migrasin

EN ESTUDIO

CUADROS QUE CURSEN CON LESIÓN INTESTINAL

**DAO : VALORES POR DEBAJO DE 40 HDU
EN 3 ENFERMOS CELIACOS
RECIÉN DIAGNOSTICADOS**

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

DR: IZQUIERDO JAQUECA Y DEFICIENCIA EN DAO

*Migraine Increased in Celiac
Disease research*
Dr. G. Izquierdo, M.D.
H. U. San Juan, Puerto Rico 00911
65.

Rinitis crónica (Chronic rhinitis and its
association with headache and disability in persons with celiac disease)
Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study
Cephalgia, Headache and Migraine, Vol. 25, No. 1, January 2005, pp. 1–10.



SINDROME DE LA DEFICIENCIA EN DIAMINOXIDASA

GRACIAS POR SU ATENCION



Antonio Rosell-Camps, MD

Material and methods: observational, retrospective study of patients diagnosed with HI from September 2010 to December 2011 at the pediatric gastroenterology clinic of a tertiary hospital. They were deemed to have a diagnosis of HI if they presented one or more characteristic digestive symptoms and low plasma diamino oxidase (DAO) levels and/or negative IgE-mediated food hypersensitivity tests, and negative IgE-mediated DAO antibodies.

Results: sixteen patients were diagnosed with HI. There were 10 males and 6 females, with a mean age of 10 years (range 1–16). There was no significant difference between the sex distribution versus females. The most common symptoms were diffuse abdominal pain (10/16), headache (5/16), constipation (4/16), repetitive (4/16), and skin rash (2/16).

The diagnosis was confirmed by low plasma diamino oxidase levels, which were below 10 kU/L (normal > 10 kU/L) in 14 cases, and symptom clearance on initiating a low histamine diet. In two patients DAO levels were above 10 kU/L but responded to diet. Treatment was based on a diet low in histamine-containing food, and antihistamines H1 y H2 had to be added for two cases.



**THE 16 PATIENTS
IMPROVED**

CVS is

-Many pa

-We don

-VERY DI

ONDANSETRON (Zofran)

Ciproheptadine

Alprazolam

Aprepitant (Grat Ormond Street).....

Psychological support...

Certain authors consider CVS as a variant of the headache/migraine, due to a disorder of the brain gut axis.

In **Diamino-oxidase (DAO) enzyme deficiency**, histamine is not removed and accumulates , causing various disorders, being the most common and disabling migraine headaches, and **chronic repetitive vomits**

The consumption of certain histamine rich foods (proteins and fats), may be associated with these symptoms.



SÍNDROME DE LOS VÓMITOS CÍCLICOS

SE CARACTERIZA POR:

- LASÚBITA APARICIÓN DE CRISIS DE VÓMITOS
QUE PUEDEN DURAR DE HORAS A VARIOS DÍAS**
- SIN CAUSA APARENTE QUE LO JUSTIFIQUE**
- ACOMPAÑADO DE MIGRAÑAS EN OCASIONES**
- NORMALIDAD ENTRE LAS CRISIS**

Se considera el CVS como una variante de la migraña (migraña abdominal), debido a un trastorno del eje cerebro-intestino (a disorder of the brain gut axis).

En la deficiència de diamino-oxidase (DAO), la histamina no es eliminada y se acumula, causando varios trastornos siendo los más comunes lasmigrañas, y los vómitos crónicos

El consumo consumo de ciertos alimentos ricos en histamina, en grasas y proteínas, se pueden asociar con estos síntomas.

ONDANSETRON (Zofran)

Ciproheptadine

Alprazolam

CVS is bad

-Many patients take Aprepitant (Graet Ormond Street).....

-We don't have Psychological support...

-VERY DIFFICULT TO GO ON.



ONDANSETRON (Zofran)

Ciproheptadine

Alprazolam

Aprepitant (Grat Ormond Street).....

Psychological support...

11 patients presented vomiting and migraines .

8 of them, were diagnosed CVS.

Mean of age: $28,3 \pm 6$; 6 women.

We found an incidence of 1-3 crisis/month in 45% of patients; in 18% of patients, 6 crisis/year and in 37% of patients 2-3 crisis/year.

DAO values: we found intermediate/low activity DAO values in 100% of vomiting and migraines patients/.

In 3 patients not diagnosed of CVS presented intermediate activity DAO values.

After the nutritional support with low fat and protein diet, we found a reduction of 100% in patients with vomiting and migraines, and crisis reduction of 70% CVS patients.

(Tormo R, ESPEN MEETING, 2013, Leipzig (Germany))

REFERENCES

Schwelberger HG. Histamine intolerance: A metabolic disease?
Inflamm Res 2010; 59(Supl. 2):s219-s221.

Schweiger HG. Hi
Inflamm Res

Main
N

C
Anton

Magdalena

REV ESP ENFERM DIG

Vol. 105. N.º 4, pp. 201-207, 2013

SUMMARY

- Low fat and protein diet
 - if DAO low levels:
 - no histamine rich products
 - to treat with DIAMINO OXIDASE
 - rich supplements

Antonio Rosell-Camps, MD

Material and methods: observational, retrospective study of patients diagnosed with HI from September 2010 to December 2011 at the pediatric gastroenterology clinic of a tertiary hospital. They were deemed to have a diagnosis of HI if they presented one or more characteristic digestive symptoms and low plasma diamino oxidase (DAO) levels and/or negative IgE-mediated food hypersensitivity tests, and negative IgE-mediated DAO antibodies.

Results: sixteen patients were diagnosed with HI. There were 10 males and 6 females, with a mean age of 10 years (range 1–16). There was no significant difference between the sex distribution versus females. The most common symptoms were diffuse abdominal pain (10/16), headache (5/16), constipation (4/16), repetitive (4/16), and skin rash (2/16).

The diagnosis was confirmed by low plasma diamino oxidase levels, which were below 10 kU/L (normal > 10 kU/L) in 14 cases, and symptom clearance on initiating a low histamine diet. In two patients DAO levels were above 10 kU/L but responded to diet. Treatment was based on a diet low in histamine-containing food, and antihistamines H1 y H2 had to be added for two cases.



**THE 16 PATIENTS
IMPROVED**

CVS is

-Many pa

-We don

-VERY DI

ONDANSETRON (Zofran)

Ciproheptadine

Alprazolam

Aprepitant (Grat Ormond Street).....

Psychological support...

Certain authors consider CVS as a variant of the headache/migraine, due to a disorder of the brain gut axis.

In **Diamino-oxidase (DAO) enzyme deficiency**, histamine is not removed and accumulates , causing various disorders, being the most common and disabling migraine headaches, and **chronic repetitive vomits**

The consumption of certain histamine rich foods (proteins and fats), may be associated with these symptoms.



EL SINDROME DE LOS VÓMITOS CÍCLICOS SE CARACTERIZA
POR:

- LA SÚBITA APARICIÓN DE CRISIS DE VÓMITOS
 - QUE PUEDEN DURAR DE HORAS A VARIOS DÍAS
- SIN CAUSA APARENTE QUE LO JUSTIFIQUE
- ACOMPAÑADO DE MIGRAÑAS EN OCASIONES
- NORMALIDAD ENTRE LAS CRISIS

Certain authors consider CVS as a variant of the headache/migraine, due to a disorder of the brain gut axis.

In **Diamino-oxidase (DAO) enzyme deficiency**, histamine is not removed and accumulates , causing various disorders, being the most common and disabling migraine headaches, and **chronic repetitive vòmits**

The consumption of certain histamine rich foods (proteins and fats), may be associated with these symptoms.

ONDANSETRON (Zofran)
Ciproheptadine
Alprazolam
Aprepitant (Grat Ormond Street).....
Psychological support...

Certain authors consider CVS as a variant of the headache/migraine, due to a disorder of the brain gut axis.

In **Diamino-oxidase (DAO) enzyme deficiency**, histamine is not removed and accumulates , causing various disorders, being the most common and disabling migraine headaches, and **chronic repetitive vomits**

The consumption of certain histamine rich foods (proteins and fats), may be associated with these symptoms.

ology



ONDANSETRON (Zofran)

Ciproheptadine

Alprazolam

Aprepitant (Grat Ormond Street).....

Psychological support...

11 patients presented vomiting and migraines .

8 of them, were diagnosed CVS.

Mean of age: $28,3 \pm 6$; 6 women.

We found an incidence of 1-3 crisis/month in 45% of patients; in 18% of patients, 6 crisis/year and in 37% of patients 2-3 crisis/year.

DAO values: we found intermediate/low activity DAO values in 100% of vomiting and migraines patients/.

In 3 patients not diagnosed of CVS presented intermediate activity DAO values.

After the nutritional support with low fat and protein diet, we found a reduction of 100% in patients with vomiting and migraines, and crisis reduction of 70% CVS patients.

(Tormo R, ESPEN MEETING, 2013, Leipzig (Germany))

REFERENCES

Schwelberger HG. Histamine intolerance: A metabolic disease?
Inflamm Res 2010; 59(Supl. 2):s219-s221.

Schweiger HG. Hi
Inflamm Res

Main
N

C
Anton
Magdalena
REV ESP ENFERM DIG
Vol. 105. N.º 4, pp. 201-207, 2013

SUMMARY

- Low fat and protein diet
 - if DAO low levels:
 - no histamine rich products
 - to treat with DIAMINO OXIDASE
 - rich supplements

nicia (Chronic
n with headache).
ility in persons with migraine
of the American Migraine
ence and Prevention (AMPP)
Cephalalgia, 11/27/13)

El consumo de diamino
s baja en histamina con pruebas

tolerancia a la histamina como causa de síntomas digestivos crónicos
pacientes pediátricos, Antonio Rosell-Camps, Sara Zibetti, Gerardo Pérez-Esteban,
Magdalena Vila-Vidal, Laia Ferrés Ramis, y Elisa García-Teresa-García, REV ESP ENFERM
105. N.º 4, pp. 201-207, 2013).,



En Barcelona hemos encontrado en
12 pacientes femeninos entre
20 y 50 años, con algias de alivio
meteорismo importante y dolor
con cifras de DAO bajas, mejorando
con la dieta baja en alimentos ricos en his-

*Migraine Increased in Celiac and
Inflammatory Bowel Disease*
researchers add.
Dr. Green.
Headache. 2013;53:344-355.
Abstract

**DR: IZQUIERDO
JAQUECA Y
DEFICIENCIA EN
DAO**