

Joanna Kacik, Agata Wawrzyniak, Magda Rakowska, Bolesław Kalicki

Objawy pseudoalergii a zaburzenia metabolizmu histaminy

Symptoms of pseudoallergy and histamine metabolism disorders

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska. Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Bolesław Kalicki

Adres do korespondencji: Joanna Kacik, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 817 236, faks: +48 22 515 05 85, e-mail: jkacik@wim.mil.pl

Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland. Head of the Department: Associate Professor Bolesław Kalicki, MD, PhD

Correspondence: Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Military Institute of Medicine, Szaserów 128, 04-141 Warsaw, Poland, tel.: +48 261 817 236, fax: +48 22 515 05 85, e-mail: jkacik@wim.mil.pl

Streszczenie

Nietolerancja histaminy stanowi mało poznany typ nadwrażliwości, odpowiedzialny za szereg często poważnych objawów, mylnie interpretowanych jako alergia pokarmowa. Endogenna histamina powstaje z aminokwasu histydyny przy udziale enzymu dekarboksylazy histydyny. Poza endogenną produkcją histaminy amina ta może być dostarczana do organizmu wraz z pożywieniem. Szczególnie dużą zawartością histaminy charakteryzują się produkty długo dojrzewające i fermentujące. Niektóre produkty spożywcze poza znaczną zawartością histaminy stymulują również nadmierne jej uwalnianie z magazynów w ustroju. Należą do nich przyprawy, zioła, suszone owoce, a także liczna grupa dodatków spożywczych. Za nietolerancję histaminy uznaje się stan, w którym ilość histaminy w ustroju przekracza próg tolerancji organizmu, co prowadzi do rozwoju niepożądanych objawów. Wśród nich wymienia się przede wszystkim: objawy skórne (świąd, pokrzywka, zaczerwienienie skóry, zmiany trądzikowe), obrzęk naczynioruchowy, objawy ze strony układu oddechowego (obturacyjny i wodnisty wyciek z nosa, kichanie, kaszel, świszczący oddech), pokarmowego (kurcze brzucha, biegunka, wzdęcia), nerwowego (ból głowy, zmęczenie, rozdrażnienie, niepokój, napady lęku), krwionośnego (tachykardia, hipotensja, ból w klatce piersiowej), pierwotne bolesne miesiączkowanie i wiele innych. Szacuje się, że prawie 1% społeczeństwa wykazuje skłonność do nietolerancji histaminy. Rozpoznanie tego zaburzenia opiera się na stwierdzeniu co najmniej dwóch charakterystycznych objawów oraz ich ustępowania bądź złagodzenia po zastosowaniu diety eliminującej histaminę z pożywienia. Nowym, aczkolwiek trudno dostępnym narzędziem w diagnostyce jest oznaczanie osoczowej aktywności oksydazy diaminowej, która w znaczący sposób koreluje z występowaniem objawów nietolerancji histaminy. Za fizjologiczną aktywność oksydazy diaminowej uważa się wartość >80 HDU/ml, za obniżoną – $40\text{--}80$ HDU/ml, za bardzo obniżoną – <40 HDU/ml. Obecnie rozważa się możliwość wprowadzenia suplementacji oksydazy diaminowej jako metody profilaktycznej u pacjentów z obniżoną jej aktywnością.

Słowa kluczowe: pseudoalergia, nietolerancja histaminy, oksydaza diaminowa, histydyna, zaczerwienienie twarzy

Abstract

Histamine intolerance is a poorly investigated type of hypersensitivity responsible for a number of often serious symptoms, erroneously interpreted as food allergy. Endogenous histamine originates from the histidine amino acid with the help of the histidine decarboxylase enzyme. Apart from the endogenous production histamine may be supplied to the body with food. Slow-maturing and fermenting products are characterised by particularly high levels of histamine. Some food products stimulate excessive release of histamine from stores in the body as well as containing significant amounts of it. These products include spices, herbs, dried fruits and a large group of food additives. Histamine intolerance is considered to be a condition in which the amount of histamine in the body exceeds its tolerance threshold, which leads to the development of adverse reactions. These reactions primarily include skin symptoms (pruritus, urticaria, skin reddening, acne lesions), angioedema, respiratory symptoms (nasal obstruction and watery discharge, sneezing, coughing, wheezing), gastrointestinal symptoms (abdominal cramps, diarrhoea, bloating), nervous system symptoms (headaches, fatigue, irritability, anxiety, panic attacks), cardiovascular symptoms (tachycardia, hypotension, chest pain), primary dysmenorrhoea and many more. It is estimated that nearly 1% of society is susceptible to histamine intolerance. The diagnosis of this disorder is based on observing at least two characteristic symptoms and their disappearance or improvement following histamine-free diet. A new, although not easily accessible diagnostic tool is assay for serum diamine oxidase activity, which correlates to a significant extent with

symptoms of histamine intolerance. Normal activity of diamine oxidase is considered to be the amount of >80 HDU/mL, decreased activity – 40–80 HDU/mL and severely decreased activity – <40 HDU/mL. Currently the option of diamine oxidase supplementation is being considered as prevention for patients with the decreased activity of this substance.

Key words: pseudoallergy, histamine intolerance, diamine oxidase, histidine, facial reddening

WSTĘP

Histamina to amina biogenna pełniąca różnorakie funkcje w organizmie, wytwarzana w nim bądź dostarczana z pożywieniem. Nietolerancja histaminy stanowi mało poznany typ nadwrażliwości, odpowiedzialny za szereg często poważnych objawów, mylnie interpretowanych jako alergia pokarmowa. Obecność receptorów dla histaminy w licznych tkankach ustroju skutkuje rozwojem zróżnicowanych objawów, które stanowią istotny problem diagnostyczny. Wydaje się zatem konieczne dokładniejsze poznanie czynników wpływających na rozwój nietolerancji histaminy, a także doskonalenie metod diagnostycznych i leczniczych w celu poprawy komfortu życia oraz bezpieczeństwa pacjentów.

HISTAMINA

Histamina (β-imidazolyl-etylamina) jest aminą biogenną występującą w licznych komórkach organizmu. Pełni szereg różnorodnych funkcji za pośrednictwem jednego z czterech poznanych dotąd receptorów.

Endogenna histamina powstaje z aminokwasu histydyny przy udziale enzymu dekarboksylazy histydyny (*histidine decarboxylase*, HDC)⁽¹⁾ (ryc. 1). Do najważniejszych komórek wytwarzających endogenną histaminę należą mastocyty, bazofole, komórki enterochromatofilne przewodu pokarmowego i neurony histaminergiczne. Mają one zdolność magazynowania histaminy w ziarnistościach cytoplazmatycznych, a następnie uwalniania jej do krwiobiegu za pośrednictwem bodźców immunologicznych i nieimmunologicznych. Inne komórki, takie jak np. płytki krwi, komórki dendrytyczne i limfocyty T, po odpowiedniej stymulacji również mogą wytwarzać histaminę, jednak jest ona wydzielana do krwi bezpośrednio po wytworzeniu⁽²⁾.

Bodźce odpowiedzialne za uwalnianie histaminy można podzielić na:

- immunologiczne – alergen łączący się ze specyficznym dla siebie receptorem FcεR1;
- nieimmunologiczne – neuropeptydy, składowe dopełniacza, cytokiny, lipoproteiny, liczne czynniki chemiczne i fizyczne (hiperosmolarność, hipoksja, wysoka temperatura, uraz), alkohol, niektóre pokarmy i leki.

Histamina może wywołać szereg różnorodnych reakcji poprzez połączenie z czterema typami receptorów (H₁, H₂, H₃, H₄), zlokalizowanych w wielu tkankach. Efekt biologiczny zależy od tego, z którym typem receptora się połączy oraz w której tkance dojdzie do reakcji⁽³⁾ (ryc. 2).

Receptor H₁ występuje na najbardziej zróżnicowanej grupie

INTRODUCTION

Histamine is a biogenic amine which has various functions in the body. It is produced by the system or supplied with food. Histamine intolerance is a poorly investigated type of hypersensitivity responsible for a number of often serious symptoms, erroneously interpreted as food allergy. The presence of histamine receptors in numerous body tissues results in the development of diverse symptoms that represent an important diagnostic problem. Therefore, it seems necessary to learn more about the factors which influence the development of histamine intolerance and to refine diagnostic and treatment methods for the improvement of patients' safety and quality of life.

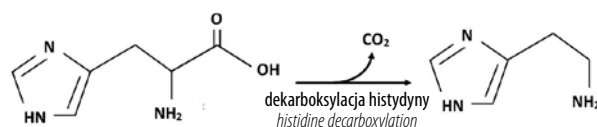
HISTAMINE

Histamine (β-imidazolethylamine) is the biogenic amine present in many cells of the body. It plays a number of various roles via one of the four receptors discovered so far.

Endogenous histamine originates from the histidine amino acid with the help of the histidine decarboxylase (HDC) enzyme⁽¹⁾ (Fig. 1). The most important cells that produce endogenous histamine include mast cells, basophils, enterochromaffin-like cells of the gastrointestinal tract and histaminergic neurons. They are able to store histamine in cytoplasmic granules and subsequently release it to the bloodstream via immunological and non-immunological stimuli. Other cells such as platelets, dendritic cells and T-cells can also generate histamine following appropriate stimulation; however, it is released to the blood immediately after formation⁽²⁾.

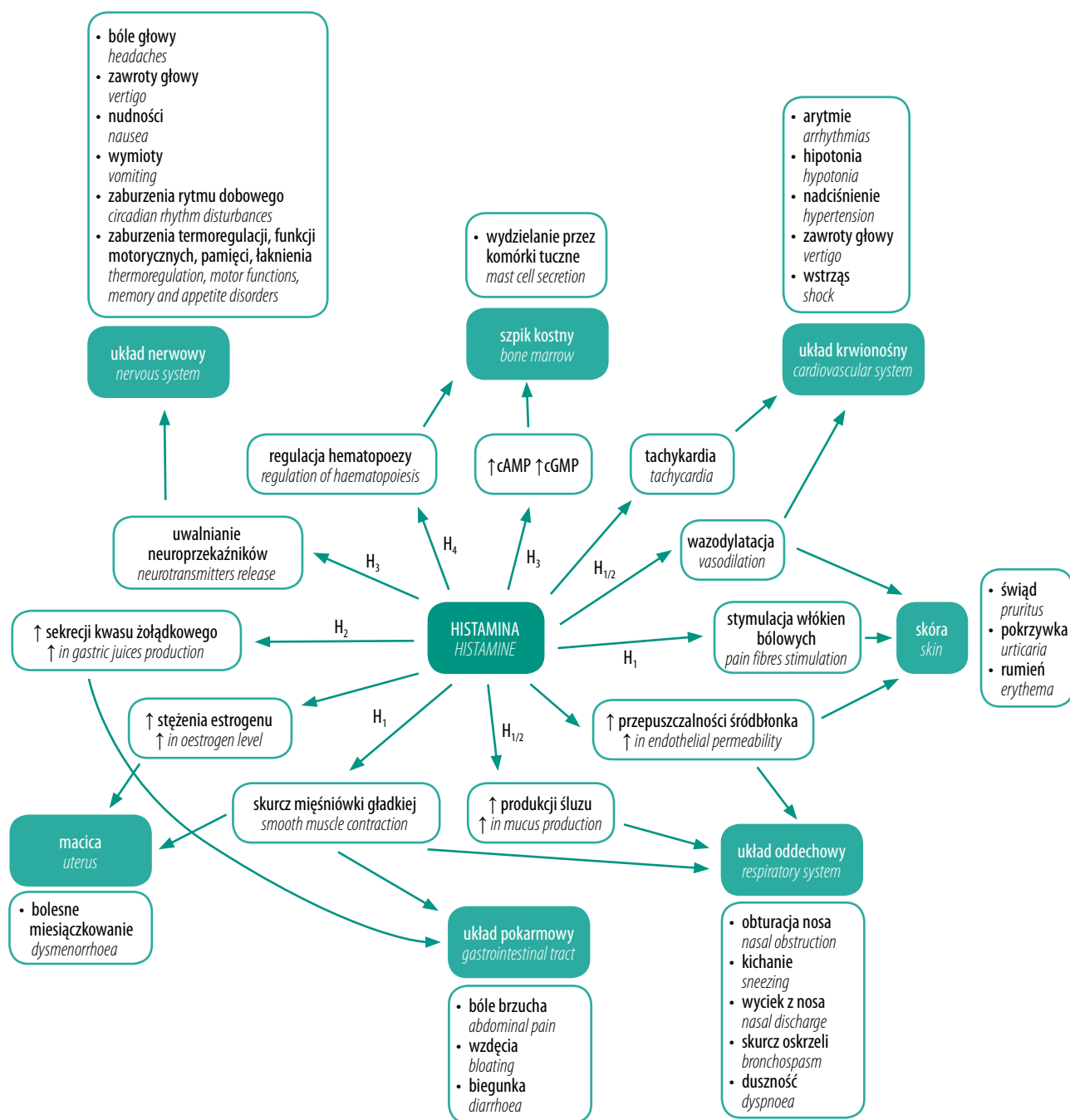
Stimuli responsible for histamine release may be divided into:

- immunological stimuli – an allergen binds to its specific FcεR1 receptor;
- non-immunological stimuli – neuropeptides, complement components, cytokines, lipoproteins, numerous chemical and physical factors (hyperosmolarity, hypoxia, high temperature, trauma), alcohol, some foods and medicines.



Ryc. 1. Dekarboksylacja histydyny i powstanie histaminy⁽¹⁾

Fig. 1. Decarboxylation of histidine and the formation of histamine⁽¹⁾

Ryc. 2. Działanie biologiczne histaminy⁽³⁾Fig. 2. Biological effects of histamine⁽³⁾

komórek: neuronach, komórkach dróg oddechowych, śródbłónka i mięśniówki gładkiej naczyń, hepatocytach, komórkach dendrytycznych, granulocytach, limfocytach i innych. Pobudzenie tego receptora skutkuje skurczem mięśniówki gładkiej naczyń i dróg oddechowych. Dochodzi też do pobudzenia włókien bólowych i wzmożonej sekrecji wydzieliny, co prowadzi do rozwoju najbardziej charakterystycznych objawów, takich jak obrzęk błony śluzowej nosa, wodnisty katar, skurcz oskrzeli, obrzęk powiek i ust, duszność, a także świąd skóry czy zmiany pokrzywkowe. Postuluje się również, że receptor ten wraz z receptorem H₃ reguluje ośrodek

Histamine may induce a number of various reactions by binding to the four types of receptors (H₁, H₂, H₃, H₄), located in many tissues. The biological effect depends on which type of receptor histamine binds to and in which tissue the reaction occurs⁽³⁾ (Fig. 2).

The **H₁ receptor** is located on the most diverse group of cells: neurons, respiratory tract cells, vascular endothelial and smooth muscle cells, hepatocytes, dendritic cells, granulocytes, lymphocytes and other cells. The stimulation of this receptor results in the contraction of the vascular and respiratory tract smooth muscle. In addition, pain fibres are stimulated

łaknienia i pragnienia, uwagi, snu i czuwania oraz liczne inne ośrodki odpowiedzialne za prawidłowe funkcjonowanie organizmu^(2,4).

Receptor H_2 zlokalizowany jest głównie na komórkach przewodu pokarmowego, mózgu, serca czy limfocytach B i T. Jego pobudzenie, podobnie jak receptora H_1 , powoduje wzrost produkcji śluzu i przepuszczalności śródbłonka. Z drugiej strony może on częściowo antagonizować czynność receptora H_1 w zakresie wpływu na mięśniówkę gładką macicy, dróg oddechowych i naczyń krwionośnych, co może skutkować nawet zagrażającą życiu hipotonią⁽⁵⁾. Receptor H_2 wpływa również na wzrost sekrecji soku żołądkowego, a także funkcjonowanie układu immunologicznego, m.in. poprzez stymulowanie proliferacji limfocytów T oraz syntezę przeciwciał i cytokin⁽⁶⁾. Zupełnie odmienne funkcje ma **receptor H_3** , występujący głównie w komórkach układu nerwowego – zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego. Jego pobudzenie reguluje uwalnianie neuroprzekaźników, w tym samej histaminy, a w konsekwencji rytm snu i czuwania, funkcje poznawcze, mechanizmy homeostazy i procesy zapalne⁽⁶⁾. Podobne działanie ma niedawno odkryty **receptor H_4** , który w 58% jest homologiczny z receptorem H_3 . Występuje on na wszystkich komórkach immunologicznie kompetentnych, przez co ma wpływ na procesy regulacji immunologicznej ustroju, w tym rozwój chorób alergicznych, autoimmunizacyjnych i nowotworów^(4,7).

EGZOGENNE ŹRÓDŁA HISTAMINY

Poza endogenną produkcją histaminy z histydyny amina ta może być dostarczana do organizmu wraz z pożywieniem. Szczególnie dużą zawartością tego związku charakteryzują się produkty długo dojrzewające i fermentujące, a więc sery (zwłaszcza twarde i półtwarde, pleśniowe i topione), jogurty, kwaśne mleko, śmietana, produkty kiszone, a także zbożowe i zawierające drożdże oraz ryby i owoce morza. Istotnym źródłem egzogennej histaminy jest również alkohol, w tym wino (głównie czerwone), piwo i szampan. Warto wspomnieć, że szczególnie duża ilość histaminy znajduje się w produktach długo i niewłaściwie przechowywanych⁽⁵⁾ (tab. 1).

Niektóre produkty spożywcze poza znaczną zawartością histaminy stymulują też nadmierne jej uwalnianie z magazynów w ustroju. Należą do nich przyprawy, zioła, suszone owoce, a także liczna grupa dodatków spożywczych, takich jak wzmacniacze smaku, przeciwutleniacze, barwniki i konserwanty^(3,6,8) (tab. 1).

METABOLIZM HISTAMINY

W organizmie ludzkim istnieją dwie drogi metabolizmu histaminy. Pierwszą z nich jest metylacja do *N*-metylohistaminy przez *N*-metylotransferazę (*histamine N-methyltransferase*, HNMT), odpowiadająca za metabolizm około 70% ustrojowej histaminy. Enzym ten posiada zdolność metabolizmu histaminy wyłącznie wewnątrzkomórkowo. Z kolei oksydacja do kwasu imidazoloctowego przez oksydazę diaminową (*diamine oxidase*, DAO) odpowiada w głównej mierze za

and the secretion of discharge is increased, which leads to the development of the most characteristic symptoms such as nasal mucosal oedema, watery rhinitis, bronchospasm, angioedema, dyspnoea as well as skin pruritus and urticaria lesions. It is also argued that this receptor in conjunction with the H_3 receptor regulates the centres of appetite and thirst, attention, sleep and vigilance as well as other centres responsible for appropriate functioning of the body^(2,4).

The **H_2 receptor** is located primarily on the gastrointestinal, cerebral and cardiac cells as well as on B- and T-cells. The stimulation of this receptor, similarly to H_1 receptor, causes an increase in the production of mucus and in endothelial permeability. On the other hand, it may partially antagonise the activity of the H_1 receptor in terms of the influence on the smooth muscle of the uterus, respiratory tract and blood vessels, which may even result in life-threatening hypotonia⁽⁵⁾. The H_2 receptor also increases the secretion of gastric acid and has an impact on the functioning of the immune system, as well as by stimulating the proliferation of T-cells and the synthesis of antibodies and cytokines⁽⁶⁾.

The **H_3 receptor** has completely different functions and is found primarily in the cells of the nervous system, both central and peripheral. The stimulation of this receptor regulates the release of neurotransmitters, including histamine itself, and consequently, regulates the sleep and vigilance cycle, cognitive functions, homeostasis mechanisms and inflammatory processes⁽⁶⁾. The recently discovered **H_4 receptor**, which is homologous to the H_3 receptor in 58%, has a similar effect. It is located on all immunologically competent cells. As a result, it influences the processes of immunological regulation of the body, including the development of allergic, autoimmune and neoplastic diseases^(4,7).

EXOGENOUS SOURCES OF HISTAMINE

Apart from the endogenous production of histamine from histidine this amine may be supplied to the body with food. Slow-maturing and fermenting products are characterised by particularly high levels of histamine. These include cheese (especially hard and semi-hard, mouldy and processed cheese), yoghurt, soured milk, cream, pickled products, cereal products, yeast-containing products and seafood. An important source of exogenous histamine is also alcohol, including wine (mainly red), beer and champagne. It is worth mentioning that products which are stored for extended periods of time and in inappropriate conditions contain especially large amounts of histamine⁽⁵⁾ (Tab. 1).

Some food products stimulate excessive release of histamine from stores in the body as well as containing significant amounts of it. These include spices, herbs, dried fruits and a large group of food additives such as flavour enhancers, anti-oxidants, colourants and preservatives^(3,6,8) (Tab. 1).

HISTAMINE METABOLISM

There are two metabolic pathways for histamine in the human body. The first one is methylation to *N*-methylhistamine

Produkty bogate w histaminę <i>Histamine-rich products</i>	Produkty stymulujące uwalnianie histaminy <i>Products stimulating the release of histamine</i>
Alkohole (wino, piwo, szampan) <i>Alcoholic beverages (wine, beer, champagne)</i>	Alkohole (wino, piwo) <i>Alcoholic beverages (wine, beer)</i>
Fermentowane produkty mleczne (jogurty, kefir, maślanka, kwaśne mleko) <i>Fermented dairy products (yoghurt, kefir, buttermilk, soured milk)</i>	Mleko i przetwory mleczne <i>Milk and dairy products</i>
Sery (twarde i półtwarde, pleśniowe, topione) <i>Cheese (hard and semi-hard, mouldy, processed)</i>	Niektóre zioła (rumianek, szalwia, bratek, kora wierzy, mięta, lipa, owoc dzikiej róży) <i>Certain herbs (chamomile, sage, pansy, willow bark, mint, linden, rosa canina fruit)</i>
Niektóre warzywa (pomidor, kapusta, szpinak, sałata, bakłażan, groch, fasola, soczewica, bób) <i>Certain vegetables (tomato, cabbage, spinach, lettuce, eggplant, peas, beans, lentils, fava beans)</i>	Niektóre warzywa (ziemniaki, pomidory, ogórki, groch, rzodkiewka, cukinia, por, kukurydza, marchewka, buraki, szpinak, seler, papryka, sałata) <i>Certain vegetables (potato, tomato, cucumber, peas, radish, courgette, leek, corn, carrot, beetroot, spinach, celery, pepper, lettuce)</i>
Warzywa konserwowe i kiszone <i>Preserved and pickled vegetables</i>	Warzywa kiszone, grzyby (pieczarki) <i>Pickled vegetables, mushrooms (champignon)</i>
Niektóre owoce (truskawki, maliny, jagody, śliwki, winogrona, ananasy, cytrusy, awokado, banany, czeresnie) <i>Certain fruit (strawberries, raspberries, blueberries, plums, grapes, pineapple, citrus fruit, avocado, banana, sweet cherries)</i>	Niektóre owoce (truskawki, jeżyny, jagody, porzeczki, daktyle, kiwi, jabłka, śliwki, wiśnie, banany, arbuzy, melony, cytrusy, ananasy, morele, brzoskwinie, winogrona) <i>Certain fruit (strawberries, blackberries, blueberries, currants, dates, kiwi fruit, apple, plums, cherries, banana, watermelon, melon, citrus fruit, pineapple, apricot, peach, grapes)</i>
Owoce suszone, kandyzowane i konserwowe (rodzynki) <i>Dried, crystallized and preserved fruits (raisins)</i>	Owoce suszone, kandyzowane i konserwowe (śliwki, morele, daktyle, rodzynki, figi) <i>Dried, crystallized and preserved fruits (plums, apricot, dates, raisins, figs)</i>
Napoje (kawa, herbata, soki warzywne, coca-cola) <i>Drinks (coffee, tea, vegetable juice, cola)</i>	Soki owocowe i warzywne, napoje gazowane <i>Fruit and vegetable juice, carbonated drinks</i>
Słodycze (nugat, czekolada, marcepan, marmolada) <i>Sweets (nougat, chocolate, marzipan, jam)</i>	Słodycze i przekąski (karmel, nugat, czekolada, gumy do żucia, miód) <i>Sweets and snacks (caramel, nougat, chocolate, chewing gum, honey)</i>
Ocet i jego przetwory (majonez, keczup) <i>Vinegar and vinegar products (mayonnaise, ketchup)</i>	Ocet i jego przetwory (majonez, keczup) <i>Vinegar and vinegar products (mayonnaise, ketchup)</i>
Produkty zbożowe i na bazie drożdży <i>Cereal products and yeast-based products</i>	Produkty zbożowe, nasiona i orzechy (soja, orzechy ziemne, migdały) <i>Cereal products, seeds and nuts (soy, peanuts, almonds)</i>
Czerwone mięso i wysokoprzetworzone wędliny (salami, pepperoni), podroby, konserwy <i>Red meat and highly processed meat products (salami, pepperoni), offal, tinned meat</i>	Konserwy mięsne, pasztety <i>Tinned meat, pâté</i>
Ryby, w tym marynowane i wędzone, konserwy rybne, owoce morza (makrela, sardynki, śledzie, tuńczyk, kawior, małże, ostrygi, kraby) <i>Fish, including marinated and smoked fish, tinned fish, seafood (mackerel, sardines, herring, tuna, caviar, mussels, oysters, crabs)</i>	Ryby marynowane, solone i wędzone <i>Marinated, salted and smoked fish</i>
Niektóre przyprawy (curry) <i>Certain spices (curry)</i>	Niektóre przyprawy (cynamon, curry, pieprz, oregano, papryka, kminek, bazylia, liść laurowy, ziele angielskie, rozmaryn, estragon, kurkuma, gałka muszkatołowa) <i>Certain spices (cinnamon, curry, pepper, oregano, paprika, caraway, basil, bay leaf, allspice, rosemary, tarragon, turmeric, nutmeg)</i>
Grzyby <i>Mushrooms</i>	Dodatki spożywcze (barwniki, konserwanty, przeciwutleniające, substancje wzmacniające smak) <i>Food additives (colourants, preservatives, antioxidants, flavour enhancers)</i>
	Oleje i oliwa <i>Oils and olive oil</i>

Tab. 1. Produkty bogate w histaminę i uwalniające histaminę⁽⁵⁾Tab. 1. Histamine-rich and histamine-releasing products⁽⁵⁾

metabolizm zewnątrzkomórkowy histaminy, a więc jej eliminację po uwolnieniu z zapasów komórkowych czy też po spożyciu pokarmu bogatego w histaminę⁽²⁾.

HAMOWANIE AKTYWNOŚCI DAO

DAO jest podstawowym enzymem odpowiedzialnym za eliminację nagromadzonej zewnątrzkomórkowo histaminy. Znaczny odsetek szeroko stosowanych leków (antybiotyki, analgetyki, leki rozkurczowe, diuretyki) może powodować zahamowanie aktywności DAO i tym samym zaburzać degradację histaminy. Postuluje się także wpływ zaburzeń mikrofory jelitowej, nadmierną podaż innych amin biogenych oraz niektóre schorzenia przewodu pokarmowego jako istotne w hamowaniu aktywności tego enzymu^(3,5) (tab. 2).

by histamine N-methyltransferase (HNMT), which accounts for the metabolism of approximately 70% of systemic histamine. The HNMT enzyme is able to metabolise histamine exclusively inside cells. Oxidation to imidazole acetic acid by diamine oxidase (DAO), on the other hand, is responsible mainly for extracellular metabolism of histamine, and therefore, for its elimination following release from cell stores or ingestion of histamine-rich food⁽²⁾.

INHIBITING DAO ACTIVITY

DAO is the basic enzyme responsible for the elimination of histamine accumulated in the extracellular space. A significant proportion of widely used medicines (antibiotics, analgesics, antispasmodics, diuretics) may cause the inhibition

NIETOLERANCJA HISTAMINY

Za nietolerancję histaminy uznaje się stan, w którym ilość histaminy w ustroju przekracza próg tolerancji organizmu, co prowadzi do rozwoju niepożądanych objawów. Nadmiar histaminy może być efektem zwiększonej jej ilości w ustroju bądź też zaburzonej degradacji na skutek niedoboru lub zbyt małej aktywności enzymu metabolizującego. Nie dochodzi tu do rozwoju mechanizmów nadwrażliwości immunologicznej, jednakże ze względu na znaczące podobieństwo objawów stan taki bywa nazywany także pseudoalergią, a dawniej określany był jako nietolerancja pokarmowa⁽⁶⁾. Szacuje się, że prawie 1% społeczeństwa wykazuje skłonność do nietolerancji histaminy⁽³⁾.

Z powodu różnorodności obrazu klinicznego częstość występowania nietolerancji histaminy jest niedoszacowana lub też jej objawy są mylnie interpretowane jako alergia pokarmowa bądź nietolerancja siarczyn czy innych amin biogenych. Co więcej, zidentyfikowanie czynnika odpowiedzialnego za niepożądaną reakcję jest trudne, a liczba danych naukowych opartych na podwójnie ślepej próbie prowokacji kontrolowanej placebo – niewielka.

OBRAZ KLINICZNY NIETOLERANCJI HISTAMINY (PSEUDOALERGII)

Przekroczenie poziomu osobniczej tolerancji histaminy prowadzi do rozwoju różnorodnych objawów na skutek działania histaminy na wspomniane wcześniej receptory, występujące w licznych narządach organizmu.

Wśród głównych grup objawów wynikających z nietolerancji histaminy wymienia się: objawy skórne (świąd, pokrzywka, zaczerwienienie skóry, zmiany trądzikowe), obrzęk naczyń ruchomych, objawy ze strony układu oddechowego (obturacyjny i wodnisty wyciek z nosa, kichanie, kaszel, świszczący oddech), pokarmowego (kurcze brzucha, biegunka, wzdęcia), nerwowego (ból głowy, zmęczenie, rozdrażnienie, niepokój, napady lęku), krwionośnego (tachykardia, hipotensja, ból w klatce piersiowej), pierwotne bolesne miesiączkowanie i wiele innych. Spektrum objawów waha się od łagodnych, powodujących jedynie dyskomfort pacjenta, aż do zagrażających życiu, wymagających natychmiastowej pomocy medycznej^(3,5,8,9).

W przypadku kobiet z niską tolerancją histaminy objawy mogą korelować z fazą cyklu miesiączkowego. Jednocześnie, ze względu na wysoką produkcję DAO przez łożysko, w przebiegu ciąży wiele kobiet obserwuje znaczące zmniejszenie dolegliwości⁽³⁾.

DIAGNOSTYKA

Za fizjologię uznawane jest podstawowe osoczowe stężenie histaminy w zakresie 0,3– 1 ng/ml⁽³⁾. Jednakże u osób wrażliwych bądź stosujących leki hamujące aktywność DAO niepożądane objawy mogą pojawić się nawet po spożyciu niewielkiej ilości produktów bogatych w histaminę.

Inhibitory DAO DAO inhibitors	Inne czynniki hamujące aktywność DAO Other factors that inhibit DAO activity
<ul style="list-style-type: none"> • środki kontrastujące <i>contrast agents</i> • środki znieczulające <i>anaesthetics</i> • leki rozkurczowe <i>antispasmodics</i> • leki pobudzające perystaltykę jelit <i>peristalsis stimulants</i> • diuretyki <i>diuretics</i> • antagoniści receptora H₂ <i>H₂ receptor antagonists</i> • mukolityki i broncholityki <i>mucolytics and broncholytics</i> • niektóre antybiotyki <i>certain antibiotics</i> • leki antyarytmiczne i hipotensyjne <i>anti-arrhythmics and antihypertensives</i> • analgetyki <i>analgesics</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia mikroflory jelitowej (nadmierna podaż probiotyków, chemioterapia) <i>intestinal microflora disorders (excessive intake of probiotics, chemotherapy)</i> • nadmierna podaż amin biogenych (tyramina, putrescyna) <i>excessive intake of biogenic amines (tyramine, putrescine)</i> • schorzenia przewodu pokarmowego (choroby zapalne, rozrostowe) <i>gastrointestinal tract disorders (inflammatory diseases, neoplastic diseases)</i>

Tab. 2. Czynniki wpływające na zahamowanie aktywności oksydazy diaminowej^(3,5)

Tab. 2. Factors that have an inhibiting effect on the activity of diamine oxidase^(3,5)

of DAO activity, thus interfering with histamine degradation. It is also argued that intestinal microflora disorders, excessive intake of other biogenic amines and some gastrointestinal disorders may also play an important role in inhibiting the activity of this enzyme^(3,5) (Tab. 2).

HISTAMINE INTOLERANCE

Histamine intolerance is considered to be a condition in which the amount of histamine in the body exceeds its tolerance threshold, which leads to the development of adverse reactions. Excessive amount of histamine may be the result of increased levels of this substance in the system or of its disturbed degradation due to the deficiency or insufficient activity of the metabolising enzyme. No immunological hypersensitivity mechanisms develop; however, due to the significant similarity of symptoms such a condition is sometimes called pseudoallergy and in the past it was referred to as food intolerance⁽⁶⁾. It is estimated that nearly 1% of society is susceptible to histamine intolerance⁽³⁾. Due to the diverse clinical picture the prevalence of histamine intolerance is underestimated or its symptoms are erroneously interpreted as food allergy or intolerance of sulphites or other biogenic amines. Moreover, the identification of the factor responsible for an adverse reaction is difficult and the amount of data based on double-blind placebo-controlled provocation tests is small.

CLINICAL PICTURE OF HISTAMINE INTOLERANCE (PSEUDOALLERGY)

Exceeding the individual threshold of histamine tolerance leads to the development of various symptoms as a result of

W przypadku podejrzenia nietolerancji histaminy celowe wydaje się prowadzenie przez pacjentów dokładnego dzienniczka spożytych pokarmów i płynów, a także zapisywanie pojawiających się objawów w celu skonfrontowania ich korelacji. Rozpoznanie nietolerancji histaminy opiera się na stwierdzeniu co najmniej dwóch charakterystycznych objawów oraz ich ustępowania bądź złagodzenia po zastosowaniu diety eliminującej histaminę z pożywienia.

Równie istotna jest diagnostyka różnicowa, obejmująca m.in. wykluczenie obecności alergii (w tym testy skórne, oznaczenia przeciwciał IgE swoistych) oraz nietolerancji dwucukrów (laktozy, fruktozy) i glutenu. W przypadku pacjentów przyjmujących leki przewlekłe należy określić ich wpływ na aktywność DAO i zastanowić się nad możliwością ich odstawienia bądź zamiany na inny lek.

Nowym, aczkolwiek obecnie trudno dostępnym narzędziem w diagnostyce jest oznaczanie osoczowej aktywności DAO, która w znaczący sposób koreluje z występowaniem objawów nietolerancji histaminy.

Za podstawową jednostkę aktywności DAO uważa się 1 HDU (*histamine degrading unit*), która odpowiada zdolności enzymu do degradacji 1 pmol/ml histaminy. Za fizjologiczną aktywność DAO uważa się wartość >80 HDU/ml, za obniżoną – 40–80 HDU/ml, natomiast za bardzo obniżoną – <40 HDU/ml⁽¹⁰⁾.

Mušič i wsp. stwierdzili obniżoną aktywność DAO w wybranej grupie pacjentów, u których po spożyciu wybranych owoców, mięsa, ryb oraz napojów alkoholowych zaobserwowano objawy nietolerancji. Spośród tych osób wybrano grupę, w której zastosowano dietę bezhistaminową, trwającą od 6 do 12 miesięcy, a następnie ponownie oznaczono aktywność enzymu. Znaczący wydaje się fakt, że w czasie stosowania diety objawy kliniczne nietolerancji histaminy ustąpiły bądź pozostawały śladowe, a po kilku miesiącach stosowania diety aktywność DAO znacząco wzrosła⁽¹⁰⁾.

Dotychczas głównym problemem w diagnozowaniu nietolerancji histaminy był brak dostępnych testów diagnostycznych. Uważana za „złoty standard” podwójnie ślepa próba po 4-tygodniowej diecie bezhistaminowej obarczona była ryzykiem błędu ze względu na brak wystandaryzowanych objawów oraz dużą dawkę prowokacyjnej histaminy (75 mg płynnej histaminy, powodującej niejednokrotnie objawy u zdrowych ludzi). Dlatego też wprowadzenie oznaczania aktywności DAO może stać się cennym narzędziem w diagnostyce, choć aktualnie o wciąż ograniczonej dostępności.

LECZENIE

Rozpoznanie nietolerancji histaminy wiąże się z koniecznością wdrożenia ścisłej diety eliminacyjnej – niespożywania produktów zawierających duże ilości histaminy, produktów ją uwalniających z zasobów organizmu, jak również hamujących aktywność oksydazy diaminowej⁽⁵⁾. Zaleca się także unikanie sytuacji stresowych, w tym nagłej zmiany temperatury, które mogą być odpowiedzialne za wyrzut histaminy. Obecnie rozważa się możliwość wprowadzenia

the influence of histamine on the aforementioned receptors, which are found in many organs of the body.

The main groups of symptoms resulting from histamine intolerance include skin symptoms (pruritus, urticaria, skin reddening, acne lesions), angioedema, respiratory symptoms (obstruction and watery nasal discharge, sneezing, coughing, wheezing), gastrointestinal symptoms (abdominal cramps, diarrhoea, bloating), nervous system symptoms (headaches, fatigue, irritability, anxiety, panic attacks), cardiovascular symptoms (tachycardia, hypotension, chest pain), primary dysmenorrhoea and many more. The spectrum of symptoms ranges from mild ones which result only in patient discomfort to life-threatening symptoms requiring immediate medical help^(3,5,8,9).

In the case of women with low histamine tolerance these symptoms may correlate with the phase of menstrual cycle. At the same time, due to the high production of DAO by the placenta many women notice a significant decrease in the symptoms during pregnancy⁽³⁾.

DIAGNOSTIC INVESTIGATION

A basic serum level of histamine in the range of 0.3–1 ng/mL is considered to be the norm⁽³⁾. However, in sensitive individuals or those who take medicines that inhibit DAO activity adverse reactions may occur even after ingestion of small amounts of histamine-rich products.

If histamine intolerance is suspected, it seems useful for patients to maintain a thorough journal of ingested foods and fluids and record the symptoms that occur in order to analyse their correlation. The diagnosis of histamine intolerance is based on observing at least two characteristic symptoms and their disappearance or improvement following a histamine-free diet.

Differential diagnosis is equally important, which involves, among others, excluding the presence of allergies (e.g. by using skin tests and specific IgE antibody assays) as well as disaccharide (lactose, fructose) and gluten intolerance. In the case of patients who take chronic medications the influence of these substances on DAO activity should be determined and the possibility of their discontinuation or exchange for a different drug should be considered.

A present, a new, although not easily available diagnostic tool is an assay for serum DAO activity, which correlates to a significant extent with symptoms of histamine intolerance. The basic unit of DAO activity is considered to be 1 HDU (histamine degrading unit), which corresponds to the ability of the enzyme to degrade 1 pmol/mL of histamine. Normal activity of DAO is considered to be the amount of >80 HDU/mL, decreased activity – 40–80 HDU/mL and severely decreased activity – <40 HDU/mL⁽¹⁰⁾.

Mušič *et al.* found DAO activity to be decreased in a selected group of patients in whom symptoms of intolerance were observed following the ingestion of certain fruit, meat, fish and alcoholic beverages. From among these individuals a group was selected which had a histamine-free diet for

suplementacji DAO lub składników pokarmowych niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania tego enzymu (witaminy C, B₆ oraz miedzi) jako metody profilaktycznej u pacjentów z obniżoną jej aktywnością⁽¹¹⁾. Jednakże obecnie w Polsce leki zawierające DAO są niedostępne, a bezpieczeństwo pojawiających się na rynku suplementów diety nie zostało dotychczas przebadane.

PODSUMOWANIE

Zjawisko nietolerancji histaminy jest jak dotąd słabo poznanym rodzajem nadwrażliwości. Właściwe rozpoznanie stanowi tu istotny problem, ze względu na różnorodność objawów, ich podobieństwo do innych sytuacji klinicznych oraz brak wystandaryzowanych metod diagnostycznych. Obiecujące wydaje się wprowadzenie oznaczania aktywności oksydazy diaminowej jako narzędzia diagnostycznego oraz suplementacji tego enzymu jako standardowego postępowania u pacjentów, dla których proponowana dotychczas dieta eliminacyjna stanowiła znaczne obniżenie komfortu życia i nie zapobiegała w pełni możliwości wystąpienia objawów.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. www.fda.gov.
2. Smolinska S, Jutel M, Cramer R *et al.*: Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy* 2014; 69: 273–281.
3. Maintz L, Novak N: Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1185–1196.
4. O'Mahony L, Akdis M, Akdis CA: Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1153–1162.
5. Gałęcka M, Szachta P: Alergia czy nietolerancja histaminy – podobieństwo kliniczne odmiennych typów nadwrażliwości pokarmowej. *Dermatol Prakt* 2014; 1.
6. Czerwionka-Szaflarska M, Zielińska-Duda H: Alergia a nietolerancja pokarmowa u dzieci. *Fam Med Prim Care Rev* 2009; 11: 577–584.
7. Górski P: Histamina – mediator najdłużej znany, do dziś niepoznany. *Alergia* 2007; 4: 33–35.
8. Skypala IJ, Williams M, Reeves L *et al.*: Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: a review of the evidence. *Clin Transl Allergy* 2015; 5: 34.
9. Millichap JG, Yee MM: The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 9–15.
10. Mušič E, Korošec P, Šilar M *et al.*: Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125: 239–243.
11. Rosell-Camps A, Zibetti S, Pérez-Esteban G *et al.*: Histamine intolerance as a cause of chronic digestive complaints in pediatric patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105: 201–206.

6 to 12 months. Subsequently, the activity of the enzyme was assayed again. It seems important that during histamine-free diet clinical symptoms of intolerance subsided or were present to a very small extent and after a few months of the diet DAO activity significantly increased⁽¹⁰⁾.

So far the main problem with histamine intolerance diagnosis has been the lack of available diagnostic tests. The double-blind test following 4 weeks of the histamine-free diet, which was considered to be the gold standard, carried a risk of error due to the lack of standardised symptoms and a large dose of provocative histamine (75 mg of liquid histamine, which often triggered symptoms in healthy people). Therefore, the introduction of DAO activity assay may become a valuable diagnostic tool, although still with limited availability at present.

TREATMENT

The diagnosis of histamine intolerance involves the necessity to use a strict elimination diet – avoiding products with high levels of histamine, products which trigger the release of histamine from stores in the body as well as products which inhibit the activity of diamine oxidase⁽⁵⁾. It is also recommended that one should avoid stressful situations, including a rapid change in temperature, which may be responsible for sudden histamine release. At present, the option of supplementation of DAO or nutritional components necessary for the correct functioning of this enzyme (vitamin C, B₆ and copper) is being considered as prevention for patients with a decreased activity of this substance⁽¹¹⁾. However, medicines containing DAO are currently unavailable in Poland and the safety of dietary supplements that have appeared on the market has not been investigated to date.

CONCLUSION

Histamine intolerance has been a poorly investigated type of hypersensitivity so far. The correct diagnosis is a significant problem due to the diversity of symptoms, their similarity to other clinical situations and the lack of standardised diagnostic methods. The introduction of an assay for diamine oxidase activity as a diagnostic tool and of diamine oxidase supplementation as standard management of the disease seems promising for patients for whom histamine-free diet proposed so far significantly compromised their quality of life and did not fully prevent their symptoms.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organizations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.