

## CELIAQUÍA E HISTAMINOSIS: NUESTRA EXPERIENCIA

La necesidad de preparar esta ponencia surge de la observación durante años de la confusión que presentaban los pacientes que llegaban a nuestras consultas, después de un largo peregrinar, a los que les habían retirado el gluten, unas veces con el diagnóstico de celiacía y otras no, y sin mejoría de sus síntomas.

Se les hacía una restricción total del gluten tras hacerles pruebas, unas más agresivas que otras, que en algunos casos eran positivas y en otros negativas, sin determinar si aquella retirada iba a ser temporal o para siempre, a veces tras el diagnóstico de celiacía y en otros casos llamándolo *Sensibilidad al Gluten No Celiaca* (SGNC). En otras ocasiones esa exclusión alimentaria no estaba sustentada por ninguna prueba médica, sino por una sospecha no confirmada o por la moda de que una dieta sin gluten parece que es más saludable. Lo más importante es que estos pacientes, aún con la restricción y esfuerzo de una dieta sin gluten, continuaban con su sintomatología, en algunos casos había habido algo de mejoría, pero la mayoría continuaban como al principio.

### *Enfermedad Celiaca.*

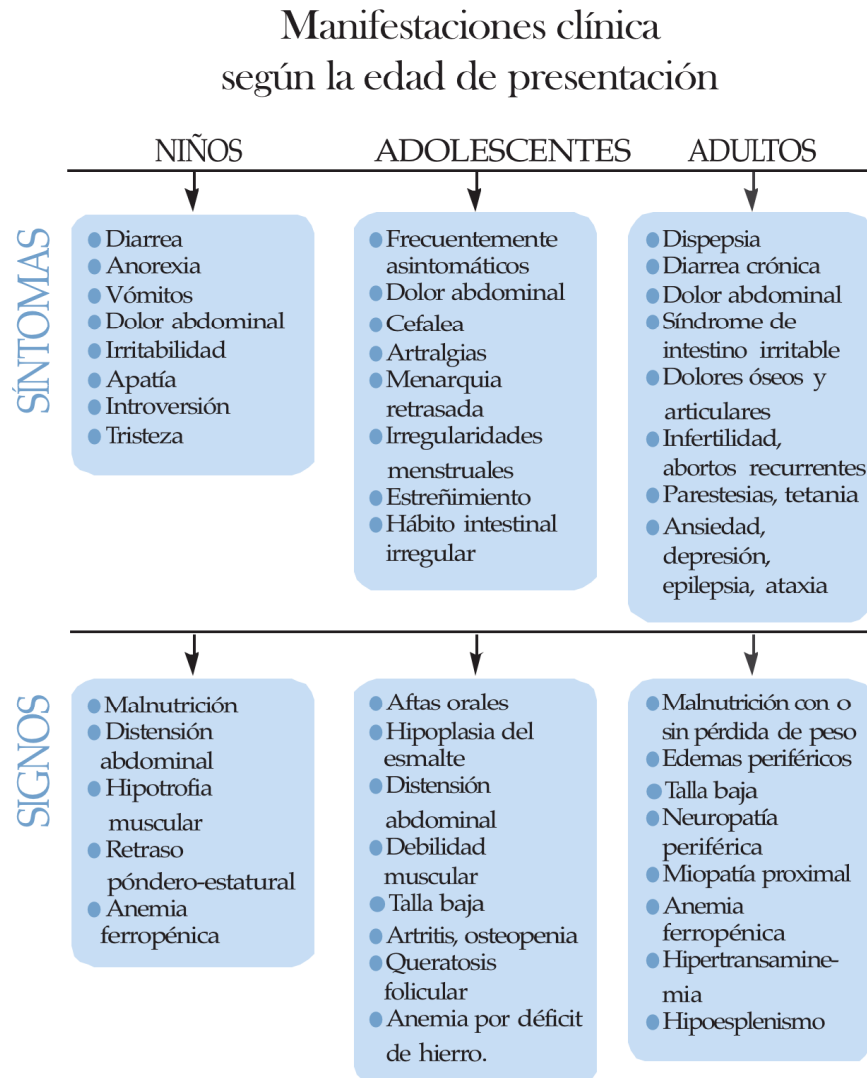
---

Aunque la primera descripción de *Enfermedad Celiaca* (EC), fue realizada por Samuel Gee en 1888, no fue hasta los años cincuenta del pasado siglo, cuando Dicke y Van de Kamer establecieron una relación causa-efecto entre la ingesta de alimentos con gluten, y el empeoramiento de los síntomas. Desde entonces y hasta nuestros días quedó establecido que el único tratamiento eficaz es una *Dieta Libre de Gluten* (DLG) de forma estricta y mantenida a lo largo de la vida del paciente (Paveley W, 1988).

La EC, considerada hasta hace pocos años sólo como una enteropatía sensible al gluten, es hoy definida como un proceso inmune sistémico mediado por alteraciones producidas por gluten y prolaminas afines en individuos genéticamente susceptibles (Polanco I, 2013).

Los síntomas, signos y enfermedades relacionadas con la EC, van ampliándose en concordancia con las cada vez más numerosas

investigaciones sobre la celiacía. La Dra. Isabel Polanco, en 2008, recogió de forma esquematizada en el “Libro blanco de la enfermedad celíaca” los síntomas y signos de la EC.



Para que un paciente sea celíaco tiene que cumplir las siguientes características:

- Respuesta positiva a una *Dieta Libre de Gluten (DLG)*.
- Presencia de autoanticuerpos específicos: anti-transglutaminasa /anti-endomisio/anti-gliadina.
- Alteraciones de las microvellosidades intestinales, desde una afectación moderada hasta una aplasia de microvellosidades.

- Prueba genética positiva, con presencia de haplotipos HLA-DQ2 y/o DQ8.

Respecto a la prevalencia de la *EC*, podemos reseñar que es del 1%, con lo que 1 de cada 100 recién nacidos vivos van a padecerla a lo largo de su vida. La relación mujer-varón es de 2:1.

### *Crítica al diagnóstico*

---

Ninguno de estos criterios antes reseñados por sí mismos, confirma el diagnóstico de manera unívoca, ya que cada uno de ellos puede darse en otras enfermedades diferentes. Por ejemplo, el que sea positivo el marcador genético, presente en un 30% de la población, no implica el padecimiento de la enfermedad.

Hoy día se considera una condición indispensable que los marcadores genéticos sean positivos, uno de ellos o los dos (Husby S, 2012). Esto nos obligaría a pensar que en los últimos 30 años, muchas de las personas diagnosticadas de *Enfermedad Celiaca (EC)*, realmente, no eran propiamente celíacos. Esta prueba no se realizaba más que en los casos en que no se cumplían los 3 criterios primeros. Aún se sigue haciendo así en muchos hospitales.

Sin embargo, continuamos viendo diagnósticos de *EC* recientes que no se ajustan aún a estos criterios. En bastantes ocasiones nos ha llegado el enfermo con este diagnóstico, donde el único criterio que se había cumplido era una respuesta positiva a una *Dieta Libre de Gluten (DLG)*. Aún más llamativo son los casos en que nos llega el paciente que no cumple siquiera el criterio de mejoría de síntomas tras la dieta sin gluten y le han diagnosticado de "*Celiaquía Refractaria*" (*CR*).

En vista de lo anterior y en contraposición de la navaja de Ockham, se han considerado otras opciones diagnósticas con el fin de clasificar de otra forma los casos que ahora no entran dentro de la celiarquía pero que antes sí. Así se ha definido la *Sensibilidad al Gluten No Celiaca (SGNC)* como un síndrome caracterizado por síntomas intestinales y extra-intestinales relacionados con la

ingestión de alimentos que contienen gluten, en pacientes que no cumplen los criterios de *Enfermedad Celiaca (EC)* ni de *Alergia al Trigo* (Sapone A, 2010; Biesiekierski JR, 2011). Se piensa que la prevalencia de la *SGNC* es unas 10 veces mayor a la de la *EC*, pero no se conoce con certeza por la falta de parámetros diagnósticos de la *SGNC*. Hasta el momento, para los digestivos, se trata de un diagnóstico por exclusión, ya que carecen de parámetros analíticos para su detección (Fasano A, 2011, 2015; Catassi C, 2015). Todo esto indica insuficiencia de criterios diagnósticos.

Clínicamente la *SGNC* presenta síntomas multisistémicos, donde se encuentran tanto síntomas digestivos como extradigestivos. Los síntomas pueden ser los mismos que encontramos en el esquema de síntomas y signos de *EC*. Además, hay que tener en cuenta que hay una gran coincidencia sintomatológica con el *Síndrome de Intestino Irritable (SII)* (Catassi C, 2015), tal como son descritos por la World Gastroenterology Organisation (WGO).

Estamos observando como se ha optado por intentar no cambiar el nombre de un diagnóstico, sin embargo la manera en que se ensanchan los criterios para no reconocer otros diagnósticos comienza a rayar lo humorístico: *“Estos son mis principios. Si no les gustan tengo otros”*.

Objetivamente, hay dos hechos claros:

- 1- Ninguno de los parámetros analíticos que se manejan como alterados y que pudieran utilizarse para el diagnóstico de celiaquía forman parte activa en el mecanismo patogénico de *EC*.
- 2- Atribuir a las “gliadinas” toda la responsabilidad creemos que no tiene por qué ser correcto.

#### *Aportaciones del grupo HISTAL*

---

En nuestro grupo, y desde que se consolidó el diagnóstico de Histaminosis Alimentaria No Alérgica (*HANA*) en el año 1982 (Elorza FL, 1982), hemos hecho las siguientes observaciones de los pacientes que llegan a nuestras consultas en referencia a la problemática con el gluten:

1- Del colectivo de enfermos global con síntomas incluidos dentro de la *EC*, sólo un pequeño porcentaje tienen marcadores genéticos positivos de celiaquía.

2- Menos del 1% mejoran totalmente con una dieta exenta de gluten.

3- Menos del 1% tienen liberaciones de Histamina única y exclusivamente a proteínas del trigo.

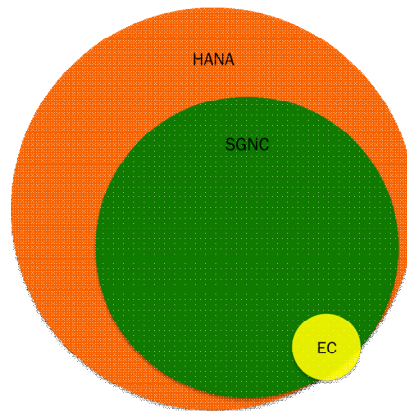
4- Sólo algún enfermo excepcionalmente tiene liberación de Histamina negativa al trigo, con criterios de *EC* positivos y que mejoran con una dieta exenta de gluten.

Se ha demostrado que suele haber otros alimentos no tolerados por el paciente en la *EC*, en la *SGNC* y en la *Celiaquía Refractaria (CR)*, por lo que en muchas ocasiones eliminar simplemente el gluten de la dieta no proporciona la mejoría sintomática esperada.

Tanto la *EC*, como la *SGNC*, como la *CR* son enfermedades cuya sintomatología y tratamiento quedan englobados dentro del diagnóstico y tratamiento de la *Histaminosis Alimentaria No Alérgica (HANA)*. Siendo el *HANA* una entidad más amplia en la que consideramos los alimentos que con más frecuencia provocan las respuestas inmunológicas no alérgicas causantes de la liberación de Histamina endógena (Orr E, 1975; Chan TB, 1987; Schmidt WU, 1990; Onodera KO, 1994; Neutra MR, 1996; Zivny JH, 2001; Maintz L, 2006; Maintz L, 2007).

Se calcula que el 40% de la población tiene problemas de Histaminosis a algún alimento. A la cabeza de los alimentos que con más frecuencia producen esta reacción está la leche, incluyendo a todos los derivados lácteos, que se encuentra en un 92% de los pacientes con *HANA*.

Según nuestros estudios, la Histaminosis al trigo en los pacientes con *HANA* ha ido aumentando en los últimos años, pasando de un 39,3% en 2011 a un 60% en 2015. Éste es un dato que nos ha preocupado mucho, teniendo en cuenta que en los anteriores 20 años se había mantenido su prevalencia alrededor del 40% y que en sólo 5 años ha aumentado un 20% más.



La prevalencia de la Histaminosis al trigo es más frecuente en mujeres. No hay ningún rango de edad en el que se dé con mayor frecuencia de forma significativa.

En nuestra experiencia, encontrar todos los alimentos que provocan un aumento de Histamina endógena en el paciente es lo que nos ayuda a solucionar el problema, tanto si los marcadores genéticos de celiaquía son positivos como si son negativos. Sin ignorar que 1 de cada 20.000 pacientes con *HANA*, tiene una *EC* sin Histaminosis al trigo. Posiblemente éste sea el paciente realmente con *EC*, sin *HANA*, el resto están todos dentro del diagnóstico de la Histaminosis.

*HANA* es una enfermedad adquirida, no tenemos datos para pensar que haya un componente genético. Tras la activación de las placas de Peyer se produce una liberación de leucocitos (Bachelet I, 2006; Bachelet I, 2007; Weissler A, 2008). Todos los síntomas llevan a dos procesos causantes: Inflamatorio y Autoinmune.

A lo largo de nuestra experiencia hemos observado que hay enfermedades crónicas relacionadas con el *HANA* como la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus y otras que estamos valorando actualmente como la esclerosis múltiple y la espondilitis anquilosante.

También hemos observado otras enfermedades, clasificadas como tales recientemente, sin alteraciones estructurales, que no son más que un conjunto de síntomas de Histaminosis como el *Síndrome de Intestino Irritable (SII)* o los síntomas de *Fibromialgia (FMA)*.

Primero se codificaron los síntomas de *FMA*, después se relacionaron los síntomas de *SII* con la *FMA* por ser coincidentes. Posteriormente se ha asociado a la Cefalea de difícil control con medicación. Actualmente todas estas enfermedades se están relacionando con la *EC* y la *SGNC*. Y nosotros no pasamos por alto que todas ellas están enmarcadas dentro de la sintomatología típica de *HANA*. Enfermedades todas que llevamos tratando desde hace más de 30 años con el control de la dieta, con un 96% de buena evolución.

### *Parte final. Conclusiones*

---

Desde 1981 hemos ido gestionando el conocimiento de la Histaminosis basándonos exclusivamente en la historia natural de la enfermedad, observando el comportamiento de los síntomas en los enfermos, a partir de ahí hemos sacado nuestras conclusiones.

1. Probablemente en futuros estudios tendremos que pensar y buscar un mismo origen para enfermedades como la *Enfermedad Celíaca (EC)* y la *Histaminosis Alimentaria No Alérgica (HANA)*. Aunque posiblemente se trata de dos entidades diferentes, actualmente estamos viendo cómo todos los síntomas de *EC* están descritos como síntomas de *HANA* ya en 1985. Por ejemplo, el mecanismo inflamatorio descrito en la *EC* con el aumento de Interferones e interleuquinas es el mismo que se ha descrito en otras enfermedades como las enfermedades inflamatorias intestinales y también en la Histaminosis.
2. No planteamos realizar el diagnóstico de celiaquía, aunque tampoco lo rechazamos, pero no es el prioritario porque tenemos opciones más universales.
3. Actualmente nos estamos centrando en la gran repercusión del cerebro y el sistema digestivo, el sistema Neuroenteral, que nos lleva a la Neuroinmunoendocrinología, y al integrarlos llegamos a la Neuroenteroimunoendocrinología. Estamos centrando nuestros esfuerzos

en comprender mejor las señales del cerebro y cómo las modula el aparato digestivo de forma que una persona que hace correctamente la dieta y en la que debería ir todo bien, pueda tener recaídas ocasionales, sospechamos que ligadas a las emociones y al sistema digestivo. Esto ocurre en muy pocas ocasiones, pero puede llegar a ocurrir en algunos pacientes.

Precisamente, los casos que no avanzan con la mejoría que esperamos son los que más nos hacen aprender y los que nos recuerdan que aún tenemos mucho por investigar.

#### Bibliografía:

1. Paveley W. From Arataeus to Crosby: a History of coeliac disease. *British Medical Journal* 1988; 297: 24-31.
2. Polanco I. Enfermedad celiaca presente y futuro. Ed Ergon Madrid 2013. Cap 15.
3. Polanco I. Libro blanco de la enfermedad celíaca. Ed ICM Madrid 2008; 5, 9.
4. Husby S, Koletsko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Pillips A. Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):136-60.
5. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: Gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:75-80.
6. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508-14.
7. Fasano A, Catassi C, Sapone A, Sanders DS, Ciacci C, Schumann M, et al. Conferencia de consenso sobre la sensibilidad al gluten, Londres, 11 y 12 de febrero de 2011. [www.drschaer-institute.com](http://www.drschaer-institute.com)
8. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Non-celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterol* 2015;148:1195-204.



9. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, Cellier C, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015 Jun; 7 (6): 4966-4977.
10. World Gastroenterology Organisation (2009) Irritable bowel syndrome: a global perspective. April 20. World Gastroenterology Organisation Global Guideline.
11. Elorza FL, Rubio N, Lizaso M, Malagon F, Dorado ME. Standardization of the histamine liberation test. *Allergol Immunopathol* 1982;10:221-8.
12. Orr E, Quay WB. Hypothalamic 24-hour rhythms in histamine, histidine, decarboxylase and histamine-N-methyltransferase. *Endocrinology* 1975;96:941-5. □
13. Chan TB, Eiser N, Shelton D, Rees PJ. Histamine receptors and pulmonary epithelial permeability. *Br J Dis Chest* 1987;81:260-7.
14. Schmidt WU, Sattler J, Hesterberg R, Roher HD, Zoedler T, Sitter H, Lorenz W. Human intestinal diamine oxidase (DAO) activity in Crohn's disease: a new marker for disease assessment? *Agents Actions* 1990;30:267-70.
15. Onodera KO, Yamatodani A, Watanabe T, Wada H. Neuropharmacology of the histaminergic neuron system in the brain and its relationship with behavioural disorders. *Prog Neurobiol* 1994;42:685-702.
16. Neutra MR, Frey A, Kraehenbuhl JP. Epithelial M cells: gateways for mucosal infection and immunization. *Cell* 1996;86:345-48. □
17. Zivny JH, Moldoveanu Z, Vu HL, Russell MW, Mestecky J, Elson CO. Mechanisms of immune tolerance to food antigens in humans. *Clin Immunol* 2001;101:158-68.
18. Maintz L, Bieber T, Novak N. Histamine Food Intolerance in Clinical Practice. *Dtsch Arztebl* 2006;103:3477-83.
19. Maintz L, Novak Z. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007;85(5):1185-96.
20. Bachelet I, Levi-Schaffer F, Mekori YA. Mast cells: not only in allergy. *Immunol.Allergy Clin.North Am.* 2006;26:407-25.
21. Bachelet I, Levi-Schaffer F. Mast cells as effector cells: a co-stimulating question. *Trends Immunol.* 2007;28:360-65.

22. Weissler A, Mekori YA, Mor A. The role of mast cells in non-allergic inflammation. *Isr.Med.Assoc.J* 2008;10:843-45.