

Histamínová intolerancia

Histamine intolerance

Hanusková E., Plevková J.

Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Ústav patologickej fyziológie, Martin, Slovenská republika

SÚHRN

Histamínová intolerancia (HIT) je patologický proces, pri ktorom následkom nepomeru medzi prísunom histamínu a schopnosťou organizmu odbúrať ho vznikajú histamínom mediované nežiaduce reakcie. Napriek mnohým poznatkom, ktoré o histamínovej intolerancii máme, je toto ochorenie aj v dnešnej dobe málo a nie príliš úspešne diagnostikované, pretože sa prejavuje veľmi rôznorodými klinickými symptómami, ktoré bývalú často nesprávne interpretované, či už samotným pacientom, alebo dokonca aj lekárom. Klinické symptómy a ich provokácia určitými druhmi jedál, nápojov alebo liekov bývajú často pripisované iným typom ochorení, ako napríklad potravinovým alergiám, intolerancii sulfitov alebo iných biogénnych amínov (napr. tyramínu), mastocytóze, psychosomatickým ochoreniam, či nežiaducim reakciám vyvolaným liečivami. Správna diagnostika tohto ochorenia a následná terapia, založená na úprave diéty s vynechaním potravín bohatých na histamín a suplementácii diaminooxidázy, môže viesť k zlepšeniu kvality života pacientov trpiacich HIT.

Kľúčové slová: histamínová intolerancia, histamín, intoxikácia histamínom, diaminooxidáza

SUMMARY

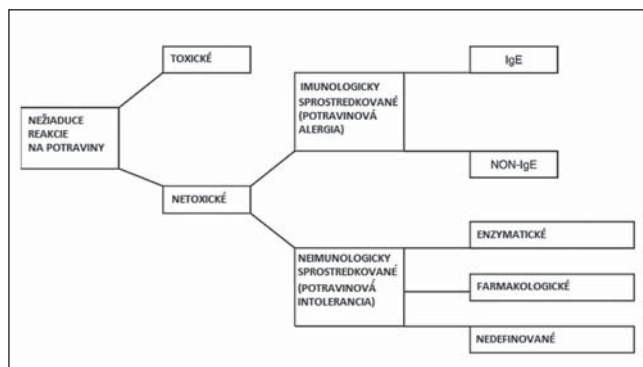
Histamine intolerance (HIT) is a pathological process that results from a disbalance between levels of released histamine and the ability of the body to metabolize it. Accumulated histamine leads to the onset of "histamine mediated" reactions which are usually excessive and decrease quality of life. Although we have a lot of knowledge about histamine intolerance, HIT is still vastly underestimated, because it manifests via the diversity of clinical symptoms, that are often misinterpreted by the patient and sometimes even by a physician. Clinical symptoms and their provocation by certain kinds of food, beverages and drugs are often attributed to the different diseases, such as food allergy and intolerance of sulfites, or other biogenic amines (eg. tyramine), mastocytosis, psychosomatic diseases or adverse drug reactions in general. Proper diagnosis of HIT followed by therapy based on histamine – free diet and supplementation of diaminooxidase can considerably improve patient's quality of life.

Key words: histamine intolerance, histamine, scombroid poisoning, diaminooxidase

1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Nežiaduce reakcie organizmu na potraviny (obr. 1) môžeme rozdeliť na toxické a netoxické, spôsobené špecifickou individuálnou intoleranciou potravín, ktoré bývajú u zdravých jedincov bežne tolerované. Potravinová intolerancia nie je alergiou. Alergické reakcie sú procesy podmienené imunologickým mechanizmom, ako príklad je možné uviesť IgE-mediovanú potravinovú alergiu vznikajúcu u atopikov.

Potravinové intolerancie vznikajú neimunologickými mechanizmami. Môžu byť vyvolané poruchami enzýmov tráviaceho systému alebo sú výsledkom farmakologických účinkov vazoaktívnych amínov prítomných v potrave (Ortolani a Pastorello, 2006). Jednou z potravinových intolerancií je histamínová intolerancia, ktorej problematika je analyzovaná v tomto prehľadovom článku.



Obr. 1: Nežiaduce reakcie organizmu na potraviny, EAACI klasifikácia (Upravené podľa: Ortolani a Pastorello, 2006)

2. HISTAMÍN A JEHO ÚLOHA V ORGANIZME

Biogénny amín-histamín (2-[4-imidazolyl]ethylamín) je známy od roku 1910, kedy ho prvýkrát izoloval z námeľa sir Henry Dale a jeho spolupracovníci z Wellcome Laboratories (Dale a Laidlaw, 1910). Dnes vieme, že histamín zohráva významnú úlohu v mnohých fyziologických a patologických procesoch. Spôsobuje kontrakciu buniek hladkej svaloviny dýchacích ciest, vazodilatáciu, zvyšuje permeabilitu cievnej steny a sekréciu slizníc, vyvoláva tachykardiu a arytmie, ovplyvňuje krvný tlak, stimuluje sekréciu žalúdočnej kyseliny a dráždi zakončenia nociceptívnych nervových vlákien. Ďalšími významnými procesmi, na ktorých sa histamín podieľa, sú neurotransmisia, imunomodulácia, hemopoéza, hojenie rán, črevná ischémia, cirkadiánne rytmy, regulácia bunkovej proliferácie a angiogenézy (Maintz a Novak, 2007).

Pleiotropné účinky histamínu sú sprostredkované jeho väzbou na membránové receptory rôznych typov buniek. V súčasnosti sú popísané štyri subtypy receptorov pre histamín, histamínový receptor 1 (H1R), histamínový receptor 2 (H2R), histamínový receptor 3 (H3R) a histamínový receptor 4 (H4R). Všetky tieto receptory patria do skupiny receptorov spojených s G-proteínom. Ide o heptahelikálne transmembránové molekuly, ktoré slúžia ako transducery extracelulárnych signálov pomocou G-proteínu a intracelulárneho systému druhých poslov (Nakamura et al., 2000).

2.1 Endogénne zdroje histamínu

Histamín vzniká dekarboxyláciou aminokyseliny histidínu pomocou enzýmu l-histidín dekarboxyláza, ktorý obsahuje pyridoxal fosfát (vitamín B₆) (Endo et al., 1982). Názov histamínu pochádza z gréckeho slova histos – tkanivo, pretože sa nachádza v mnohých tkanivách organizmu. Zo vzoriek pečene a pľúc ho prvýkrát izolovali Best et al. v roku 1927 (Best et al., 1927). Typickými zdrojmi histamínu v organizme sú žalúdočné enterochromafinné bunky, histaminergné neuróny, mastocyty a bazofily, ktoré uskladňujú histamín intracelulárne vo vezikulách, odkiaľ sa po stimulácii uvoľňuje.

Je známe, že ku degranulácii mastocytov a uvoľneniu histamínu dochádza pri väzbe špecifického antigénu na FcεRI receptor. Ku aktivácii mastocytov však môže dôjsť aj pôsobením mnohých neimunogénnych stimulov, ako sú neuropeptidy (substancia P), zložky komplementu (napríklad C3a a C5a), cytokíny (IL-1, IL-3, IL-8, GM-CSF), faktor aktivujúci trombocyty (PAF), hyperosmolarita, lipoproteíny, adenosín, superoxidázy, hypoxia, a taktiež pôsobením chemických a fyzikálnych stimulov, napríklad extrémnych teplôt, traumy, vibrácií alebo alkoholu a určitých druhov jedál a liekov (Maintz a Novak, 2007). Schopnosť syntetizovať histamín de novo majú aj ďalšie typy buniek, ako trombocyty, monocyty/makrofágy, dendritické bunky, neutrofilny a lymfocyty (Jutel et al., 2009).

2.2 Exogénne zdroje histamínu

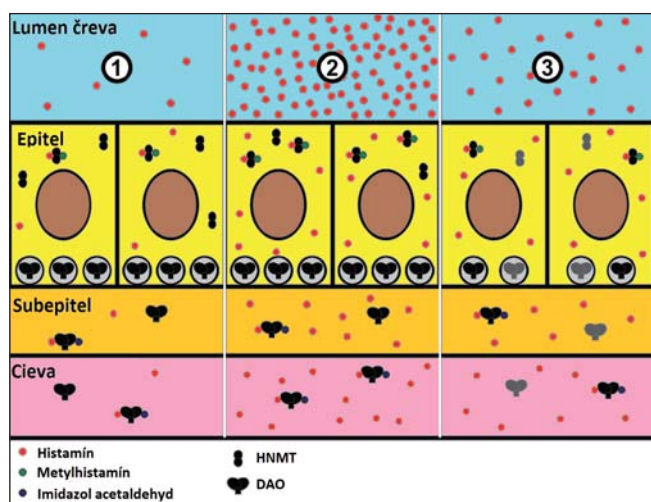
Okrem endogénnej tvorby sa histamín dostáva do organizmu z exogénnych zdrojov – z potravín s jeho vysokým obsahom. Histamín v exogénnych zdrojoch môže vznikáť mikrobiálnou dekarboxyláciou histidínu účinkom rôznych fermentujúcich baktérií, vrátane ľudskej črevnej ekoflóry. Niektoré baktérie sú schopné dekarboxylovať histidín aj pri teplotách okolo +4 °C. K zabráneniu kontaminácie potravín histamínom teda nestačí chladenie, potrebné je zmrazenie a včasná likvidácia živých baktérií. Vďaka termostabilite je histamín, ktorý vznikol v potravinách, takmer neodstrániteľný.

V niektorých druhoch potravín sa nachádza veľké množstvo histamínu prirodzene (kakao, špenát, paradajky). V iných potravinách je vysoký obsah histamínu spôsobený technologickým postupom prípravy potravín – napríklad fermentáciou, či už spontánnou, alebo technologicky cieľnou (kvasenie alkoholických nápojov, zeleniny, fermentácia syrov, mäsa, či sóje, jogurty a podobne). Tiež je potrebné uviesť, že aj bakteriálna kontaminácia potravín pri ich nesprávnom uskladnení vedie k zvýšeniu množstva histamínu činnosťou samotných baktérií (Fuchs et al., 2011).

Schopnosť produkovať histamín majú gram-pozitívne i gram-negatívne baktérie. Mnohé gram-negatívne baktérie s touto schopnosťou bežne kontaminujú potravu. Z rýb, ktorých požitie vyvolalo prípady intoxikácie histamínom, boli izolované kmene *Hafnia alvei*, *Morganella morgani*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella psychrotolerans*, *Photobacterium phosphoreum* a *Photobacterium psychrotolerans*. Vo fermentovaných potravinách sú za produkciu histamínu zodpovedné kmene *Oenococcus oeni*, *Pediococcus parvulus*, *Pediococcus damnosus*, *Tetragenococcus species*, *Leuconostoc species*, *Lactobacillus saerimneri 30a*, *Lactobacillus hilgardii*, *Lactobacillus buchnerii* a *Lactobacillus curvatus*. Ďalej bolo zistené, že za kontamináciu surovín v procese výroby vína a produkciu histamínu sú zodpovedné kmene *Lactobacillus parabuchneri* alebo *Lactobacillus rossiae* (European Food Safety Authority, 2011). Enzymatická aktivita histidín dekarboxylázy môže pretrvávať aj po bakteriálnej autolyze (Kanki et al., 2007).

2.3 Degradácia histamínu

V závislosti od lokalizácie môže byť histamín inaktívovaný dvoma spôsobmi – oxidačnou deamináciou primárnej aminoskupiny na imidazolacetaldehyd katalyzovanou enzýmom diaminoxidáza (DAO, histamináza) (Schwelberger, 2004a) alebo metyláciou imidazolového kruhu na N4-methylhistamín katalyzovanou enzýmom N-metyltransferáza (HNMT) (Schwelberger, 2004b). Pre správnu funkciu DAO enzýmu sú dôležité jeho kofaktory, vitamín B₆, C a meď. DAO proteín, uskladňovaný vo vezikulárnych štruktúrach viazaných na plazmatickú membránu buniek epitelu, sa do cirkulácie uvoľňuje po stimulácii a je zodpovedný za vychytávanie extracelulárneho histamínu. HNMT sa naopak nachádza v cytosole buniek a je schopný metabolizovať histamín iba v intracelulárnom priestore.



Obr. 2: Vychytávanie histamínu z potravy v čreve (Upravené podľa: Schwelberger, 2009).

1) Normálna situácia. Požitá potrava obsahuje malé množstvo histamínu (<10 mg/kg), ktorý je inaktivovaný pomocou HNMT a DAO v bunkách črevného epitelu. Do krvného obehu sa dostáva malé množstvo histamínu

2) Intoxikácia histamínom (scombroid fish poisoning). Požitie potravy s vysokým obsahom histamínu (>500 mg/kg). Enzymatická bariérová funkcia črevného epitelu je úplne saturovaná, čo vedie ku resorpcii veľkého množstva histamínu do krvného obehu a prejavom závažných nežiaducich reakcií vyvolaných histamínom.

3) Histamínová intolerancia. Príjem pomerne malého množstva histamínu v potrave (>10 mg/kg) u jedincov s nízkou aktivitou DAO a HNMT v čreve a/alebo súčasne inhibícia týchto enzýmov inými zložkami potravy, alkoholom, alebo liekmi. Resorbované množstvo histamínu je dostatočné na vyvolanie nežiaducich reakcií organizmu na histamín

U cicavcov sa expresia DAO obmedzuje iba na určité špecifické typy tkanív. Najvyššia aktivita DAO bola jednoznačne preukázaná v bunkách epitelu tenkého čreva, vzostupnej časti hrubého čreva, placente a obličkách. Zníženie aktivity DAO môže byť potenciálnym indikátorom poškodenia črevnej sliznice zápalovým, respektíve nádorovým procesom či chemoterapiou. HNMT je bohato exprimovaná v mnohých ľudských tkanivách, v obličkách, v pečeni, ďalej v slezine, čreve, v prostate, v ováriách, v bunkách miechy, v bronchoch a v trechei (Maintz a Novak, 2007).

Hoci sa oba enzýmy, DAO aj HNMT, nachádzajú v bunkách črevného epitelu, dominantnú úlohu z hľadiska limitovania vstupu histamínu z čreva do krvi predstavuje DAO. HNMT má v tomto procese len minoritnú úlohu. Za normálnych okolností u inak zdravých jedincov táto enzymatická funkčná „bariéra“ dostatočne chráni pred resorpciou histamínu do krvného obehu (obr. 2.1) (Schwelberger, 2009).

3. INTOXIKÁCIA HISTAMÍNOM

Napriek tomu, že je histamín u zdravých jedincov rýchlo inaktivovaný diaminoxidázou, aj u nich môže dôjsť k rozvoju závažných príznakov vyplývajúcich zo zvýšenia hladiny

histamínu v krvnom obehu – ku histamínovej intoxikácii (označovanej ako *scombroid fish poisoning* – intoxikácia makrelovitými rybami) v prípade, že použijú potraviny s vysokým obsahom histamínu, ako napríklad skombroidné ryby alebo zrejúce syry (obr. 2.2). Skombroidné ryby (tuniak, makrela, palamída) i niektoré neskombroidné (mahí mahí, modrá ryba, sardinky) majú vysoký obsah histamínu vďaka prirodzene sa vyskytujúcej voľnému histidínu, ktorý je dekarboxylovaný už uvedenými baktériami pri nesprávnom spracovaní a uskladnení rýb.

Patogénezu tohto syndrómu nemožno vysvetliť len pôsobením samotného histamínu. Skombroidné ryby vykazujú vyššiu toxicitu v porovnaní s ekvivalentnou perorálnou dávkou čistého histamínu. Predpokladajú sa teda ďalšie mechanizmy toxicity skombroidných rýb, ako inhibícia, respektíve potenciecia enzýmov podieľajúcich sa na regulácii hladiny histamínu v krvi, obsah látok, ktoré vyvolávajú degranuláciu mastocytov, prítomnosť ďalších agonistov histamínových receptorov a už existujúca HIT, ktorou možno vysvetliť veľkú interindividuálnu variabilitu v odpovedi na histamín v rozložených rybách (Hungerford, 2010). Toxicitu histamínu môžu potencievať aj ďalšie rozkladové produkty rýb – kadaverín a putrescín, ktoré inhibujú črevné detoxikačné enzýmy mono- a diaminoxidázy (Al Bulushi et al., 2009), prípadne uvoľňujú histamín z väzby na slizničný mucín a uľahčujú jeho resorpciu.

Typickými symptómami intoxikácie histamínom sú raš, erytém, potenie, nauzea, vracanie, hnačka, pocity pálenia v ústach, opuch tváre a jazyka, závrate, bolesti hlavy, respiračný distress, palpitácie a hypotenzia. Objavujú sa pár minút až hodinu po požití kontaminovanej ryby s obsahom histamínu vyšším než 50 mg/100 g rýb (Morrow et al, 1991, D’Aloia et al., 2011). Symptómy vykazujú tendenciu spontánneho ústupu až úplného zániku v priebehu 24 hodín.

Diagnózu potvrdzuje zvýšené množstvo histamínu v plazme pacienta, prípadne v kontaminovanej potrave (Bédry et al., 2000). Ku odlíšeniu od potravinovej alergie môže pomôcť vyšetrenie sérovej hladiny tryptázy realizované do 1–2 hodín od nástupu symptómov. Pri potravinovej alergii býva hladina tryptázy v sére zvýšená a pri intoxikácii histamínom je v rozmedzí normálnych hodnôt (Ricci et al., 2010). Priebeh histamínovej intoxikácie je zvyčajne mierny, trvá krátku dobu. Klinické symptómy možno zmierniť podaním antagonistov H1 a H2 receptorov. Podporná liečba zahŕňa rehydratáciu a podávanie antiemetík. V niektorých závažných prípadoch sú potrebné rovnaké terapeutické postupy ako pri anafylaktickom šoku (D’Aloia et al., 2011).

4. HISTAMÍNOVÁ INTOLERANCIA (HIT)

Histamínová intolerancia (označovaná skratkou HIT) je patologický proces, pri ktorom v dôsledku nepomeru medzi prísunom histamínu a možnosťou organizmu ho eliminovať dochádza k excesívnemu nahromadeniu histamínu a vzniku symptómov vyvolaných jeho väzbou na príslušné receptory (H1–H4) (obr. 2.3). Zdroje histamínu a možné príčiny

vzostupu jeho množstva v organizme sú zhrnuté v tab. 1 (Hrubíško, 2011).

Za normálnych okolností u inak zdravých jedincov enzymatická bariéra DAO a HNMT v bunkách črevného epitelu dostatočne chráni pred resorpciou histamínu z požívanej potravy do krvného obehu. K histamínovej intolerancii, a teda ku zvýšeniu množstva resorbovaného histamínu v krvi môže dochádzať vtedy, ak je množstvo týchto protektívnych enzýmov nedostatočné, alebo sú tieto enzýmy inhibované (Schwelberger, 2009). Vtedy dochádza ku vzniku symptómov vyplývajúcich zo zvýšenia hladiny histamínu už aj pri požití malého množstva histamínu v potrave, ktoré býva u zdravých jedincov dobre tolerované.

Nedostatočná aktivita DAO môže vzniknúť na základe genetickej predispozície, ďalej pri ochoreniach gastrointestinálneho traktu, ktoré znižujú tvorbu DAO poškodenými enterocytmi (nešpecifické črevné zápaly, črevné infekcie, parazitózy,

dysmikróbie, metabolické malabsorpcie) (Honza et al., 2011), alebo pri inhibícii DAO ďalšími biogénnymi amínmi, alkoholom alebo liekmi. Polymorfizmy DAO génu výrazne ovplyvňujú expresiu a aktivitu DAO, ale sami o sebe nie sú postačujúce pre vznik HIT. Dôležitý význam má spolupôsobenie environmentálnych kofaktorov, ako sú potenciálne modifikácie v alternatívnej N-metyltransferázovej dráhe, vezikulárnom presune oboch enzýmov a amínov, alebo v schopnosti enterocytov vychytávať histamín. Na vzniku HIT sa teda spolupodieľajú genetické i environmentálne faktory (Maintz et al., 2011).

K zníženej histamínovej degradačnej kapacite DAO môže viesť aj nedostatok jeho kofaktorov, vitamínu C, vitamínu B₆, medi a zinku (Maintz et al., 2006). Niektoré látky (histamínové liberátory) majú schopnosť uvoľňovať histamín z endogénnych zásob v organizme (Fuchs et al., 2011). Histamín môže vzniknúť premenou L-karnozínu, ktorý sa uvoľňuje v organizme počas fyzického cvičenia a stresu

Tab. 1: Zdroje histamínu a možné príčiny vzostupu jeho hladiny v organizme. (Upravené podľa: Hrubíško, 2011)

Prirodzene produkovaný histamín v bunkách, najmä v mastocytoch	
Prirodzene sa vyskytujúci histamín v potravinách vo zvýšenom množstve	rajčiny, baklažán, špenát, ryby, kuracie a všetko skladované mäso všetky fermentované potraviny (najmä zrejúce syry, údeniny, kvasená kapusta, pivo, víno, sekt...)
Uvoľňovače histamínu v strave prírodného pôvodu	rastlinného pôvodu: ananás, banány, citrusy, jahody, kiwi, orechy/oriešky, papája, paradajky, strukoviny, špenát, papája, sladké drievko, koreniny, kakao – čokoláda, alkohol živočíšneho pôvodu: ryby, kôrovce, bravčové mäso, vajcový bielok
Uvoľňovače histamínu v strave umelého pôvodu	aditíva (farbivá, konzervačné látky, stabilizátory, zvýrazňovače chuti, príchute...)
Baktérie a kvasinky prispievajúce k tvorbe histamínu	najmä potraviny s obsahom životaschopných kvasníc – napr. čerstvé málo prepečené pečivo, chlieb, kysnuté cesto
Látky znižujúce aktivitu DAO obsiahnuté v strave	alkohol
Látky znižujúce aktivitu DAO obsiahnuté v liekoch	antiarytmiká (verapamil), antibiotiká (cefuroxim, cefotiam, kyselina klavulanová, doxycyklín, isoniazid), analgetiká (metamizol), antidepresíva, psychofarmaká (amitriptylín, diazepam, inhibítory MAO-1, haloperidol), antiemetiká (metoklopramid), antiarytmiká (propafenon, verapamil), antihistaminiká (prometazín, cimetidín), antihypertenzíva (dihydralazín), antimalariká (chloroquin), bronchodilatanciá (aminophyllín, theophyllín), diuretiká (furosemid), mukolytiká (N-acetylcysteín, ambroxol), myorelaxanciá (alcuronium, pancuronium, D-tubocurarin), antiseptiká (akriflavín chlorid, framysetín) chinidín
Uvoľňovače histamínu v liekoch (histamínové liberátory)	analgetiká (morfin, petidín, kodeín, metamizol), antiflogistiká (aspirín), antibiotiká (D-cykloserín, chlorochin, pentamidín), antihypotoniká (dobutamin), antihypertenzíva (verapamil, alprenolol), antitusiká (kodeín), cytostatiká (cyklofosfamid), diuretiká (amilorid), kontrastné látky obsahujúce jód , lokálne anestetiká (mesocain, procain, marcain, prilocain), myorelaxanciá (D-tubocurarin), narkotiká – anestetiká (barbituráty, tiopental)
Lieky blokujúce účinky vitamínu B₆	antihypertenzíva (hydralazín), antibiotiká (D-cyklosporín, isoniazid), hormonálna antikoncepcia (s obsahom estrogénov)
Alergická reakcia	uvoľnenie histamínu z mastocytov prostredníctvom IgE protilátok
Lieky potencujúce alergické (IgE sprostredkované) uvoľnenie histamínu	analgetiká-antipyretiká (kyselina acetylsalicylová, diclofenac, flurbiprofen, indometacín, ketoprofen, mefenamin, naproxen a ďalšie)
Infekcia, trauma, šok	

Tab. 2: Príznaky histamínovej intolerancie (Upravené podľa: Hrubíško, 2011)

RÝCHLO NASTUPUJÚCE PRÍZNAKY	
Koža	– svrbenie, červenanie, žihľavka, opuchy
Zažívaci trakt	– bolesti – kŕče, meteorizmus, hnačka, gastroezofageálny reflux
Ústa, horné dýchacie cesty	– svrbenie a opuch pier, jazyka, Eustachovej trubice, hlasiviek – kýchanie, vodový výtok, opuch sliznice nosa, zahlienenie, kašeľ
Dolné dýchacie cesty	– kašeľ, dychová tieseň, astmatické prejavy
Srdcovo-cievny systém	– bolesť hlavy (závislá na pohybe – polohe hlavy, migréna) – zmeny krvného tlaku (vzostup následkom vyplavených catecholamínov, pri veľkom množstve histamínu pokles) – palpitácie, poruchy srdcového rytmu – závrat až strata vedomia
CHRONICKÉ PRÍZNAKY	
<ul style="list-style-type: none"> – chronická neprimeraná únava – dysmenorea – nervozita, poruchy spánku (insomnia) – úzkosť, panická porucha, depresia 	

všeobecne. Dipeptid karnozín sa nachádza v tkanivách a pri strese sa štiepi, pričom poskytuje histamín. Štúdie realizované na zvieratách dokumentujú, že počas záťaže sa množstvo kaznozínu znižuje pri súčasnom vzostupe koncentrácie histamínu (Nagai et al., 2012).

Vplyv na hladinu histamínu v organizme má aj psychologický stres. Hormóny, ktoré sa uvoľňujú počas stresovej reakcie v organizme, priamo aktivujú mastocyty, čo vedie ku uvoľneniu histamínu a ďalších faktorov zápalu (Harvima a Nilsson, 2012). Okrem toho, stres má negatívne dôsledky na epitel tenkého čreva s dokázaným ovplyvnením aktivity membránových transportných procesov a zvýšením permeability tejto významnej bariéry. Tým sa na dvoch kritických úrovniach potencieje jednak vstup histamínu z čreva ako aj jeho liberácia z mastocytov CRH dependentnými mechanizmami.

Keďže histamín je dôležitým mediátorom, zodpovedným za symptómy klasickej alergickej reakcie prvého typu (IgE-mediovej) hypersenzitívnej reakcie, je náročné túto reakciu odlišiť od histamínovej intolerancie, ktorá má v podstate rovnaké klinické prejavy. Na rozdiel od IgE-mediovej potravinovej alergie, pri ktorej už aj malé množstvo pozitívneho alergénu vedie ku vzniku klinických symptómov, u histamínovej intolerancie hrá rozhodujúcu úlohu kumulatívne množstvo pozitívneho histamínu (Maintz a Novak, 2007).

4.1 Príznaky HIT

Väčšina prejavov HIT je primárnych, vznikajúcich v dôsledku zvýšenia množstva histamínu v organizme. Sekundárne príznaky vyplývajú z toho, že zvýšená hladina histamínu stimuluje tvorbu a uvoľnenie catecholamínov – adrenalínu a noradrenalínu, čo môže mať za následok paradoxný vzostup tlaku krvi (hoci histamín sám o sebe vyvoláva jeho pokles), tachykardiu, dysrytmie, nervozitu, pocit vnútorného trasu a poruchy spánku. Príznaky histamínovej intolerancie sú zhrnuté v tab. 2 (Hrubíško, 2011).

4.1.1 Príznaky HIT zo strany nervového systému

Histamín spôsobuje bolesť hlavy vaskulárneho pôvodu. Väzbou na histamínový H1 receptor, ktorý je bohato expri-movaný vo veľkých intrakraniálnych artériách, histamín spôsobuje uvoľnenie endoteliálneho relaxačného faktora – NO (Thomsen, 1997). U pacientov trpiacich migrénou boli zaznamenané zvýšené hladiny histamínu v plazme nielen počas ataku migrény, ale aj v asymptomatickom období. U mnohých takýchto pacientov bola dokázaná HIT na základe stanovenia zníženej aktivity DAO. Potraviny bohaté na histamín (syry, víno) boli spúšťačom bolesti hlavy. Obmedzenie príjmu histamínu v strave spolu s terapiou antihistaminikami viedlo ku vymiznutiu symptómov migrény (Steinbrecher a Jarisch, 2005). Pri niektorých patologických procesoch (migréna, cluster headache, skleróza multiplex) bol zaznamenaný nárast počtu mastocytov v mozgu (Husztí, 2004).

4.1.2 Príznaky HIT zo strany gastrointestinálneho traktu

Okrem bolesti hlavy sú ďalšími významnými prejavmi histamínovej intolerancie difúzne bolesti žalúdka, koliky, flatulencia a hnačka. Zvýšené koncentrácie histamínu a znížená aktivita DAO bola zaznamenaná u mnohých zápalových a nádorových ochorení gastrointestinálneho traktu (morbus Crohn, ulcerózna kolitída, alergická enteropatia, potravinová alergia a neoplazmy kolorekta) (Maintz a Novak, 2007). V sliznici čreva pacientov s potravinovou alergiou je súčasne znížená HNMT. Enzyémy DAO a HNMT sa teda nemôžu navzájom kompenzovať a znižuje sa celková degradačná kapacita pre histamín (Kuefner et al., 2004).

4.1.3 Príznaky HIT zo strany respiračného systému

U pacientov s histamínovou intoleranciou sa môže počas alebo bezprostredne po požití potravín s vysokým obsahom

Tab. 3: Diagnostika HIT (Upravené podľa: Schwelberger, 2010)

DIAGNOSTIKA HISTAMÍNOVEJ INTOLERANCIE
Diétny denník – závislosť symptómov od skonzumovaných potravín
Identifikácia potravín, ktoré vyvolávajú symptómy
Determinácia obsahu histamínu v potravinách, ktoré vyvolali symptómy
Vylúčenie iných príčin (alergické, metabolické, toxické)
Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná orálna provokácia histamínom v kombinácii s určením koncentrácie histamínu v plazme a objektívnymi fyzikálnymi parametrami (srdcová frekvencia, krvný tlak, erytém)
Určenie množstva a aktivity DAO a HNMT v mukóze čreva (vhodnejšie ako v plazme periférnej krvi)
Analýza DAO a HNMT genetických polymorfizmov

histamínu alebo alkoholu objaviť rhinorea, nosová obštrukcia a v extrémnych prípadoch dokonca astmatický záchvat (Maintz a Novak, 2007). U pacientov s asthma bronchiale bola zaznamenaná znížená aktivita HNMT (Preuss et al., 1998). HNMT je považovaná za kľúčový enzým degradácie histamínu v epitelii bronchov (Yamauchi, 1994).

4.1.4 Kožné príznaky HIT

Zníženie hladiny DAO v sére, príznaky HIT (chronické bolesti hlavy, dysmenorea, flush, gastrointestinálne ťažkosti, intolerancia potravín bohatých na histamín a alkoholu) boli pozorované u pacientov s atopickým ekzémom signifikantne častejšie v porovnaní s kontrolnou skupinou. U týchto pacientov viedla diéta s obmedzením histamínu nielen ku potlačeniu symptómov histamínovej intolerancie, ale aj ku zlepšeniu príznakov atopického ekzému (Maintz et al., 2006, Chung et al., 2011). Zníženie aktivity DAO bolo tiež zaznamenané u pacientov s chronickou urtikáriou, ochorením, ktoré je typicky mediované histamínom. Redukcia príjmu histamínu v diéte viedla ku zlepšeniu urtikárie (Guida et al., 2000).

4.1.5 HIT a reprodukčný systém

Ženy s histamínovou intoleranciou často trpia dysmenoreou a bolesťami hlavy s väzbou na menštruačný cyklus. Tieto symptómy môžu byť vysvetlené vzájomnou interakciou medzi histamínom a ženskými pohlavnými hormónmi a jeho schopnosťou podporovať kontrakcie maternice. Histamín

väzbou na H1R v závislosti od dávky stimuluje syntézu estradiolu a mierne ovplyvňuje syntézu progesterónu (Bodis et al., 1993). Estradiol má schopnosť stimulovať a progesterón udržiavať produkciu prostaglandínu PGF_{2α}, ktorý vyvoláva bolestivé kontrakcie maternice pri primárnej dysmenorei. Intenzita symptómov histamínovej intolerancie sa u žien môže meniť v závislosti od fázy menštruačného cyklu, so zlepšením počas luteálnej fázy, kedy je hladina DAO enzýmu najvyššia (Hamada et al., 2013).

Rovnováha medzi histamínom a DAO je nevyhnutná aj pre nekomplikovaný priebeh gravidity. Vďaka interferencii so ženskými pohlavnými hormónmi, vazoaktívnym účinkom a schopnosti podporovať rast a diferenciáciu buniek má histamín dôležitú úlohu v embryonálno-uterínnej interakcii počas tehotenstva a zásadne napomáha procesom tvorby placenty (Pap et al., 2004). Placenta počas tehotenstva produkuje veľké množstvo DAO, ktorá predstavuje metabolickú bariéru, zabraňuje excesívnemu vstupu biologicky aktívneho histamínu z placenty do materskej a fetálnej cirkulácie. Koncentrácia DAO u tehotných žien sa zvyšuje až 500-krát v porovnaní so ženami, ktoré nie sú tehotné. Vďaka vysokej produkcii DAO placentou dochádza u tehotných žien s histamínovou intoleranciou ku prechodnému zlepšeniu tohto ochorenia. (Morel et al., 1992). Na druhej strane nedostatočná aktivita DAO v placentе vedie ku mnohým tehotenským komplikáciám, ako je diabetes, hroziaci a „missed“ potrat a poruchy trofoblastu (mola hydatidosa, choriokarcinóm), predčasná ruptúra plodových obalov, a k predčasným pôrodom. Preto sa u tehotných žien s histamínovou intoleranciou stretávame s komplikáciami v tehotenstve a častejšie u nich dochádza ku potratom (Maintz et al., 2008).

Tab. 4: Terapia HIT (Upravené podľa: Schwelberger, 2010, Hrubíško, 2011)

TERAPIA HISTAMÍNOVEJ INTOLERANCIE
Antagonisty histamínových receptorov, inhibitory degranulácie mastocytov
Obmedzenie príjmu potravín obsahujúcich histamín
Obmedzenie príjmu látok, ktoré uvoľňujú endogénny histamín
Obmedzenie príjmu látok, ktoré inhibujú DAO a HNMT
Substitúcia DAO

4.2 Diagnostika HIT

Diagnostický postup HIT (tab. 3) by mal začať starostlivým zaznamenávaním symptómov, ktoré vznikli po konzumácii jedla, identifikáciou konkrétnych druhov potravín, ktoré symptómy vyvolávajú, a určením množstva histamínu, ktoré sa v nich nachádza. Ďalej je potrebné vylúčiť a identifikovať iné potenciálne príčiny vzniku symptómov. Pre určenie definitívnej diagnózy HIT je možné realizovať dvojito zaslepený placebo kontrolovaný orálny histamínový test s určením koncentrácií histamínu v plazme a objektívnym sledovaním symptómov vyvolaných akumulovaným histamínom (Schwelberger, 2010).

Ďalšou diagnostickou metódou je meranie črevnej aktivity DAO a HNMT a analýza DAO a HNMT génových polymorfizmov za účelom identifikácie možnej genetickej predispozície (Schwelberger et al., 2003).

V súčasnosti žiaľ chýba spoľahlivý biomarker na diagnostiku HIT. Na Slovensku sú dostupné metódy diagnostiky HIT pomocou stanovenia aktivity a kvantitatívneho množstva DAO v sére. Hladina histamínu v plazme je veľmi nestabilná a sérová aktivita DAO je znížená len u polovice pacientov s HIT a zároveň u 17 % zdravej kontrolnej skupiny (Maintz et al., 2011). Diagnózu HIT možno potvrdiť eliminačno-expozičným testom a terapeutickým testom, kedy eliminácia potravín bohatých na histamín vedie ku zlepšeniu symptómov (Hrubiško, 2011).

4.3 Terapia HIT

Najefektívnejšou terapiou histamínovej intolerancie (tab. 4) je obmedzenie príjmu potravín bohatých na histamín. Výber vhodných potravín je náročný, keďže výrobcovia bežne neuvádzajú obsah histamínu v potravinách, preto je nutné sa riadiť všeobecnými odporúčaniami. Navyše je potrebné obmedziť príjem látok, ktoré priamo vyvolávajú, alebo podporujú endogénne uvoľnenie histamínu a inhibujú aktivitu enzýmov DAO a HNMT. Enzým DAO v súčasnosti možno perorálne substituovať vo forme výživových doplnkov (Schwelberger, 2010).

U pacientov s najzávažnejšími, prakticky každodennými prejavmi HIT je okrem diéty a substitúcie DAO potrebná aj prevencia histamínom mediovaných reakcií pomocou antihistaminik, teda antagonistov histamínových receptorov a liekov na báze kromoglykátu, ktoré bránia degranulácii mastocytov. Tieto farmaká sú v prípade HIT zvyčajne dostatočne účinné iba vo vyššej dávke (2-násobná oproti bežnej dávke používanej napr. pri polinóze) a treba ich užívať kontinuálne (Hrubiško, 2011).

MUDr. Eva Hanusková
Ústav patologickej fyziológie
Jesseniova lekárska fakulta v Martine
Univerzita Komenského v Bratislave
036 01 Slovenská republika
E-mail: eva.hanuskova@gmail.com,
ehanuskova@jfmed.uniba.sk

LITERATURA

1. Al Bulushi I, Poole S, Deeth HC, Dykes GA. Biogenic amines in fish: roles in intoxication, spoilage, and nitrosamine formation a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 49, 2009, s. 369-377.
2. Bédry R, Gabinski C, Paty MC. Diagnosis of scombroid poisoning by measurement of plasma histamine. *N Engl J Med*, 342, 2000, s. 520-521.
3. Best CH, Dale HH, Dudley HW, Thorpe WV. The nature of the vaso-dilator constituents of certain tissue extracts. *J Physiol*, 62, 1927, s. 397-417.
4. Bodis J, Tinneberg HR, Schwarz H, Papenfuss F, Torok A, Hanf V. The effect of histamine on progesterone and estradiol secretion of human granulosa cells in serum-free culture. *Gynecol Endocrinol*, 7, 1993, s. 235-239.
5. Chung BY, Cho SI, Ahn IS, Lee HB, Kim HO, Park CW, Lee CH. Treatment of Atopic Dermatitis with a Low-histamine Diet. *Ann Dermatol*. 2011; 23 (Suppl 1): S91-95.
6. Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-aminazolyethylamine. *J. Physiol*, 41, 1910, s. 318-344.
7. D'Aloia A, Vizzardelli E, Della Pina P, Bugatti S, Del Magro F, Raddino R, Curnis A, Dei Cas L. A scombroid poisoning causing a life-threatening acute pulmonary edema and coronary syndrome in a young healthy patient. *Cardiovasc Toxicol*, 11, 2011, s. 280-283.
8. Endo Y. Simultaneous induction of histidine and ornithine decarboxylases and changes in their product amines following the injection of *Escherichia coli* lipopolysaccharide into mice. *Biochem Pharmacol*, 31, 1982, s. 1643-1647.
9. European Food Safety Authority, 2011. Scientific Opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods, EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). *EFSA Journal*, 9, 2011, 2393
10. Fuchs M, Švarcová I, Macková L, Minaříková H. Histaminová intolerancia, znížená aktivita diaminoxidázy. *Alergie : časopis pro kontinuální vzdělávání v alergologii a klinické imunologii*, 13, 2011, s. 229-233.
11. Guida B, De Martino CD, De Martino SD, Tritto G, Patella V, Trio R, D'Agostino C, Pecoraro P, D'Agostino L. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *Eur J Clin Nutr*, 54, 2000, s. 155-158.
12. Hamada Y, Shinohara Y, Yano M, Yamamoto M, Yoshio M, Satake K, Toda A, Hirai M, Usami M. Effect of the menstrual cycle on serum diamine oxidase levels in healthy women. *Clin Biochem*, 46, 2013, s. 99-102.
13. Harvima IT, Nilsson G. Stress, the neuroendocrine system and mast cells: current understanding of their role in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*, 8, 2012, s. 235-241.
14. Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, Chiba T. Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease: Importance of evaluation of small intestinal permeability. *Inflamm Bowel Dis*, 17, 2011, E23-25.
15. Hrubiško M. Histaminová intolerancia - známa a neznáma. 2011, 28 s. Dostupné na internete: <http://www.daosin.sk/files/Daosin-brozura-web.pdf>
16. Hungerford JM. Scombroid poisoning: a review. *Toxicon*, 56, 2010, s. 231-243.
17. Huszti Z. Histamine in CNS-resident non-neuronal cells. In: Falus A, Grosman N, Darvas Z, eds. *Histamine: biology and medical aspects*. Budapest, Hungary: SpringerMed Publishing, 2004; 272-280.
18. Jutel M, Akdis M, Akdis CA. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin Exp Allergy*, 39, 2009, s. 1786 - 1800.
19. Kanki M, Yoda T, Tsukamoto T, Baba E. Histidine decarboxylases and their role in accumulation of histamine in tuna and dried saury. *Appl Environ Microbiol*, 73, 2007, s. 1467-1473.
20. Kuefner MA, Schwelberger HG, Weidenhiller M, Hahn EG, Raithel M. Both catabolic pathways of histamine via histamine-N-methyltransferase and diamine oxidase are diminished in the colonic mucosa of patients with food allergy. *Inflamm Res*, 2004; 53(Suppl): S31-32.
21. Maintz L, Benfadal S, Allam JP, Hagemann T, Fimmers R, Novak N. Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*, 117, 2006, s. 1106-1112.

22. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*, 85, 2007, s. 1185-1196.
23. Maintz L, Schwarzer V, Bieber T, van der Ven K, Novak N. Effects of histamine and diamine oxidase activities on pregnancy: a critical review. *Hum Reprod Update*, 14, 2008, s. 485-495.
24. Maintz L, Yu CF, Rodríguez E, Baurecht H, Bieber T, Illig T, Weidinger S, Novak N. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy*, 66, 2011, s. 893-902.
25. Morel F, Surla A, Vignais PV. Purification of human placenta diamine oxidase. *Biochem Biophys Res Commun*, 187, 1992, s. 178-186.
26. Morrow JD, Margolies GR, Rowland J, Roberts LJ 2nd. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning. *N Engl J Med*, 1991, 324, s. 716-720.
27. Nagai K, Tanida M, Nijima A, Tsuruoka N, Kiso Y, Horii Y, Shen J, Okumura N. Role of L-carnosine in the control of blood glucose, blood pressure, thermogenesis, and lipolysis by autonomic nerves in rats: involvement of the circadian clock and histamine. *Amino Acids*, 43, 2012, s. 197-109.
28. Nakamura T, Itadani H, Hidaka Y, Ohta M, Tanaka K. Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH4R. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 279, s. 615-620.
29. Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 20, 2006, s. 467-483.
30. Pap E. Connection between histamine and the sexual steroids. In: Falus A, Grosman N, Darvas Z, ed. *Histamine: Biology and Medical Aspects*. Budapest, Basel: Spring Med Publishing, Karger AG, 2004; 317-328.
31. Preuss CV, Wood TC, Szumlanski CL, Raftogianis RB, Otterness DM, Girard B, Scott MC. Human histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: common genetic polymorphisms that alter activity. *Mol Pharmacol*, 53, 1998, s. 708-717.
32. Ricci G, Zannoni M, Cigolini D, Caroselli C, Codogni R, Caruso B, Bonello E, Rocca GP. Tryptase serum level as a possible indicator of scombroid syndrome. *Clin Toxicol (Phila)*, 48, 2010, s. 203-206.
33. Saxena SP, Brandes LJ, Becker AB, Simons KJ, LaBella FS, Gerrard JM. Histamine is an intracellular messenger mediating platelet aggregation. *Science*, 243, 1989, s. 1596-1599.
34. Schwelberger HG, Drasche A, Petersen J, Raithel M. Genetic polymorphisms of histamine degrading enzymes: from small-scale screening to high-throughput routine testing. *Inflamm Res*, 2003; 52 (Suppl 1): S71-73.
35. Schwelberger HG. Diamine oxidase (DAO) enzyme and gene. In: Falus A, ed. *Histamine: Biology and Medical Aspects*. Budapest: Spring Med Publishing, 2004a; 43-52.
36. Schwelberger HG. Histamine N-methyltransferase (HNMT) enzyme and gene. In: Falus A, ed. *Histamine: Biology and Medical Aspects*. Budapest: SpringMed Publishing, 2004b; 53-59.
37. Schwelberger HG. Histamine intolerance: overestimated or underestimated? *Inflamm Res*, 2009; 58 (Suppl 1): S51-52.
38. Schwelberger HG. Histamine intolerance: a metabolic disease? *Inflamm Res*, 2010; 59 (Suppl 2): S219-221.
39. Steinbrecher I, Jarisch R. Histamin und Kopfschmerz. (Histamine and headache.) *Allergologie*, 28, 2005, s. 84-91.
40. Thomsen LL. Investigations into the role of nitric oxide and the large intracranial arteries in migraine headache. *Cephalalgia*, 17, 1997, s. 873-895.
41. Yamauchi K, Sekizawa K, Suzuki H, Nakazawa H, Ohkawara Y, Katayose D, Ohtsu H, Tamura G, Shibahara S, Takemura M, et al. Structure and function of human histamine N-methyltransferase: critical enzyme in histamine metabolism in airway. *Am J Physiol*, 267, 1994, s. 342-349.

Životní jubileum

*Redakční rada Československé fyziologie přeje svému kolegovi prof. MUDr. Sixtu Hyni k velmi významnému životnímu jubileu a zároveň mu děkuje za jeho dosavadní práci ve prospěch časopisu.
Doufáme, že tato spolupráce bude pokračovat i nadále v neztěněné míře.*

*Jménem redakční rady
Jan Mareš*