



Zespół niedoboru diaminooksydazy

nowe aspekty diagnostyki i leczenia

Diamine oxidase Deficiency Syndrome- new aspects of diagnostics and therapy

S U M M A R Y

Histamine plays an important role as a neurotransmitter in diverse brain functions and other part of body. The role of ingested histamine-below the level for intoxication-is discussed controversially. It has been suggested that polymorphisms of histamine metabolising enzymes can be a risk factor for developing Diamine oxidase(DAO) Deficiency Syndrome. The presence of these enzymes in patients with allergic rhinitis can lead to higher serum histamine, therefore to a higher risk of developing more severe symptoms or more associated allergic diseases, even if the serum IgE remains low. Determining DAO activity in vivo (skin prick tests with histamine measured after 50 minutes) or in vitro (histamine and DAO serum concentration level), may be useful as a diagnostic criterions. DAO activity was significantly lower in patients than in healthy control subjects. Allergy must be excluded by skin prick tests or/and IgE measurement. The recent results showed the benefit of a supplementation with Histasolv and low histamine diet, because after the diet the majority of symptoms disappeared and the serum DAO activity significantly increased.

.....

Histamina odgrywa ważną rolę, jako neuroprzekaźnik, w różnych czynnościach mózgu i innych części ciała. Rola spożytej histaminy, poniżej poziomu zatrucia, budzi kontrowersyjne dyskusje. Sugeruje się, że polimorfizm enzymów metabolizujących histaminę stanowi czynnik ryzyka rozwoju zespołu niedoboru oksydazy diaminowej (DAO) Obecność tych enzymów u chorych z alergicznym nieżytem nosa prowadzi do wyższego miana histaminy w surowicy, a zatem do rozwoju cięższych objawów i innych towarzyszących chorób alergicznych, nawet, gdy poziom IgE w surowicy jest niski. Przydatne w diagnostyce nietolerancji histaminy (NH) może być wykonanie PTS z oceną bąbla po-histaminowego po 50 minutach oraz oznaczenie poziomu DAO, a także samej histaminy w surowicy krwi. Alegia powinna być wykluczona poprzez punktowe testy skórne i/lub pomiar sIgE. Aktualne badania dowodzą, że optymalnym rozwiązaniem jest zastosowanie suplementu Histasolv oraz leków przeciwhistaminowych, przy jednoczesnym zastosowaniu ograniczonej diety, ponieważ wówczas objawy ustępują, a surowicza aktywność DAO wzrasta znacząco.

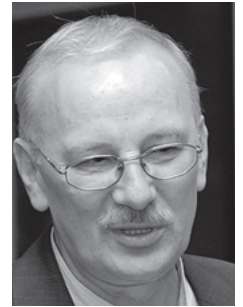
Buczyłko K.: Zespół niedoboru diaminooksydazy nowe aspekty diagnostyki i leczenia. *Alergia*, 2017, 2; 27-32

Histamina (H) została otrzymana po raz pierwszy na drodze chemicznej przez A. Windausa i W. Vogta w roku 1907 [1]. W roku 1910 Dale i Laidlaw udowodnili znaczenie histaminy w patomechanizmie anafilaksji [2] Najwyższe stężenia H obserwuje się w płucach, skórze, błonie śluzowej nosa i żołądka. Histamina odgrywa ważną rolę, jako neurotransmitter, w różnych czynnościach mózgowych [3]. Istnieje skąpa literatura naukowa dotycząca problemu nietolerancji histaminy (NH) w tym zespołu niedoboru diaminooksydazy (DAO) oraz niedoboru N-metylotransferazy histaminowej (HNMT) [4]. HNMT jest także enzymem ośrodkowego układu nerwowego, który metabolizuje histaminę i znajduje się w cytozolu [3] Wciąż brak zwięzłych, jednoznacznych i zrozumiałych wytycznych przeznaczonych dla lekarzy praktyków. Na świecie aktywnie działa Międzynarodowe Towarzystwo Niedoboru DAO (International Society of DAO Deficiency- ISDD). Najnowszy niemiecki konsensus dotyczący tego problemu, w konkluzji odsyła czytelników do przyszłych, oczekiwanych badań (German guideline for the management of adverse reactions to inge-

sted histaminę) [1]. Także poprzednia publikacja autora (4) na ten temat, wymaga w świetle nowych danych niezbędnej aktualizacji. W tym roku pojawił się na rynku polskim suplement uzupełniający patologiczne niedobory DAO, pomocny w leczeniu tego typu nietolerancji pokarmowej. Wszystkie powyższe przesłanki stanowiły inspirację do napisania niniejszego tekstu, celowo zawężonego do diagnostyki i terapii zespołów niedoboru DAO (ZND AO).

Patogeneza zespołu niedoboru DAO (ZND AO)

W ostrym przebiegu o typie zespołu niedoboru DAO stężenie histaminy szybko się zwiększa i szybko zmniejsza. W typie HNMT poziom histaminy po spożyciu posiłku nie wzrasta gwałtownie, ale histamina jest bardzo wolno rozkładana, a kolejny posiłek często powoduje dodatkowo jej lekki wzrost. W związku z tym poziom histaminy wciąż rośnie [1]. Wzmóżona akumulacja histaminy w tkankach prowadzi do rozmaitych symptomów wywołanych przez jej związanie z odpowiednimi receptorami (H1-H4) [5]. Wzrost stężenia histaminy we krwi może pojawiać się u osób zdrowych po spożyciu pokarmów



**Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Buczyłko**

Kierownik NZOZ
Centrum Alergologii
w Łodzi

Słowa kluczowe:

DAO, N-metylotransferaza histaminy, pseudoalergia, nietolerancja histaminy, degradacja histaminy, suplementacja

Key words:

DAO, Histamine N-methyltransferase, pseudoallergy, histamine intolerance, Histamine degradation, supplementation



z dużą zawartością tej substancji, co niekiedy przyjmuje postać „zatrucia histaminowego” (histamine intoxication) [6], (histamine poisoning) [5]. W odróżnieniu od ludzi zdrowych, w przypadkach osób z zespołem niedoboru enzymu DAO, spożycie potraw nawet z naturalną dla danego wyrobu zawartością histaminy, może wyzwać objawy, proporcjonalnie do ilości omawianego mediatora. W powyższej definicji znajdziemy zarazem podobieństwo jak i różnicę z pojęciem alergii pokarmowej. Podobieństwo, bo dany produkt szkodzi tylko niektórym osobom, a różnicę, bo w alergii szkodzi już bardzo mała ilość pokarmu, podczas gdy w ZNDAO objawy zależą od wielkości porcji [6]. Pojawiają się także doniesienia o innych funkcjach omawianego enzymu. Ostatnio Shamiji MH i wsp. [5] opublikowali badania dotyczące ekspresji DAO na bazoofilach, jako markera poprawy u pacjentów z alergią atopową poddanych immunoterapii. Należy podkreślić, że wewnątrzkomórkowa ekspresja DAO w bazoofilach wymaga dalszych badań, jak chodzi o zastępczy wskaźnik monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa przy odczulaniu [5].

Definicja

ZNDAO jest procesem chorobowym, w którym aktywność enzymów rozkładających histaminę pozostaje obniżona lub zahamowana, co nie pozwala skutecznie inaktywować nadmiaru tego hormonu przyjętego z pokarmem oraz zapobiegać przemieszczaniu się z krwią do odległych narządów [6].

Histamina w znaczących dla osób nadwrażliwych ilościach może być obecna w rybach morskich, konserwach mięsnych i rybnych, serach twardych i półtwardych, pomidorach, kapuście kiszzonej, orzechach, malinach, truskawkach oraz w winie i piwie [4, 7]. Dotyczy to szczególnie pokarmów poddanych obróbce mikrobiologicznej/dojrzejących [7]. Inne produkty prowadzą do zwiększonej syntezy histaminy w organizmie i są określane, jako liberatory (uwalniacze) histaminy (np. owoce cytrusowe, ananasy, truskawki, skorupiaki, barwniki spożywcze) [1]. Rola liberatorów histaminy mogą pełnić również leki i alkohol. Poza tym niektóre leki mogą działać hamująco na metabolizm histaminy [4] (tab. 1,2).

Epidemiologia

Nieimmunologiczne rodzaje nietolerancji pokarmowej dotyczą około 15-20%, natomiast klasyczne postacie alergii pokarmowej 2- 2,5 % dorosłej populacji [8]. Do wspomnianych nietolerancji nie immunologicznych zalicza się ZNDAO, który może występować u około 1% populacji ogólnej [6]. Innymi słowy niemal u 1/3 pacjentów zgłaszających skargi sugerujące alergię, specjalista alergolog może mieć w istocie do czynienia z pseudoalergią (synonimy ZNDAO, NH)

Patogeneza NH

Histamina powstaje z histydy z zawartej praktycznie w każdym rodzaju białka, jakie spożywamy [7]. Uważa się, że polimorfizm enzymów metabolizujących histaminę stanowi czynnik ryzyka do rozwoju choroby zależnej od jej nadmiaru. Badania Meza –Velasquez [9] dotyczyły możliwych asocjacji pomiędzy polimorfizmami dwóch pojedynczych nukleotydów (single nucleotide polymorphisms-SNP): C314T w genie N-metyl transferazy histaminy oraz C2029G w genie diamino - oksyda-

zy w porównaniu do ciężkości przebiegu alergicznego nieżyty nosa (ANN) lub innych chorób atopowych, w grupie dzieci z Meksyku. Obecność SNP u pacjentów z ANN wiązała się z wysokim poziomem histaminy w surowicy, co oznaczało większe ryzyko pojawienia się cięższego przebiegu oraz większej liczby objawów towarzyszących, nawet, gdy surowicze miana sIgE pozostawały niskie [9]. Zdaniem Wagner i wsp [10] największe znaczenie kliniczne, dla czynności DAO, ma izoniazyd oraz inne inhibitory monoaminooksydazy. Także alkohol etylowy wykazuje podobne działanie, natomiast wpływ samej histaminy na czynność DAO jest kontrowersyjny [10].

Osobiście w kolejnej już publikacji opowiadam się za opinią, że istotą zjawiska jest czynnościowy niedobór DAO, skutkujący spowolnieniem rozkładu histaminy znajdującej się w produktach spożywczych. Powstawanie objawów ZNDAO (inaczej nietolerancji histaminy) wiąże się u osób genetycznie predysponowanych także ze zbyt dużą podażą tej aminy biogennej. [4].

Objawy kliniczne subiektywne

Do najczęstszych należą: gwałtowne zaczerwienienie skóry twarzy, ból głowy, ból brzucha, biegunka i kołatanie serca [7].

Według większości autorów ZNDAO objawia się bólami głowy, pokrzywką (bądź wysypką, zaczerwienieniem i świądem skóry, obrzękami) oraz zaburzeniami ze strony układu pokarmowego (biegunka, bóle brzucha, mdłości) [11]. Dodatkowymi symptomami mogą być migrena, niedociśnienie (hypotonia), duszność, kaszel, świszczący oddech, nieżyt nosa (wyciek z nosa, kichanie, świąd), arytmia, (bolesne) zaburzenia miesiączkowania, a nawet zatrzymanie krążenia (wstrząs) [1].

Stężenie histaminy a objawy.

Poziom 1-2 ng/ml powoduje wzrost wydzielania kwaśnych soków żołądkowych, wzrost tętna, rumieńce, wypięki. Poziom 3-5 ng/ml wyzwała ból głowy, pokrzywkę, świąd oraz tachykardię. Poziom 7-12 ng/ml manifestuje się skurczem oskrzeli. Poziom około 100 ng/ml daje zatrzymanie akcji serca (cardiac arrest) [12].

Zespół nakładania niedoboru DAO i alergii.

W sytuacji, gdy wykryte alergeny nie są szkodliwe lub nie tłumaczą w pełni objawów, należy podejrzewać ZNDAO u osoby z alergią. Innymi słowy zespół niedoboru enzymu DAO jest niezależny od alergii, ale obie jednostki mogą się na siebie nakładać. Być może w tej grupie są niektóre przypadki ciężkiej astmy, opornego na leki nieżyty nosa, zespołów jelita drażliwego, przewlekłych pokrzywek itp. [4].

Objawy kliniczne, obiektywne

Histamina, jako neurohormon, odgrywa dominującą rolę m.in.: w alergicznym nieżycie nosa, astmie oskrzelowej, pokrzywce [13]. Znacznie przewyższające próg tolerancji spożycie histaminy może wywołać napad pokrzywki, której głównym czynnikiem jest zaburzony metabolizm tej aminy, związany z niedoborem DAO [14]. Spośród innych stanów opisywane są: migreny, bóle i zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, arytmia serca, enterogastropatia, zapalenia błony

śluzowej żołądka i jelit [15]. Obserwuje się pełen zakres objawów pseudoalergiczych – od reakcji miejscowych do anafilaksji o różnym nasileniu. Odczyny pojawiają się zwykle w czasie 10–30 minut po spożyciu pokarmu bogatego w histaminę i mają skłonność do samoograniczenia się, z ustępowaniem w ciągu 6–8 godzin [14]. Wg części autorów, objawy kliniczne przypominające alergię pokarmową, powodowane przez mechanizmy nieimmunologiczne, określa się także terminem „pseudoalergie”, a ich czynniki etiologiczne – „pseudoalergenami” [7]. Są one substancjami, które wywołują reakcje nietolerancji, klinicznie tudząco podobne do objawów „prawdziwej” alergii, w tym nietolerancję histaminy. Celem lekarza powinno być zwrócenie uwagi na zbyt rzadkie rozpoznawanie ZN DAO (nietolerancji histaminy) lub traktowanie jej, jako „nerwicy”, „zaburzenia czynnościowego”, „histerii”, „nierównowagi emocjonalnej” czy „złych stosunków w rodzinie”. Przytoczone powyżej cytaty pochodzą z opinii moich pacjentów z dużą poprawą po ustaleniu rzeczywistego patomechanizmu, uprzednio całymi latami traktowanych niewłaściwie [4].

Diagnostyka kliniczna niedoborów DAO

Rozpoznanie kliniczne jest trudne. Różnorodne, nieswoiste objawy wyzwalane przez pewne rodzaje pokarmów, napojów oraz leków bywają przypisywane innym chorobom, zwłaszcza takim jak alergja lub nietolerancja pokarmowa, a także mastocytoza, zaburzenia psychosomatyczne, anorexia nervosa, lub są uznawane za uboczne reakcje polekowe [6].

Przydatne w diagnostyce ZNDAO może być wykonanie punktowych testów skórnych (PTS) z oceną bąbla pohistaminowego po 50 minutach oraz oznaczenie poziomu DAO w surowicy krwi [16]. Pomocnicze znaczenie w rozpoznaniu mogą mieć dane z wywiadu [4].

Swoiste IgE (slgE), PTS ani naskórkowe testy platkowe (NTP) niczego nie wykrywają, poza silną reakcją na histaminę (kontrola +).

Gdy bateria testów alergicznych IgE zależnych, a także kontaktowych, nie tłumaczy „typowych objawów alergii”, należy pomyśleć o zespole niedoboru DAO, czyli o nietolerancji histaminy.

Diagnostyka objawowa polega głównie na zaufaniu do skargi chorego w momencie wykluczenia alergii IgE zależnej lub kontaktowej i dalszych próbach powiązania objawów rzekomo - alergicznych z bezpośrednim wpływem histaminy lub jej liberatorów. Co do roli wspomnianych uwalniaczy histaminy w pokarmach istnieją obecnie pewne wątpliwości [1].

Doustny test prowokacyjny

Miareczkowane prowokacje ze wzrastającymi dawkami histaminy z przerwami, co 2 godziny (np 0,5 mg/kg masy ciała, 0,75 mg na kg, do 1,0 mg /kg wagi) pozwala na określenie progu u danego pacjenta. Należy zadbać o zabezpieczenie resuscytacyjne i obecność lekarza. Choć objawy są zazwyczaj słabe i przemijające, może zdarzyć się wstrząs [1].

Metoda PTS histamina 50'

Stwierdzono, że rozmiar bąbla po/histaminowego po upływie 50 min od PTS tzw. „PTS Histamina 50 minut”, stanowi przydatną wskazówkę diagnostyczną (indicator), dla 82 % pacjentów. W ZN DAO bąbel powyżej 3 mm utrzymywał się dłużej niż u 18 % w grupie porównawczej. PTS z histaminą 1% z pomiarem bąbla i rumienia po 20-do 50 minut, jest oznaką powolnej degradacji histaminy [16].

Prowokacja donosowa

Prowokacja donosowa z dwuchlorowodorkiem histaminy (pH 6-7). Objawy nosowe po prowokacji histaminą u osób z NARES i niedoborem DAO opisali m. in. Zambetti GP, Ciofalo A, Romeo R al. [17], zainteresowanych PT Czytelników odsyłam do tej szczegółowej publikacji, Opublikowano także inne badania, w których wykazano wyraźnie mierzalny wzrost oporu w górnych drogach oddechowych przy zastosowaniu stężeń histaminy rzędu 4 mg/ml. Ze względu na niezadowalającą wartość dyskryminacyjną pomiędzy prawidłową i patologiczną odpowiedzią w teście, metoda ta nie jest obecnie stosowana w codziennej praktyce medycznej [1].

Diagnostyka in vitro

Badania laboratoryjne obejmują: pomiary aktywności DAO i histaminy w surowicy (immunoenzymatycznie), metylowych pochodnych histaminy w moczu, oznaczenie stężenia witaminy B6 i C, jako kofaktorów potęgujących defekt DAO [18]. Trzeba dodać, że część autorytetów medycznych, w oparciu o nieliczne prace badawcze ocenia, że wciąż brak obiektywnych parametrów uzasadniających leczenie dietą [1].

Aktywność DAO w badaniu zespołu niedoboru tego enzymu

Po uzyskaniu surowicy materiał może zostać zamrożony do temp. -20°C i pozostaje stabilny przez 30 dni. Minimalna niezbędna objętość próbki – 2 ml surowicy. Krew powinna być odwirowana jak najszybciej po wykrzepianiu. Przygotowanie pacjenta standardowe. Przykładowo prawidłowe wartości referencyjne stosowane przez Laboratorium Synevo wynoszą 10,7 – 34,6 IU/ml. W razie wątpliwości należy wynik badan w surowicy oceniać łącznie z dokładną analizą objawów i innych danych (np. PTS-Histamina 50 minut). Można też po prostu powtórzyć badanie, pamiętając o dynamice zmian stężenia charakterystycznej dla aktywnych enzymów żywego organizmu. Zdaniem Cho i wsp.[14], u niektórych pacjentów z pokrzywką idiopatyczną (CIU) wysoki poziom histaminy w próbce z surowicy niekoniecznie musi być związany z niedoborem DAO, szczególnie, gdy zmianom skórnym towarzyszą objawy żołądkowo-jelitowe. W grupie 15 chorych z objawami gastrycznymi oraz pokrzywką średni poziom histaminy był wyższy, a aktywność DAO niższa, niż w grupie pozostałych 60 pacjentów z pokrzywką bez objawów brzusznych. Jednak opisane różnice nie były znaczące [14]. Także inni badacze potwierdzili znaczenie badania DAO w surowicy, jako wysoce znamienne niższe niż u ludzi zdrowych. Przy czym towarzyszyły mu objawy skórne, jelitowe, oddechowe i oczne. Ustały one u większości osób z wysokimi mianami DAO podczas diety nisko-histaminowej, z jednoczesną normalizacją DAO w surowicy [18]. Również najnowsze badania zdecydowanie potwierdzają wartość oznaczania DAO



w surowicy. Diagnostyczny prototyp ELISA pozwala na dokładne, powtarzalne pomiary stężenia ludzkiego DAO w różnych płynach biologicznych. Zwiększa to rolę DAO, jako biomarkera w różnych chorobach [19].

Ocena zawartości histaminy w stolcu

Wiadomo, że niektóre bakterie jelitowe (np. *Lactobacillus sp.*) wydzielają dużą ilość histaminy, co zmienia wynik badania. Smolinska i wsp. [15] wykazali na modelu mysim, że powstała w świetle jelita histamina ma wpływ nie tylko prozapalny, lecz także regulacyjny na układ immunologiczny.

Wskazania do wykonania badania niedoboru DAO

- Podejrzanie genetycznie uwarunkowanego określonymi polimorfizmami zespołu niedoboru DAO, czyli głównego czynnika etiologicznego nietolerancji histaminy (objawy NH.)
- Objawy jatrogennego niedoboru DAO spowodowane lekami obniżającymi jej aktywność – flukonazol, cefalosporyny, propafenon [4].
- Prostem praktycznym wskazaniem do pogłębionej diagnostyki jest ujemny wynik PTS z alergenami, przy bardzo dużej i utrzymującej się ok. 50 minut próbie histaminowej.
- Oczywiście u osób zgłaszających skargi sugerujące alergię, zwłaszcza zależne od histaminy.

Postępowanie

Jeśli podejrzewamy zespół niedoboru DAO należy:

1. Zebrać dokładny wywiad osobniczy/ rodzinny (wg tabeli 1 oraz 2)
2. zlecić samo-observację w wizualnej skali analogowej (VAS), czyli zapis stanu zdrowia w ciągu 4 tygodni z punktacją oraz listą spożytych pokarmów (objawy wywołane niedoborem DAO występują zwykle pod koniec dnia lub następnego dnia)
3. Dla różnicowania wykonać podstawowe PTS z alergenami wziewnymi i pokarmowymi, w tym natywnymi, ew. zlecić panel atopowy
4. Wykonać testy płatkowe TP (przykładowo posiadający oficjalną rejestrację TRUE TEST), aby wykluczyć nietolerancje haptenu (na przykład niklu, chromu czy kobaltu), a także nadwrażliwość na najważniejsze dodatki do żywności
5. Z kluczowych badań dodatkowych należy wykonać test na aktywność enzymu DAO czy oznaczyć poziom histaminy w surowicy
6. Zalecić dietę niskohistaminową i suplementację Histasolv;
7. Należy pamiętać, że prawdziwa weryfikacja rozpoznania polega na ustąpieniu objawów po stosowaniu preparatu Histasolv oraz diety niskohistaminowej z jednoczesną normalizacją proporcji DAO / histamina w surowicy
8. W razie braku poprawy podjąć dalszą diagnostykę sterowaną objawami (gastrolog, kardiolog, neurolog, dermatolog, pulmonolog, otolaryngolog)

Dieta niskohistaminowa

W przemyśle spożywczym na terenie UE określono normy zawartości histaminy. Przykładowo w rybach i ich przetworach nie powinna być większa niż 200 mg/kg produktu [6]. Dla osób z zespołem niedoboru DAO próg ten

jest znacznie niższy, ale w znacznym stopniu indywidualny i zmienny w czasie. Podobnie jak zróżnicowane bywa stężenie histaminy w często podejrzewanych pokarmach. Przykładowo ser typu Emmental może zawierać od 0,1 do 2000 mg/kg, zaś wędzona makrela od 0,1 do 1788 mg/kg [1]. Należy dokładnie omówić z chorym zasady budowania diety niskohistaminowej, w tym poinformować o różnicach z dietą w alergii pokarmowej [4]. Główna dotyczy faktu, że w ZNDAO można spożywać niewielkie ilości produktów bogatych w histaminę, jednak nie należy ich łączyć z innymi podobnymi wyrobami. W alergii mogą silnie zaszkodzić ilości minimalne [6].

1

Tab.

Produkty bogate w histaminę

Drożdże (i ich ekstrakty), ale nie te w wypiekach, lecz spożywane, jako pasta do smarowania kanapek czy napój „wzmacniający”.
Owoce morza (w tym krewetki)
Ryby marynowane i wędzone (w tym śledź)
Wędliny dojrzewające (kindziuk, salami, szynka parmeńska itp)
Sery żółte twarde, dojrzewające (Pecorino Romano, Parmesan, rzadziej Gouda, Edamski, Cheddar)

2

Tab.

Wybrane liberty endogennej histaminy lub inhibitory DAO

Niektóre leki (środki kontrastowe, znieczulające, mukolityczne, diuretyki, antybiotyki)
Benzoesany naturalne (cynamon, truskawki, szpinak)
Siarczyny (wina, szampany)
Napoje energetyczne (nawet kakao, mocna herbata)
Ketchup (pomidor, szparagi)

Leczenie farmakologiczne objawowe

Nie ma podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań nad skutecznością preparatów blokujących receptory H1 i H2 u chorych z objawami ubocznymi po spożyciu histaminy. Tym niemniej, na podstawie sposobu działania tych leków, stosujemy je objawowo w terapii ZNDAO [1]. Najczęściej stosujemy leki blokujące receptor H1 (przeciw histaminowe nowej generacji - LPH, pozbawione właściwości uspokajających) jednocześnie z dietą w miarę możliwości wolną od nadmiaru histaminy, co najmniej 4 tygodnie [6]. Osobiście najpierw zalecam pacjentom dietę eliminacyjno/ ekspozycyjną (tzw. Dieta próbna E/E) tylko przez 5 dni. W leczeniu niektórzy autorzy polecają wspomagającą suplementację witaminą B6 (fosforan pirydoksyny), gdyż związek ten jest istotny dla czynności enzymu DAO [20].

Leczenie suplementacją DAO

Według słowackich badaczek tego problemu właściwa diagnostyka polega na przeprowadzeniu oceny QOL, jakości życia pacjenta zależnej od choroby, podczas próby zastosowania diety wolnej od histaminy, a następnie próbnym leczeniu suplementem DAO (preparat Histasolv) [6]. Histasolv to oryginalny suplement prozdrowotny. Preparat polecany jest dla osób z zespołem niedoboru DAO, czyli objawami nietolerancji histaminy, niezależnie od uczulenia na alergeny pokarmów i haptenu kontaktowe. Histasolv wytwarzany jest z koncentratu białka z wieprzowej nerki.

Zawiera naturalną formę enzymu DAO, który pomaga rozłożyć histaminę i przez to umożliwić mniej restrykcyjną dietę niskohistaminową [20].

W doniesieniu Kruszewskiego [7] podano, że suplementacja DAO może być bardzo skuteczną metodę przewlekłego leczenia NH. Obiecujące są wyniki uzyskane przez badaczy włoskich, w którym 14 pacjentom z uprzednią pozytywną reakcją na ograniczenie histaminy w diecie (u 10 stwierdzono osoczowy niedobór aktywności DAO, tj. <10 U/ml), podawano doustnie preparat DAO (wyciąg z nerek wieprzowych) – 1 kapsułka 2 razy dziennie, 15 minut przed posiłkiem, przez co najmniej 14 dni. U 13 pacjentów stwierdzono poprawę

w zakresie, co najmniej jednego, objawu związanego z zespołem nietolerancji histaminy.

Podsumowanie

Zespół niedoboru DAO jest wyraźnie niedoceniany, ponieważ manifestuje się różnorodnymi objawami, często mylnie rozpoznawanym przez pacjenta, a nawet przez lekarza. Znaczenie spożytej z pokarmem histaminy, w dawkach mniejszych niż poziom toksyczny, pozostaje tematem dyskusji naukowej[1]. Wydaje się uzasadnione zalecenie ograniczenia spożycia histaminy we wszystkich przypadkach jej nietolerancji, wrodzonego niedoboru DAO oraz rozrostów mastocytowych [20]. Tym niemniej jest oczywiste, że samo oznaczenie zawartości histaminy w produktach nie będzie wystarczające do prognozowania tolerancji. W przypadkach podejrzenia o zespół niedoboru DAO konieczna jest indywidualnie dobrana diagnostyka alergologiczna w postaci punktowego testu z dwoma rozcieńczeniami histaminy oraz oznaczenia w surowicy miana DAO, ewentualnie także histaminy. Równolegle należy zastosować wszelkie możliwe terapie, w tym przede wszystkim suplementację DAO tak, aby zminimalizować zakres diety eliminacyjnej i zachować w ten sposób wysoką jakość życia chorego [1, 6].

Prace nadesłano
20.05.2017
Zaakceptowano do
druku 22.05.2017

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Reese I, Balmer-Weber B, Beyer K et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine. *Allergo J Int* DOI 10.1007/s40629-017-0011-5
2. Górski P. Histamina – mediator najdłuższy znany, do dziś niepoznany. „Alergia”, 4/34, 1–3, 2007. 3. Yoshikawa T, Yanai K. Histamine Clearance Through Polyspecific Transporters in the Brain. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;241:173-187. 4. Buczyko K.: Nie tylko alergeny: nietolerancja histaminy. *Alergia*, 2016, 1: 35-38 5. Shamji MH, Layhadi JA, Scadding GW et al. Basophil expression of diamine oxidase: a novel biomarker of allergen immunotherapy response. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(4):913-21. 6. Kovacova-Hanusova E, Buday T, Gaviakova S et al. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(5):498-506 7. Kruszewski J: Nietolerancja histaminy. *Med. Prakt.*, 2017, 4: 8. Weidenhiller M, Layritz C, Hagel AF et al. Histamine intolerance syndrome (HIS): plethora of physiological, pathophysiological and toxic mechanisms and their differentiation. *Z Gastroenterol*. 2012; 50(12): 1302-9. 9. Meza-Velázquez R, López-Márquez F, Espinosa-Padilla S et al. Association between two polymorphisms of histamine-metabolising enzymes and the severity of allergic rhinitis in a group of Mexican children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(5): 433-8 10. Wagner N., Dirk D., Peveling-Oberhag A. i wsp.: A popular myth – low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria – fact or fiction? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 2016; doi: 10.1111/jdv.13 966 11. Ivkovic-Jurekovic I.: Idiopathic Anaphylaxis and Histamine Intolerance. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2015; 26: 685-687 12. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 1185–1189 13. Siebenhaar F., Melde A., Magerl M. i wsp.: Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 2016; 30: 1774–1777 14. Cho HJ, Cho SI, Kim HO et al. Lack of association of plasma histamine with diamine oxidase in chronic idiopathic urticaria. *Ann Dermatol*. 2013; 25(2):189-95 15. Smolinska S, Jutel M, Cramer R, O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy*. 2014;69: 273–81 16. Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50-skin-prick test: a tool to diagnose histamine intolerance. *ISRN Allergy* 2011;353045 17. Zambetti GP, Ciofalo A, Romeo R et al. Nasal histamine responses in nonallergic rhinitis with eosinophilic syndrome. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2015; 6(2): e94–e100 18. Mušić E, Korošec P, Šilar M et al. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr*. 2011;125 (9-10): 19. Boehm T, Pils S, Gludovacz E et al. Quantification of human diamine oxidase. *Clin Biochem*. 2016 Dec 29. pii: S0009-9120(16)30309-5 20. San Mauro Martin I., Brachero S., Garicano Vilar E.: Histamine intolerance and dietary management: a complete review. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*, 2016; 44: 475–83

Piśmiennictwo ze str 12: 1. Pirożyński M, Sosnowski TR, Gradoń L. Wpływ nowych nośników niefeonowych na rozkład cząstek aerozolowych preparatów Berodual N i Berotec N. *Terapia i Lek.* 2002;30(5-6):53-7 2. Ross DL, Schultz RK. Effect of inhalation flow rate on the dosing characteristics of dry powder inhaler (DPI) and metered dose inhaler (MDI) products. *J Aerosol Med*. 1996;9(2):215-26. 3. Keating GM, Faulds D. Airmax: a multi-dose dry powder inhaler. *Drugs*. 2002;62(13):1887-95; discussion 96-7. 4. Harper NJ, Gray S, De Groot J, Parker JM, Sadzadeh N, Schuler C, et al. The design and performance of the exubera pulmonary insulin delivery system. *Diabetes Technol Ther*. 2007;9 Suppl 1:S16-27. 5. Sosnowski TR. Aerozole wziewne i inhalatory. *Warszawa: WiChIP PW*; 2012. 6. Leung CM, Tong Z, Zhou QT, Chan JG, Tang P, Sun S, et al. Understanding the Different Effects of Inhaler Design on the Aerosol Performance of Drug-Only and Carrier-Based DPI Formulations. Part 1: Grid Structure. *AAPS J*. 2016;18(5):1159-67. 7. Abadeleh M, Hazim F, Chrystyn H, Bagherisadeghi H, Rahmoune H, Larhib H. Effect of maximum inhalation flow and inhaled volume on formoterol drug deposition in-vitro from an Easyhaler(R) dry powder inhaler. *Eur J Pharm Sci*. 2017. 8. Lahelma S, Sairanen U, Haikarainen J, Korhonen J, Vahteristo M, Fuhr R, et al. Equivalent Lung Dose and Systemic Exposure of Budesonide/Formoterol Combination via Easyhaler and Turbuhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(6):462-73. 9. Pirożyński M. Nowoczesna terapia inhalacyjna przy pomocy Easyhaler – część 2. Równoważność dawek terapeutycznych różnych systemów inhalacyjnych. *Alergia*. 2014;2:45-7. 10. Pirożyński M. Nowoczesna terapia inhalacyjna przy pomocy Easyhaler – część 1. *Alergia*. 2014(1/58):38-40. 11. Islam N, Gladki E. Dry powder inhalers (DPIs)—a review of device reliability and innovation. *Int J Pharm*. 2008;360(1-2):1-11. 12. Chrystyn H. Closer to an 'ideal inhaler' with the Easyhaler: an innovative dry powder inhaler. *Clin Drug Investig*. 2006;26(4):175-83. 13. Pirożyński M. Nowoczesna terapia inhalacyjna przy pomocy Easyhaler część 3. Satisfakcja chorych. *Alergia*. 2014;3:15-8. 14. Haahtela T, Vidgren M, Nyberg A, Korhonen P, Laurikainen K, Silvasti M. A novel multiple dose powder inhaler. Salbutamol powder and aerosol give equal bronchodilatation with equal doses. *Ann Allergy*. 1994;72(2):178-82. 15. Janson C, Looft T, Telg G, Strätling G, Nilsson F. Difference in resistance to humidity between commonly used dry powder inhalers: an in vitro study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16053. 16. Haikarainen J, Seppälä K, Munukka J, Muttonen E, Stares E, Murphy M, i wsp., Inhaler with a dose counter 2004, US patent office. 17. Gaffly G, Mezei G, Nemeth G, Tamasi L, Muller V, Selroos O, et al. Inhaler competence and patient satisfaction with Easyhaler(R): results of two real-life multicentre studies in asthma and COPD. *Drugs R D*. 2013;13(3):215-22. 18. Nieminen MM, Vidgren M, Laurikainen K, Jarvinen M, Liippo K, Tammivaara R, et al. Easyhaler, a novel multiple dose powder inhaler: clinically equivalent to salbutamol metered dose inhaler and easier to use. *Respiration*. 1994;61(1):37-41. 19. Rönmark E, Jögi R, Lindqvist A, Haugen T, Meren M, Loit H-M, et al. Correct Use of Three Powder Inhalers: Comparison Between Diskus, Turbuhaler, and Easyhaler. *Journal of Asthma*. 2005;42(3):173-8. 20. Sandler N, Hollander J, Langstrom D, Santtila P, Saukkonen A, Torvinen S. Evaluation of inhaler handling-errors, inhaler perception and preference with Spiromax, Easyhaler and Turbuhaler devices among healthy Finnish volunteers: a single site, single visit crossover study (Finhaler). *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000119. 21. Vidgren M, Silvasti M, Korhonen P, Kinkelin A, Frischer B, Stern K. Clinical equivalence of a novel multiple dose powder inhaler versus a conventional metered dose inhaler on bronchodilating effects of salbutamol. *Arzneimittelforschung*. 1995;45(1):44-7. 22. Hirst PH, Bacon RE, Pitcairn GR, Silvasti M, Newman SP. A comparison of the lung deposition of budesonide from Easyhaler, Turbuhaler and pMDI plus spacer in asthmatic patients. *Respir Med*. 2001;95(9):720-7. 23. Lahelma S, Kirjavainen M, Kela M, Herttuainen J, Vahteristo M, Silvasti M, et al. Equivalent lung deposition of budesonide in vivo: a comparison of dry powder inhalers using a pharmacokinetic method. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(2):167-73. 24. Malmberg LP, Everard ML, Haikarainen J, Lahelma S. Evaluation of in vitro and in vivo flow rate dependency of budesonide/formoterol Easyhaler(R). *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014;27(5):329-40. 25. Malmstrom K, Sorva R, Silvasti M. Application and efficacy of the multi-dose powder inhaler, Easyhaler, in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10(1):66-70. 26. Koskela T, Hedman J, Ekroos H, Kauppinen R, Leinonen M, Silvasti M, et al. Equivalence of two steroid-containing inhalers: easyhaler multi-dose powder inhaler compared with conventional aerosol with large-volume spacer. *Respiration*. 2000;67(2):194-202. 27. Vanto T, Hamalainen KM, Vahteristo M, Wille S, Nja F, Hydebrandt N, et al. Comparison of two budesonide dry powder inhalers in the treatment of asthma in children. *J Aerosol Med*. 2004;17(1):15-24. 28. Kulikov A, Kilimanova E. Budget Impact Analysis Of Formoterol Easyhaler In The Treatment Of Asthma In Children In The Russian Federation. *Value Health*. 2015;18(7):A497. 29. Kulikov A, Kilimanova E. Cost - Effectiveness Analysis Of Budesonide Easyhaler In The Treatment Of Asthma In Children In The Russian Federation. *Value Health*. 2015;18(7):A501. 30. Haahtela T, Happonen P, Makela M, Kinnula VL, Selroos O, Ryttila P. Safety of the formoterol dry powder Easyhaler in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Disease*. 2011;7(1):42-50. 31. Malmberg LP, Ryttila P, Happonen P, Haahtela T. Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:257-62. 32. Randell J, Saarinan E, Walmies M, Vahteristo M, Silvasti M, Lahelma S. Safety of formoterol after cumulative dosing via Easyhaler and Aerolizer. *Respir Med*. 2005;99(12):1485-93. 33. Tukiainen H, Ryttila P, Hamalainen KM, Silvasti MS, Keski-Karhu J. Finnish Study G. Safety, tolerability and acceptability of two dry powder inhalers in the administration of budesonide in steroid-treated asthmatic patients. *Respir Med*. 2002;96(4):221-9. 34. Chrystyn H, Haahtela T. Real-life Inhalation Therapy – Inhaler Performance and Patient Education Matter. *European Respiratory Disease*. 2012. 35. Chrystyn H, Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. *Prim Care Respir J*. 2009;18(4):243-9. 36. Lavorini F, Fontana GA. Targeting drugs to the airways: The role of spacer devices. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009;6(1):91-102. 37. Hantulk P, Wittig K, Henschel H, Ochse J, Vahteristo M, Ryttila P. Usage and usability of one dry powder inhaler compared to other inhalers at therapy start: an open, non-interventional observational study in Poland and Germany. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015;83(5):365-77. 38. Koskela T, Malmstrom K, Sairanen U, Peltola S, Keski-Karhu J, Silvasti M. Efficacy of salbutamol via Easyhaler unaffected by low inspiratory flow. *Respir Med*. 2000;94(12):1229-33. 39. Schulte M, Osseiran K, Betz R, Wencker M, Brand P, Meyer T, et al. Handling of and preferences for available dry powder inhaler systems by patients with asthma and COPD. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008;21(4):321-8.