

Intolerancia a la histamina como causa de síntomas digestivos crónicos en pacientes pediátricos

Antonio Rosell-Camps¹, Sara Zibetti¹, Gerardo Pérez-Esteban², Magdalena Vila-Vidal², Laia Ferrés Ramis¹ y Elisa García-Teresa-García¹

¹Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. ²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, Baleares

RESUMEN

Introducción: la intolerancia a la histamina (IH) es una patología poco descrita en gastroenterología y que puede tener una sintomatología digestiva predominante. Los objetivos de este estudio son describir los casos diagnosticados en una consulta de gastroenterología pediátrica.

Material y métodos: estudio observacional y retrospectivo analizando los pacientes diagnosticados de IH desde septiembre de 2010 a diciembre de 2011 en la consulta de gastroenterología pediátrica de un hospital terciario. Se consideraron con diagnóstico de IH al presentar 2 o más síntomas digestivos característicos, determinación de diaminoxidasa disminuida y/o respuesta a la dieta baja en histamina con pruebas de alergia IgE-mediada a alimentos negativos.

Resultados: se han diagnosticado 16 pacientes. Hubo un predominio de niños (11/5) frente a las niñas. La edad media al inicio de los síntomas fue de 4 años (6 meses *vs.* 13 años y 6 meses) y la edad media al diagnóstico fue de 6 años y 6 meses (17 meses *vs.* 13 años y 11 meses). Los síntomas predominantes fueron dolor abdominal difuso (16/16), diarrea intermitente (10/16), cefalea (5/16) y vómitos intermitentes (4/16).

Conclusiones: la intolerancia a la histamina es una patología poco conocida pero con una incidencia que puede ser relevante. Los síntomas predominantes son dolor abdominal difuso, diarrea, cefalea y vómitos de aparición crónica e intermitente. El diagnóstico se realiza por sospecha clínica, determinación de diaminoxidasa plasmática y respuesta a dieta baja en histamina. Con el tratamiento de dieta baja en histamina presentan una mejoría inmediata.

Palabras clave: Histamina. Intolerancia a histamina. Histaminosis enteral. Diaminoxidasa. Gastroenterología. Aminas biógenas. Pediatría.

Recibido: 18-10-2012
Aceptado: 27-02-2013

Correspondencia: Antonio Rosell Camps. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Son Espases. Carretera de Valldemossa, 79. 07120 Palma de Mallorca. Baleares
e-mail: antonio.rosell@ssib.es

ABSTRACT

Introduction: histamine intolerance (HI) is a poorly described disease in gastroenterology that may present with predominant digestive complaints. The goals of this study include a report of two cases diagnosed in a pediatric gastroenterology clinic.

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 in the presence of 2 or more characteristic digestive complaints, decreased diamino oxidase (DAO) levels and/or response to a low histamine diet with negative IgE-mediated food allergy tests.

Results: sixteen patients were diagnosed. Males predominated versus females (11/5). Mean age at symptom onset was 4 years (6 months *vs.* 13 years and 6 months) and mean age at diagnosis was 6 years and 6 months (17 months *vs.* 13 years and 11 months), with an interval of 2 years and 1 month between symptom onset and diagnosis (5 months *vs.* 4 years). Predominant symptoms included diffuse abdominal pain (16/16), intermittent diarrhea (10/16), headache (5/16), intermittent vomiting (4/16), and skin rash (2/16). The diagnosis was established by measuring 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.

Conclusions: histamine intolerance is a little known disease with a potentially relevant incidence. Predominant complaints include diffuse abdominal pain, diarrhea, headache, and chronic intermittent vomiting. Its diagnosis is based on clinical suspicion, plasma DAO measurement, and response to a low histamine diet. Management with the latter provides immediate improvement.

Key words: Histamine. Histamine intolerance. Enteral histaminosis. Diamine oxidase. Gastroenterology. Biogenic amines. Pediatrics.

Rosell-Camps A, Zibetti S, Pérez-Esteban G, Vila-Vidal M, Ferrés Ramis L, García-Teresa-García E. Intolerancia a la histamina como causa de síntomas digestivos crónicos en pacientes pediátricos. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:201-207.

INTRODUCCIÓN

La intolerancia a la histamina (IH) es una patología que se produce cuando hay un desequilibrio entre una ingesta excesiva de histamina a través de los alimentos o un déficit en la degradación de esta por parte de los sistemas de detoxificación a nivel intestinal y hepático.

La histamina (2-[4-imidazol]-etilamina) es una amina biógena con múltiples efectos en órganos y sistemas del cuerpo humano. Actúa favoreciendo funciones fisiológicas a nivel gastrointestinal, genitourinario, respiratorio, cardiovascular, cutáneo, sistema nervioso central e inmunohematológico.

La presencia de una cantidad excesiva de histamina a nivel plasmático puede ser por la liberación de la histamina desde los mastocitos tras un estímulo alérgico, por un ingesta elevada de la histamina contenida en los alimentos o por una disminución en la catabolización en el organismo.

La catabolización se produce mediante tres vías. Una vía es mediante la enzima histamina-N-metiltransferasa (HNMT) de localización preferentemente hepática y acción intracelular. Metaboliza el paso de histamina a N-metilhistamina y posteriormente a través de la monoaminoxidasa (MAO) o diaminoxidasa (DAO) a N-metilimidazol acetaldehído que finalmente pasa a ácido N-metilimidazol acético por la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH). La segunda vía es la más importante y de localización intestinal y acción extracelular. Se produce una desaminación oxidativa por parte de la DAO formando imidazol acetaldehído que por acción de la ALDH pasa a ácido imidazolacético. La tercera vía de catabolización es a través de las bacterias intestinales mediante acetilación de la histamina ingerida con los alimentos (1).

La sintomatología por un exceso de histamina plasmática puede producirse por una intoxicación al ingerir alimentos en mal estado ya que el aminoácido L-histidina se metaboliza mediante descarboxilasas bacterianas hacia histamina, aumentando de forma considerable los niveles de histamina en el alimento que llega a sobrepasar los sistemas de catabolización de la misma y aumentan sus niveles a nivel plasmático. Se manifiesta como un cuadro agudo pseudoalérgico con exantema cutáneo, vómitos, diarrea, abdominalgia y/o dificultad respiratoria. Los estudios enfocados a buscar una alergia mediada por IgE son negativos. Este cuadro se denomina también escombroidosis y representa un problema de seguridad alimentaria.

Otra forma de presentar un exceso de histamina es mediante una intolerancia. Las características de este cuadro son más discutidas por los diferentes autores y no está exenta de discrepancias porque en estos casos el cuadro presenta unas 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 (2).

Se produciría por un inadecuado funcionamiento en los enzimas encargados de catabolizar la histamina (DAO principalmente) de origen genético, adquirido (gastroenteritis

aguda, enfermedad inflamatoria intestinal...) o por el bloqueo químico de los enzimas mediante fármacos o el alcohol ingerido (3).

El objetivo de este estudio es describir los casos diagnosticados en la consulta de gastroenterología pediátrica de IH, método diagnóstico utilizado y su respuesta al tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han analizado de manera retrospectiva y observacional los pacientes diagnosticados de IH desde septiembre de 2010 a diciembre de 2011 en la consulta de Gastroenterología Pediátrica de menores de 15 años.

Los pacientes se consideraron con IH basándonos en los criterios de Maintz y cols. (4): presentar dos o más síntomas digestivos descritos en IH (vómitos secundarios a múltiples alimentos, diarrea y/o abdominalgia), durante más de 3 meses, determinación de diaminoxidasa plasmática (DAO) disminuida y/o respuesta a la dieta baja en histamina con pruebas de alergia IgE-mediada a alimentos negativos.

La DAO se determinó por enzimoinmunoanálisis en muestras de suero (Laboratorio Reference. Barcelona). Los valores de referencia son: intolerancia a la histamina alta valores inferiores a 3,0 kU/l, intolerancia a la histamina probable de 3,0-10,0 kU/l, intolerancia a la histamina improbable superior a 10,0 kU/l.

La determinación de histamina se realizó en plasma mediante radioinmunoensayo (Laboratorio Reference. Barcelona).

Los estudios para descartar alergia alimentaria se realizaron mediante la práctica de test cutáneos (*prick test*) contra los alérgenos alimentarios más frecuentes en pediatría: caseína, alfa lactoalbúmina, betalactoglobulina (proteínas de leche de vaca), frutos secos, legumbres (Bial-Aristegui. Bilbao. España) y clara y yema de huevo, pescado azul y blanco (ALK Abello. Madrid. España). Y también mediante la realización de IgE específica en sangre que en menores de 5 años se realizó despistaje mediante la práctica de Phadiatop Infant® (Phadiatop Infant, Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Suecia) que detecta alérgenos IgE específicos contra leche, huevo, cacahuete, soja y gamba y neumalérgenos que abarca el 98 % de los alérgenos responsables de alergia en este grupo de edad. En mayores de 5 años se practica Phadiatop Unicap® que detecta solo neumalérgenos y el test Fx5 Unicap® (Phadiatop Infant, Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Suecia) que detecta IgE específica a clara huevo, leche de vaca, bacalao, trigo, cacahuete y soja con una sensibilidad y especificidad del 90 %. La determinación de IgE específica a determinados alimentos como anisakis o gluten se realizó mediante fluoroenzio-inmunoanálisis (FEIA) (ImmunoCap systems. Phadia-Thermo Fisher Scientific).

El despistaje de enfermedad celiaca se realizó mediante determinación de IgA total y anticuerpos antitransglutami-

nasa-IgA por método ELISA (Eu-tTG®IgA. Eurospital. Trieste. Italia).

RESULTADOS

Se detectaron 16 pacientes que cumplían las condiciones de IH. Hubo un predominio de sexo masculino frente a femenino (11/5 respectivamente). La edad media al inicio de los síntomas fue de 4 años (6 mes vs. 13 años y 6 meses) y la edad media al diagnóstico fue de 6 años y 6 meses (17 meses vs. 13 años y 11 meses), con un intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de 2 años y 1 mes (5 meses vs. 4 años) (Tabla I).

Los síntomas predominantes fueron dolor abdominal difuso (16/16), diarrea intermitente (10/16), cefalea (5/16) y vómitos intermitentes (4/16) y exantema (2/16). La curva pondoestatural era normal.

En todos los casos se hicieron estudios de alergia IgE mediada a múltiples alimentos mediante la práctica de test cutáneos (*prick test*) y/o CAP-RAST. En 6 casos se realizaron *prick test* a alimentos sospechosos por la historia clínica de producir los síntomas (proteínas de leche de vaca, huevo, cereales, gluten, carne de cerdo, ternera, pollo, pescado o lentejas), en 3 casos menores de 5 años se empleó el Phadiatop Infant añadiendo en algún caso otros alérgenos sospechosos por la historia clínica (ternera, manzana, pera, higo, soja, cereales, gluten y/o látex), en 9 casos mayores de 5 años se realizó el test Fx5 añadiendo en algún caso otros alimentos sospechosos de producir la sintomatología determinando IgE específica (anisakis, gluten).

En 12 casos se hizo estudio metabólico (amonio, ácido láctico, aminoácidos en sangre, ácidos orgánicos en orina, carnitina y/o acilcarnitinas, de forma basal o en los episodios de abdominalgia o vómitos) que fueron normales.

En todos los casos se realizaron determinaciones de IgA total y anticuerpos antitransglutaminasa que fueron negativos.

En 11 casos se hicieron pruebas de imagen (radiografía abdomen, tránsito digestivo y/o ecografía abdominal), en 6 casos videogastroscoopia con biopsias esofágicas, gástricas o duodenales. Todas estas pruebas resultaron normales (Tabla II).

El diagnóstico se estableció detectando niveles de DAO en plasma, que en 14 casos fue inferior a 10 kU/l (valor normal > 10 kU/l) con intervalo entre 1,3 y 8,6 y desaparición de los síntomas en la primera semana tras iniciar la dieta baja en histamina (Tabla III). En dos casos los valores de DAO fueron normales de 11 kU/l y 22,1 kU/l (superiores a 10 kU/l) pero respondieron muy bien a la dieta por lo que se les consideró con IH.

También se determinaron niveles de histamina en sangre y orina en 8 casos pero solo en un paciente estuvieron elevados.

Presentaron también síntomas extraintestinales como cefalea (5/16) y exantema (2/16). Tres casos estaban diagnosticados de asma, 1 dermatitis atópica y otro caso de enfermedad celiaca. En ocho casos se habían catalogado previa-

Tabla I. Características de los pacientes

N.º pacientes	16
Sexo	11 varones 5 mujeres
Edad inicio síntomas	4 años (6 meses-13 años y 6 meses)
Edad de diagnóstico	6 años y 6 meses (17 meses-13 años y 11 meses)
Intervalo para el diagnóstico	2 años y 1 mes (6 meses-4 años)
Síntomas predominantes	Abdominalgia: 16/16 Diarrea crónica: 10/16 Vómitos: 4/16 Cefalea: 5/16 Rash cutáneo: 2/16

mente de intolerancia alimentaria múltiple y dos casos más se habían remitido por sospecha de enfermedad celiaca por los vómitos, diarrea y dolor abdominal que no se confirmó.

El tratamiento se basó en una dieta baja en alimentos con histamina pero en 2 casos que mejoraron con la dieta pero presentaban alguna recaída se tuvieron que añadir antihistamínicos H₁ y H₂. También en uno de estos casos se añadió suplementos de zinc oral.

DISCUSIÓN

La intolerancia a la histamina o también llamada histaminosis enteral es una patología poco descrita en gastroenterología y con pocas referencias bibliográficas. Puede tener una sintomatología digestiva predominante en algunos casos y de difícil diagnóstico y tratamiento si no se piensa en ella.

En un trabajo de Hoffman y cols. (5) 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.

Los síntomas pueden ser muy dispares, genéricos y no asociados a ningún alimento en concreto, y además no existe una prueba diagnóstica precisa y asequible lo que conlleva una dificultad en el diagnóstico y a conocer su incidencia. En una revisión sistemática de Schwelberger (3) de 2009 encontró algún trabajo con 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.

La IH se produce por una disminución cuantitativa o cualitativa de la enzima DAO que es la enzima principal encargada de catabolizar la histamina presente en los alimentos a nivel intestinal y actuando como barrera. En estos casos los síntomas son más larvados y no se suelen rela-

Tabla II. Características clínicas y pruebas complementarias realizadas

Caso	Síntomas	Pruebas complementarias realizadas					
		Estudios de alergia			Estudios de imagen		
		Prick	CAP-RAST	Estudios metabólicos	Ecografía abdominal	Otros	Gastroscopia
1	Dolor abdominal, vómitos, exantema, prurito	PLV*, huevo, cereales, gluten, cerdo, pollo, ternera frutos secos	No	Amonio, ácido láctico	Normal	No	No
2	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, distensión abdominal, broncoespasmo, flatulencia		Phadiatop Infant, rast ternera, manzana, pera, maíz	Amonio, ácido láctico, aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos en orina, carnitina, acilcarnitina, mucopolisacáridos en orina, porfirinas en orina	Normal	Rx abdomen, tránsito digestivo	Normal
3	Dolor abdominal, diarrea		test Fx5	Amonio, ácido láctico	Normal	No	No
4	Dolor abdominal, diarrea, flatulencia, cefalea	Frutos secos, huevo, trigo, sardina	Phadiatop + test Fx5, anisakis	Amonio, ácido láctico	Normal	No	No
5	Dolor abdominal, vómitos	PLV*, huevo, pescado	Phadiatop Infant	Amonio, ácido láctico, aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos en orina	No	Rx abdomen, tránsito digestivo	No
6	Dolor abdominal, vómitos		PLV*	No	No	Rx abdomen, tránsito digestivo	No
7	Dolor abdominal, náuseas, cefalea		Phadiatop + test Fx5	No	No	No	No
8	Dolor abdominal, diarrea, vómitos		PLV*, soja	Amonio, ácido láctico, aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos en orina	Normal	Rx abdomen, TAC EnteroRM	Normal
9	Dolor abdominal, náuseas, tos	Lentejas	Lentejas, garbanzos	Amonio, ácido láctico	No	No	No
10	Dolor abdominal, diarrea, cefalea		PLV, gluten, cereales	Amonio, ácido láctico	No	No	Normal
11	Dolor abdominal, diarrea, flatulencia		Test Fx5	Amonio, ácido láctico, aminoácidos en sangre, ácidos orgánicos en orina, carnitina, acilcarnitina	Normal	No	Normal
12	Dolor abdominal, diarrea		Test Fx5, Gluten	Amonio, ácido láctico	No	No	Normal
13	Dolor abdominal, diarrea, vómitos	PLV*	Test Fx5, gluten	Amonio, ácido láctico	Normal	No	No
14	Dolor abdominal, náuseas		Test Fx5	No	Normal	No	No
15	Dolor abdominal, diarrea, cefalea		Test Fx5	No	No	No	No
16	Dolor abdominal, diarrea, vómitos, cefalea, taquicardia, exantema	PLV*, cereales	Phadiatop Infant, test Fx5, latex, gluten, cereales, higo	Amonio, ácido láctico, aminoácidos en sangre, ácidos orgánicos en orina, carnitina, acilcarnitina	Normal	Ecocardiografía	Normal

*PLV: proteínas de leche de vaca.

Tabla III. Dieta baja en alimentos con histamina (1,4,8,12)

Alimentos permitidos	<p>Agua, café, té</p> <p>Patatas, arroz, pasta, cereales</p> <p>Evitar en general la leche pero podría tomar yogur o queso fresco</p> <p>Hortalizas: lechuga, coliflor, brócoli, achicoria, ensalada de maíz, pepino, zanahoria, ajo, calabaza, cardo, pimientos, champiñones, rábano, ruibarbo, espárragos, calabacín, cebolla</p> <p>Frutas: manzana, pera, melocotón, ciruelas, cerezas, melón, arándanos</p> <p>Hierbas y especias</p> <p>Aceite vegetal, vinagre, aceitunas</p> <p>Carnes, aves, pescado y salchichas frescas o congeladas sin precocinar</p> <p>Pescado blanco muy fresco: merluza, bacalao, rape</p> <p>Embutidos: jamón de York (calidad extra)</p>
Alimentos a evitar	<p>Bebidas alcohólicas</p> <p>Pescado azul en conserva (atún, sardina, caballa) o semiconserva (anchoas, arenques)</p> <p>Mariscos</p> <p>Preparados cárnicos curados: chorizo, salchichón, salami, fuet, sobrasada</p> <p>Quesos madurados: manchego, mahonés, parmesano, gouda, emmenthal, gruyere, roquefort, camembert, cheddar, queso rallado</p> <p>Productos fermentados: chucrut, derivados de la soja</p> <p>Chocolate, vainilla</p> <p>Frutas: cítricos, kiwi, frutos secos, fresas, piña, papaya</p> <p>Verduras y hortalizas: espinacas, tomate fresco o en salsa, berenjenas</p> <p>Huevo</p>
Medicamentos a evitar (bloquean la DAO)	<p>Contrastes</p> <p>Relajantes musculares: pancuronium, alcuronium, D-tubocurarine</p> <p>Anestésicos: tiopental</p> <p>Analgésicos: morfina, petidina, AINE, AAS, metamizol</p> <p>Anestésicos locales: prilocaína</p> <p>Cardiotónicos: dobutamina, dopamina</p> <p>Antihipertensivos: verapamilo, alprenolol, dihidracina</p> <p>Antiarrítmicos: propafenona</p> <p>Diuréticos: amiloride</p> <p>Antibióticos: cefuroxima, isoniazida, pentamidina, ác. clavulánico, cloroquina</p> <p>Mucolíticos: ambroxol, acetilcisteína</p> <p>Broncodilatadores: aminofilina</p> <p>Citostáticos: ciclofosfamida</p> <p>Antidepresivos: amitriptilina</p> <p>Procinéticos: metoclopramida</p> <p>Antihistamínicos: cimetidina</p>

cionar con un alimento determinado. Aparecen de forma crónica múltiples síntomas según el órgano o sistema diana predominante. Puede afectar a nivel del sistema nervioso central con cefalea, vértigo o náuseas y vómitos; a nivel cardiovascular con hipotensión, taquicardia y arritmias; a nivel cutáneo con prurito, exantema, urticaria; a nivel respiratorio con sibilancias, disnea y rinorrea; a nivel genital con dismenorrea y a nivel gastrointestinal con diarrea, meteorismo, vómitos y abdominalgia (4). En nuestra serie los síntomas principales han sido digestivos (abdominalgia inespecífica, vómitos intermitentes y diarrea intermitente principalmente) al ser pacientes derivados a una consulta de gastroenterología pediátrica por dichos problemas, pero también se ha asociado otra sintomatología extradigestiva

como cefalea, exantema cutánea o taquicardia que puede hacer sospechar el cuadro.

El diagnóstico tiene su dificultad al no existir una prueba objetiva específica y asequible y ello comporta cierta controversia a la hora de reconsiderar este síndrome, además de existir poca bibliografía.

Los autores con mayor experiencia en esta patología recomiendan para el diagnóstico la presencia de dos o más síntomas típicos, comprobación de mejoría clínica tras realizar dieta baja en histamina y descartar alergias alimentarias mediante *prick test* o CAP-RAST (2,4). También se aconseja realizar test de provocación oral con histamina (0,5-1 mg/kg) aunque no siempre son reproducibles los síntomas (6,7). Se recomienda una prueba de provocación oral con

los alimentos retirados. En nuestro caso no lo hicimos precozmente al haber mejorado con la dieta y negarse los padres a reintroducir los alimentos que le provocaban la clínica de forma precoz. La determinación de los enzimas DAO y HNMT en mucosa intestinal es una prueba invasiva y no asequible para la mayoría de centros (8). Se han realizado estudios de polimorfismo genético de la región del gen de la DAO y HNMT humana encontrando varios polimorfismos, sobre todo en la DAO, pero que todavía son difíciles de aplicar para el diagnóstico en la práctica clínica habitual (9,10). Más sencillo de realizar es la determinación de DAO plasmática e histamina en sangre y orina pero no siempre son reproductibles a la clínica.

Nosotros hemos recogido 16 casos en 16 meses, con más del doble de casos masculinos que femeninos (11/5) a diferencia de los adultos que suele predominar en mujeres.

La edad media al diagnóstico fue de 6 años y 6 meses con un intervalo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico bastante retrasado de 2 años y 1 mes. Esto ocurría mayoritariamente en los primeros casos que diagnosticamos al ir descartando otras patologías previamente como las alergias alimentarias, intolerancia a la lactosa, enfermedad celiaca, infección por *Helicobacter pylori*, enfermedades metabólicas... que retrasaba el diagnóstico. Tras encontrarnos con los primeros casos y la buena respuesta a la dieta baja en histamina, los siguientes se detectaron más rápidamente y el intervalo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico disminuyó.

El síntoma predominante fue el dolor abdominal inespecífico, sin signos de alarma, que lo presentaban los 16 pacientes. Episodios de diarrea con cultivos negativos que mejoraban pero volvían a recaer lo presentaron 10 pacientes. Menos frecuente fueron los vómitos intermitentes (4/16), cefalea (5/16) y exantema cutáneo (2/16). Todos estos síntomas no los relacionaban con ningún alimento en concreto. No hemos encontrado en la literatura otras series pediátricas de IH con predominio de síntomas digestivos excepto la publicación de Hoffmann y cols. en una revisión de 26 meses diagnosticaban de IH a 16 pacientes donde también predominaba el sexo masculino y el síntoma de dolor abdominal inespecífico.

Previamente al diagnóstico de IH, se descartaron alergia alimentaria en los 16 casos mediante test cutáneos y CAP-RAST hacia los alérgenos alimentarios más frecuentes o que se sospechaba por la historia clínica. También se hicieron estudios metabólicos (ácido láctico, amonio, aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos en orina, carnitina y acilcarnitinas) en 12 pacientes, estudios de imagen (radiografía de abdomen, ecografía abdominal, tránsito digestivo y/o enterorresonancia) en 11 pacientes y gastroscopia con biopsias en 6 pacientes. Todos estos estudios fueron normales.

El diagnóstico de sospecha de IH se realizó mediante la determinación de DAO plasmática en aquellos pacientes que presentaban dos o más síntomas característicos de IH. En 3 casos se obtuvieron valores inferiores a 3 kU/l (considerados como intolerancia esperada), en 11 casos valores

entre 3 y 10 kU/l (intolerancia probable) y en dos casos valores por encima de 10 kU/l considerados como intolerancia improbable. Estos valores normales fueron de 11,1 kU/l y 22,1 kU/l pero que respondieron muy bien a la dieta baja en histamina con provocación alimentaria posterior con recaída por lo que se aceptó este diagnóstico.

Se determinó la histamina en sangre y orina en ocho casos sospechosos de IH, detectándose elevada solamente en un caso que coincidió la extracción sanguínea y recolección de orina con un episodio agudo de abdominalgia y cefalea por lo que se decidió dejar de realizar esta prueba en los siguientes casos. En la revisión de Hoffmann (5) tampoco se encontró utilidad en la determinación de histamina en sangre y orina para el diagnóstico.

El tratamiento consistió en recomendar una dieta en alimentos bajos histamina cuya respuesta suele ser en los primeros días y mantenerla durante 1 mes en los casos respondedores (desaparición de la sintomatología previa) para luego ir introduciendo los alimentos retirados de forma individual. En general son recomendables los alimentos frescos y evitar las conservas, alimentos muy procesados y la cocina muy elaborada.

En muchos casos la IH es transitoria y vuelven a tolerar una dieta normal. Un déficit de DAO permite el paso de histamina del intestino al torrente sanguíneo produciendo los síntomas y posteriormente los metabolitos de la histamina inhiben la HNMT que hace que se prolongue la sintomatología (4). Si se elimina el paso de histamina del intestino al torrente circulatorio se formarán menos metabolitos y se podrá activar el catabolismo enzimático.

En los casos más severos algunos autores recomiendan la administración de antihistamínicos H₁ como la dexclorfeniramina y antihistamínicos H₂ como la ranitidina (8). También se puede administrar suplementos de zinc, cobre, vitamina C y vitamina B₆ que actúan como cofactor de la DAO y pueden mejorar su función. En nuestra revisión, encontramos dos casos (un niño y una niña) que precisaron de la medicación y suplementos tras mejorar mucho con la dieta pero persistir algún episodio menos frecuente y menos intenso de abdominalgia.

Existe en el mercado un preparado, compuesto por extracto de proteína diaminoxidasa de origen porcino, comercializado como suplemento alimentario indicado para la intolerancia a la histamina o la migraña asociada pero no hemos encontrado ensayos clínicos pediátricos que avalen su eficacia y en adultos hay pocos ensayos clínicos (11).

Se han descrito casos asociados a dermatitis atópica sin alergia alimentaria con mejoría con dieta baja en histamina (12), que en nuestra revisión encontramos un caso, y la dieta puede ayudar a controlar pacientes alérgicos a muchos alimentos. Se ha relacionado la IH también con la migraña con síntomas digestivos (13,14) y se está relacionando también con la fibromialgia en adultos. Posteriormente a los casos incluidos en nuestra serie, hemos tenido dos hermanos con IH cuya madre estaba diagnosticada de fibromialgia y también ha presentado una DAO disminuida con mejoría tras iniciar una dieta baja en histamina.

El diagnóstico diferencial se efectuaría con las alergias a alimentos, dermatitis atópica, enfermedad celiaca, intolerancia a hidratos de carbono (lactosa, fructosa...), migraña, síndrome de vómitos cíclicos, síndrome de intestino irritable y otros trastornos funcionales, algún error congénito del metabolismo de presentación tardía y asociado a episodios de vómitos y abdominalgia como la enfermedad de jarabe de arce e incluso la anorexia nerviosa (15).

El reconocimiento de este cuadro no está exento de polémica al presentar una sintomatología diversa e inespecífica y existir pocas publicaciones. Este estudio observacional y retrospectivo presenta un número reducido de casos pero pretendemos que ante la presencia de pacientes con cuadros digestivos susceptibles de corresponder a una IH se piense más en ella, se puedan diagnosticar más casos, se pueda conocer más esta entidad y se eviten pruebas innecesarias.

Como conclusión remarcar que la IH es un cuadro a tener en cuenta en pacientes con problemas digestivos crónicos e inespecíficos sin un diagnóstico claro. La determinación de la DAO plasmática puede ayudar a seleccionar los pacientes para la realización de una dieta específica con alimentos bajos en histamina y la determinación de histamina en sangre y orina no es útil para el diagnóstico que se confirmará con una respuesta a la dieta baja en histamina y también una prueba de provocación con la dieta habitual posteriormente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Veciana Nogués MT, Vidal Carou MC. Dieta baja en histamina. En: Salas-Salvadó J, Bonada Sanjaume A, Trallero Casaña R, Saló Solà M, Burgos Peláez R, editores. Nutrición y dietética clínica. 2.ª ed. Barcelona: Ediciones Elsevier España; 2008. p. 443-8.
2. Schwelberger HG. Histamine intolerance: A metabolic disease? *Inflamm Res* 2010; 59(Supl. 2):s219-s221.
3. Schwelberger HG. Histamine intolerance: Overestimated or underestimated? *Inflamm Res* 2009;58(Supl.1):s51-s52.
4. Maintz L, Novac N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1185-96.
5. Hoffmann K, Gruber E, Jahnel 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.
6. Komericki P, Klein G, Reider N, Hawranek T, Strimtz T, Lang R, et al. Histamine intolerance: Lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Wien Klein Wochenschr* 2011; 123:15-20.
7. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Rappersberger K, Jarisch R. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:305-11.
8. Amon U, Bangha E, Küster T, Menne A, Wollrath IB, Gibbs BF. Enteral histaminosis: Clinical implications. *Inflamm Res* 1999;47:291-5.
9. Petersen J, Drasche A, Raithel M, Schwelberger HG. Analysis of genetic polymorphisms of enzymes involved in histamine metabolism. *Inflamm Res* 2003;52(Supl. 1):S69-S70.
10. Schwelberger HG, Drasche A, Petersen J, Raithel M. Genetic polymorphisms of histamine degrading enzymes: From small-scale screening to high-throughput routine testing. *Inflamm Res* 2003;52(Supl. 1):S71-S73.
11. Missbichler A, Mayer I, Pongracz C, Gaboer F, Komericki P. Supplementation of enteric coated diamine oxidase improves intestinal degradation of food-borne biogenic amines in case of histamine intolerance. *Clin Nutr Suppl. 6th Annual Conference of the European Nutraceutical Association (ENA). March 13th 2010.*
12. Chung BY, Cho SI, Ahn IS, Lee HB, Kim HO, Park CW, et al. Treatment of atopic dermatitis with a low-histamine diet. *Ann Dermatol* 2011;23(Supl. 1):S91-S95.
13. 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;23:982-5.
14. Millichap J, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol* 2003;28:9-15.
15. Stolze I, KP. Histaminintoleranz imitiert anorexia nervosa. *Hautarzt* 2010;61:776-8.