

Zespół nietolerancji histaminy – fakty i mity

Histamine intolerance syndrome – facts and myths



Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek
ORCID
0000-0002-6763-8012

Collegium Witelona
Uczelnia Państwowa
Legnica

SUMMARY

Histamine performs a number of important physiological functions in the body in terms of smooth muscle tone, glandular secretion, neurotransmission and immunomodulation, acting through four types of H1-H4 receptors, widely distributed in cells and tissues. An increase in histamine concentration or metabolic disorders can lead to a variety of symptoms. Elevated levels of histamine in the blood may occur in healthy people after eating foods with a high content of histamine, which causes multiforme rashes, headaches or abdominal discomfort. Histamine intolerance syndrome depends on the reduced activity of enzymes (diamine oxidase - DAO, N - methyltransferase) that degrade histamine. Diagnosis of the syndrome followed by therapy based on a histamine-free diet and DAO supplementation may improve the patient's quality of life.

.....

Histamina pełni szereg ważnych funkcji fizjologicznych w organizmie w zakresie napięcia mięśni gładkich, wydzielania gruczołowego, neurotransmisji oraz immunomodulacji, działając poprzez cztery typy receptorów H1-H4, szeroko rozpowszechnionych w komórkach i tkankach. Wzrost stężenia histaminy, albo zaburzenia metabolizmu mogą prowadzić do różnorodnych objawów. Podwyższone stężenie histaminy we krwi może wystąpić u osób zdrowych po spożyciu pokarmów z dużą zawartością histaminy, co powoduje osutki wielopostaciowe, bóle głowy lub dyskomfort w jamie brzusznej. Zespół nietolerancji histaminy zależy od zmniejszonej aktywności enzymów degradujących (diaminooksydaza – DAO, N - metylotransferaza) histaminy. Rozpoznanie zespołu, a następnie terapia oparta na diecie bezhistaminowej i suplementacji DAO może poprawić jakość życia chorego.

Panaszek B: Zespół nietolerancji histaminy – fakty i mity. *Alergia*, 2023, 2; 22-24

Spożycie pierwszych w sezonie truskawek, malin, sałaty i ogórków, szczególnie dużych

Spożycie pierwszych w sezonie truskawek, malin, sałaty i ogórków, szczególnie dużych objętościowo porcji, może dość często wywołać wielopostaciową osutkę, bóle głowy, dyskomfort w jamie brzusznej, kołatanie serca, hipotonię u osób całkowicie zdrowych. Podobieństwo objawów z reguły sugeruje nadwrażliwość alergiczną, ale w większości przypadków objawy ustępują i nie nawracają po kolejnym spożyciu nowalijek [1]. Organizm uzyskuje tolerancję obecnych w świeżych owocach i warzywach wysokich stężeń naczynioaktywnych amin biogennych oraz ich prekursorów (serotonina, dopamina, fenyletylamina, tyramina), a przede wszystkim histaminy [2]. Prawidłowo reaguje system enzymów degradujących histaminę (diaminooksydaza - DAO, N-metylotransferaza), który neutralizuje aktywność tej bioaminy poprzez oksydację i metylację.

Może się jednak zdarzyć, że aktywność enzymów neutralizujących histaminę jest niska, albo blokowana, nie wystarcza do jej utylizacji, co skutkuje przewlekłością i nawrotowością objawów charakterystycznych dla zespołu nietolerancji histaminy [3].

Innym problemem klinicznym jest, zdarzająca się sporadycznie, nadwrażliwość alergiczna IgE zależna na aler-

geny pokarmowe, występujące w owocach i warzywach, powodująca również alergiczne reakcje krzyżowe [4,5]. W prospektywnym badaniu 501 dorosłych pacjentów (393 kobiety, 108 mężczyzn) powyżej 18 r.ż., które oparto na szczegółowym wywiadzie lekarskim, badaniu fizykalnym i pomiarze stężenia swoistej dla alergenu IgE w surowicy wykazano, że nietolerancja amin biogennych w diecie wystąpiła w 250 przypadkach, a więc stanowiła odsetek 50% grupy badanej [3]. Interesujące, że w 40% przypadków przyczyną objawów nietolerancji histaminy były owoce, natomiast liczbę przypadków alergii pokarmowej IgE zależnej obserwowano jedynie u 5. pacjentów (1%).

Histamina

Histamina pełni szereg ważnych funkcji fizjologicznych w organizmie w zakresie napięcia mięśni gładkich, wydzielania gruczołowego, neurotransmisji oraz immunomodulacji, działając poprzez cztery typy receptorów H1-H4, szeroko rozpowszechnionych w komórkach i tkankach [6].

W stanach patologicznych histamina jest klasycznym mediatorem zapalnym, powodującym rozszerzenie i wzrost przepuszczalności naczyń i stymulującym uwalnianie neuropeptydów z wolnych zakończeń bezmielinywch włókien C w odruchu aksonowym [7].

Słowa kluczowe:
nietolerancja
histaminy,
diaminooksydaza,
dieta bezhistaminowa

Key words:
histamine intolerance,
diamine oxidase,
histamine-free diet



Zaburzenia metabolizmu histaminy

Patologiczne działanie histaminy ujawnia się w stanach nadmiernego jej uwalniania z ziarnistości komórek (mastocyty, bazoofile) w czasie IgE zależnej reakcji alergicznej oraz innych zjawisk immunologicznych i nieimmunologicznych (nadwrażliwość), nieprawidłowego metabolizmu (nietolerancja) i suplementacji tej aktywnej naczyniowo bioaminy poprzez spożywanie produktów bogatych w histaminę (toksyczność) [3]. Aktywacja mastocytów i bazofilów może zachodzić również po wpływem anafilatoksyn komplementu (C3a, C5a), cytokin (IL-1, IL-3, IL-8, GM-CSF), czynnika aktywującego płytki krwi (PAF), w środowisku hiperosmolarnym, bogatym w lipoproteiny, adenozyne, superoksydazy i poddanym niedotlenieniu [8].

Wiele czynników chemicznych i fizycznych może być również odpowiedzialnych za uwalnianie histaminy z mastocytów, na przykład ekstremalne temperatury, urazy, wibracje (pokrzywki wywołane m.in. dermatografizm) lub alkohol oraz niektóre leki (opiaty, NLPZ, hipotensyjne, antyarytmiczne, antydepresyjne, antybiotyki, mukolityki, prokinetyki) (Tab.1) [9].

Aktywacja komórek tucznych odgrywa kluczową rolę w patogenezie wielu chorób – nie tylko alergicznych, ale także autoimmunologicznych (autoreaktywne IgE), takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, czy toczeń układowy.

Zdolność syntezy de novo histaminy demonstrują także inne komórki, a mianowicie płytki krwi, monocyty/makrofagi, komórki dendrytyczne, neutrofile i limfocyty [10].

Wyszczególnione powyżej sytuacje mogą być właśnie przyczyną zespołu nietolerancji histaminy, w którym obserwuje się objawy działania histaminy nawet bez wzrostu jej stężenia w surowicy krwi wskutek zaburzeń metabolizmu bioaminy [6]. Genetyczne uwarunkowanie zmniejszonego metabolizmu histaminy udowodniono, identyfikując różne polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP) w genie DAO, wykazując przy tym, że są one związane z aktywnością DAO w surowicy i nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [11, 12].

Histamina ulega metabolizmowi w toku metylacji do N- -metylhistaminy i kwasu metylimidazoloocetowego, a także poprzez oksydację do kwasu imidazoloocetowego [10].

Enzymem odpowiedzialnym za metylację histaminy jest N-metylotransferaza, a za oksydację odpowiada diaminooksydaza (DAO), która odgrywa większą rolę w alergologii, ponieważ enzym ten obecny jest we wszystkich komórkach zapalenia alergicznego oraz w przewodzie pokarmowym [13].

Produktami spożywczymi, zawierającymi dużą dawkę histaminy, oprócz owoców i warzyw, są ryby (szczególnie nieświeże – scombroid), skorupiaki, sery pleśniowe, wędliny, keczup, ocet winny, kiszona kapusta, czekolada, alkohole, szczególnie czerwone wino, przyprawy (lukrecja) i dodatki do żywności (barwniki, konserwanty, słodzi-

ki) i wiele innych (Rys. 1) [14]. Produkty te, wytwarzane z nich soki i napoje, a także niektóre leki mogą również zwiększać wydzielanie histaminy z komórek tucznych i jednocześnie blokować DAO, co sprzyja przekroczeniu bariery jelitowej i przejściu histaminy do naczyń krwionośnych [15].

Objawy kliniczne zespołu

Objawy kliniczne zespołu zależą od działania histaminy na wiele narządów i układów, a najczęściej można obserwować mdłości, biegunkę, różnorodny wykwity skórny, świąd, katar, bóle głowy, napad astmy oskrzelowej.

1 Tab.	Leki zwiększające stężenie histaminy i blokujące działanie DAO [6]
	Środki kontrastowe
	Miorelaksanty (Pancuronium)
	Narkotyki (Thiopental)
	Analgetyki (Morfina, NLPZ)
	Leki hipotensyjne (Verapamil, Alprenolol, Dihydralazyna)
	Leki antyarytmiczne (Propafenon)
	Diuretyki (Amylorid)
	Leki prokinetyczne (Metoclopramid)
	Antybiotyki (Cefalosporyny, aminoglikozydy, Izoniazyd, Kwas klawulanowy)
	Mukolityki (Acetylocysteina, Ambroksol)
	Broncholityki (Aminofilina)
	H-2 blokery histaminowe (Cymetydyna)
	Cytostatyki (Cyklofosfamid)
	Antydepresanty (Amitriptylina)

wej, kołatanie serca lub obniżenie ciśnienia krwi [6].

Wielopłaszczyznowe objawy kliniczne powodują, że rozpoznanie nietolerancji histaminy jest nadal dość trudne, ponieważ często są one błędnie interpretowane przez pacjenta i lekarza przy braku wiarygodnego biomarkera diagnostycznego.

Objawy zespołu nadwrażliwości na histaminę, ich wywoływanie przez niektóre rodzaje żywności, napojów i leków są często przypisywane różnym chorobom, takim jak alergii pokarmowa i inne nietolerancje pokarmowe, mastocytoza, choroby psychosomatyczne czy niepożądane reakcje na leki [3]. Zatem, niezbędna jest skrupulatna diagnostyka różnicowa w zakresie typowych dla zespołu objawów wsparta badaniami laboratoryjnymi.

Rozpoznanie

Algorytm diagnostyczny zespołu, powinien rozpoczynać się od diety połączonej ze starannym odnotowywaniem objawów, które pojawiły się po spożyciu pokarmu, identyfikacją dokładnych rodzajów pokarmów wywołujących objawy oraz oznaczeniem zawartości histaminy w tych pokarmach [2]. Celowa diagnostycznie wydaje się podwójnie ślepa, kontrolowana placebo doustna prowokacja histaminą z oceną stężenia histaminy w osoczu

Prace nadesłano

10.07.2023

Zaakceptowano do druku 23.07.2023

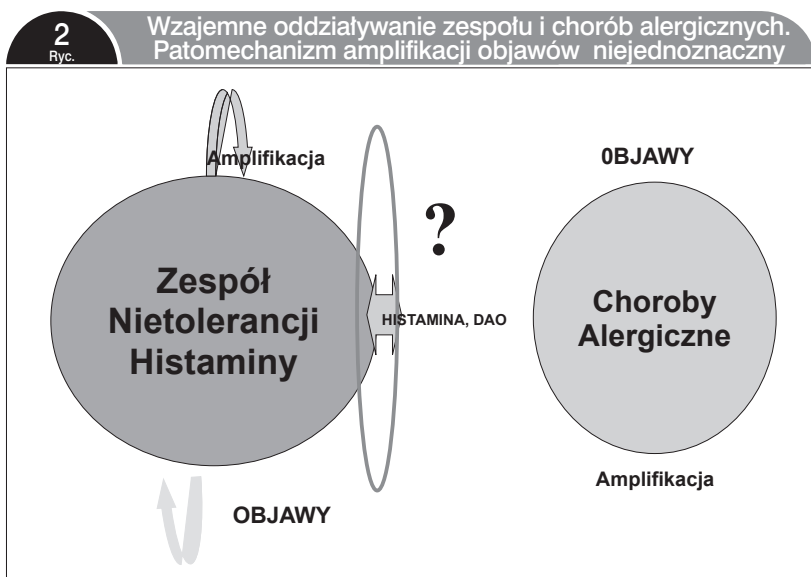
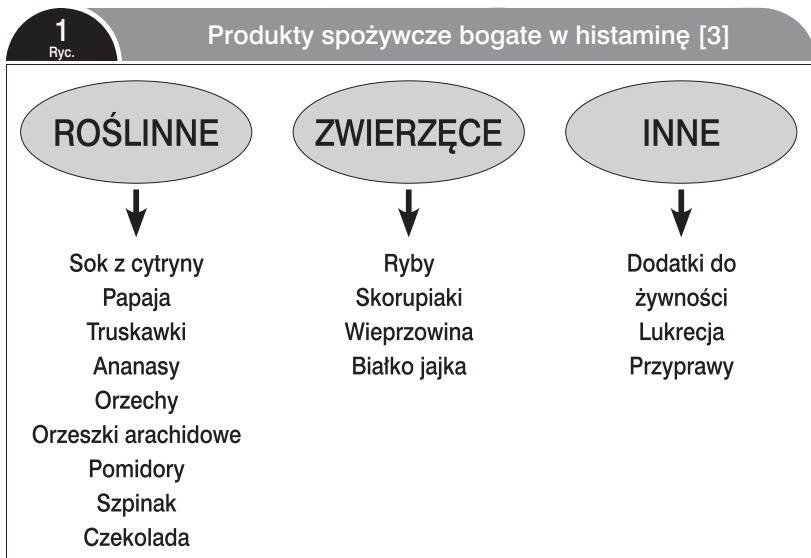
Adres do korespondencji:
Bernard Panaszek
Gabinet Internistyczny -
Alergologiczny
50-434 Wrocław,
ul. Generała Ignacego
Prądzyńskiego 14/1A
e-mail:
bernard.panaszek@gmail.com

Nie zgłaszam konfliktu interesów

i obiektywną oceną objawów wywołanych przez podaną histaminę [3]. Jednakże, pomijając koszty i pracochłonność takiego testu, trudne do zaakceptowania w codziennej praktyce, doustna prowokacja histaminą jest bardzo trudna do standaryzacji. Poza tym, na podstawie wielo-

netolerancji histaminy opublikowano, że nawet u pacjentów z jawną nietolerancją histaminy prowokacja doustna była dodatnia tylko u 50% badanych [16].

- Podstawą rozpoznania nietolerancji histaminy może być oznaczenie stężenia diaminooksydazy ewentualnie uzupełnione o pomiar stężenia bioaminy w surowicy krwi [17].
- Wydaje się, że pewne znaczenie w diagnostyce ma trwałość bąbla i rumienia reflektorycznego po histaminie w skórny teście punktowym, w którym reakcja bąblowo-rumieniowa utrzymuje się znacznie dłużej, nawet do 50 min u osoby, wykazującej objawy kliniczne zespołu nietolerancji histaminy [18].



ośrodkowego badania, dotyczącego wiarygodności ślepej prowokacji doustnej histaminą w celu potwierdzenia

Postępowanie

W terapii farmakologicznej przydatne są leki przeciwhistaminowe, podobnie jak suplementacja diaminooksydazy (DAO). Ważną zasadą jest unikanie produktów bogatych w histaminę oraz środków z lekami włącznie, zwiększających endogenne uwalnianie tej bioaminy oraz blokujących aktywność DAO i N- metylotransferazy [19].

Rygorystyczna dieta nie wydaje się wskazana, może pogorszyć jakość życia pacjentów, należy skoncentrować się raczej na kilku głównych pokarmach bogatych w histaminę.

Pacjenci zwykle reagują na dietę o niskiej zawartości histaminy w ciągu kilku dni, a wtedy dieta powinna być utrzymana przez jeden miesiąc, natomiast po ustąpieniu objawów wycofane produkty żywnościowe mogą być stopniowo ponownie wprowadzane [3].

Kontestatorom, kwestionującym kliniczne znaczenie zespołu nietolerancji histaminy nie sposób odmówić pewnych racji [19]. Należy podkreślić jednak, że w dobrze udokumentowanych badaniach klinicznych udowodniono nasilenie objawów choroby podstawowej to jest atopowego zapalenia skóry, pokrzywki przewlekłej i innych u osób nietolerujących histaminy po spożyciu pokarmu obfitego w histaminę oraz poprawę stanu klinicznego pacjentów po wprowadzeniu diety ograniczającej zewnętrzną podaż histaminy (Rys. 2) [20].

Zalecenie racjonalnej, nierygorystycznej diety i suplementacji DAO w przypadkach chorób alergicznych opornych na farmakoterapię może korzystnie wpłynąć na przebieg choroby u pacjentów z zespołem nietolerancji histaminy. ■

Piśmiennictwo: 1. San Mauro Martin I, Brachero S, Garicano Vilar E. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016 ;44:475-83. 2. Solymosi D, Sárdy M, Pónyai G. Interdisciplinary Significance of Food-Related Adverse Reactions in Adulthood. *Nutrients*. 2020;12(12):3725. 3. Kovacova-Hanuszkova E, Buday T, Gavliakova S, et al. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:498-506 4. Hassan AK, Venkatesh YP. An overview of fruit allergy and the causative allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47:180-7 5. Szmagierewski W, Panaszek B. Źródła alergenów reagujących krzyżowo i ich znaczenie kliniczne. *Alergia* 2010;4:32-38. 6. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1185-96 7. Roikjer J, Croosu SS, Hansen TM, et al. The Histamine-Induced Axon-Reflex Response in People With Type 1 Diabetes With and Without Peripheral Neuropathy and Pain: A Clinical, Observational Study. *J Pain*. 2022;23:1167-1176. 8. Grevers G, Roken M. Ilustrowany podręcznik chorób alergicznych. (red. wyd. polskiego B. Panaszek) Elsevier, Wrocław 2009 9. Yu Y, Blokhuis BR, Garssen J, et al. Non-IgE mediated mast cell activation. *Eur J Pharmacol*. 2016 May 5;778:33-43. 10. Panaszek B, Pawłowicz R, Grzegorzółka J, et al. Autoreactive IgE in Chronic Spontaneous/Idiopathic Urticaria and Basophil/Mastocyte Priming Phenomenon, as a Feature of Autoimmune Nature of the Syndrome. 11. Maintz L, Yu C-F, Rodríguez E, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy* 2011;66: 893-902. 12. Agúndez JAG, Ayuso P, Cornejo-García JA, et al. The diamine oxidase gene is associated with hypersensitivity response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *PLoS One* 2012;7(11): e47571 13. Wüthrich B. Allergic and intolerance reactions to wine. *Allergol Select*. 2018;2:80-88. 14. Wantke F, Hemmer W, Haglmüller T, et al. Histamine in wine. Bronchoconstriction after a double-blind placebo-controlled red wine provocation test. *International Archives of Allergy and Immunology* 1996;110: 397-400. 15. Ahrens F, Gäbel G, Garz B, et al. Release and permeation of histamine are affected by diamine oxidase in the pig large intestine. *Inflammation Research* 2002; 51 (Suppl. 1):S83-84. 16. Komericki P, Klein G, Reider N, et al. Histamine intolerance: Lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: A randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Wien. Klin. Wochenschr*. 2010;123:15-20. 17. Manzotti G, Breda D, Di Gioacchino M, et al. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29:105-11. 18. Köfler L, Ulmer H, Köfler H. Histamine 50-skin-prick test: a tool to diagnose histamine intolerance. *ISRN Allergy* 2011;2011:353045. 19. Hrubisko M, Danis R, Huorka M, et al. Histamine Intolerance-The More We Know The Less We Know. *Nutrients*. 2021;13(7):2228 20. Maintz L, Benfadal S, Allam JP, et al. Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1106-12.