

Histamínová intolerancia

Doc. MUDr. Peter Čižnár, CSc.

1. detská klinika LF UK a DFNSP Bratislava

Pôsobenie histamínu ako najznámejšieho biogénneho amínu sa najčastejšie spája s alergickou reakciou. Zvýšená koncentrácia histamínu je v tomto prípade dôsledkom jeho uvoľnenia z mastocytov po kontakte s alergénom u IgE senzibilizovaných jedincov. Inou príčinou zvýšenej koncentrácie histamínu môže byť požitie potravín s jeho vysokým obsahom, prípadne požitím látok, ktoré ho nešpecifickým, neimunologickým spôsobom uvoľňujú v organizme alebo poruchou resp. útlmom enzýmov, ktoré histamín v organizme odbúravajú. Takýto stav podmienený enzymatickým defektom označujeme pojmom histamínová intolerancia. Odhaduje sa, že postihuje 1 % populácie, prevažne ľudí stredného veku. V detskom veku je táto porucha veľmi málo preskúmaná a všeobecne sa považuje za zriedkavú. Klinické symptómy sú takmer identické s alergiou. Diagnostika nie je jednoduchá, pretože chýbajú spoľahlivé testy. Súčasťou liečby je diéta s nízkym obsahom histamínu, vylúčenie potravín a substancií, ktoré sú schopné histamín vo zvýšenej miere uvoľňovať alebo tlmieť enzýmovú aktivitu potrebnú na jeho odbúranie. Dôležitý podiel na produkcii histamínu sa pripisuje patologickej črevnej mikroflóre. Diferenciálne diagnosticky vylučujeme primárne príčiny enzýmového defektu najmä v gastrointestinálnom trakte.

Kľúčové slová: histamín, intolerancia, diaminooxidáza, diéta, dieťa.

Histamine intolerance

Histamine, the best documented biogenic amine, has been most frequently recognized in association with allergy. Increased concentration is in this case caused by histamine release from activated mastocytes after allergen exposure in IgE sensitized individuals. Other reason for increased histamine level may be intake of food with high histamine content or alternatively by intake of substances triggering nonspecific, non-immunologic histamine release or substances with suppressive effect on its degradation. The disequilibrium of accumulated histamine and decreased enzymatic capacity for histamine degradation was coined by term histamine intolerance. About 1% of population is estimated to be affected, mostly women in middle age. In childhood this clinical condition is not well studied and generally is considered to be rare. Clinical presentation is similar to allergies. Diagnostics is not an easy issue since reliable tests are missing. Treatment consists mostly of low histamine diet, avoiding foods and substances able to contain or release histamine, or suppress its enzymatic degradation. Important influence on histamine production is attributed to pathologic gut flora. Differential diagnosis should consider various conditions primarily affecting gastrointestinal tract.

Key words: histamine, intolerance, diamine oxidase, diet, child.

Pediatr. prax, 2015, 16(4): 147–149

Úvod

Diagnóza histamínovej intolerancie (HIT) sa začala častejšie používať v našej klinickej praxi v posledných rokoch najmä v súvislosti so zavedením laboratórneho vyšetrenia enzýmu diaminooxidázy (DAO) v krvnom sére a objavením sa komerčne dostupného prípravku pre enterálnu substitúciu tohto enzýmu. V súvislosti s touto staronovou diagnózou existuje veľa nejasností. V staršej literatúre je syndróm označovaný ako pseudoalergia alebo črevná histaminóza. Odhady hovoria o postihnutí do 1 % populácie, prevažne žien v strednom veku života. HIT sa zväčša spája so symptómami, ako sú opakované bolesti hlavy, urtikária a brušný diskomfort. Za príčinu sa zjednodušene považuje stav, keď sa vyčerpá kapacita pre odbúranie endogénne uvoľneného alebo exogénne prijatého histamínu. V renomovaných odborných databázach existuje na túto tému pomerne malý počet publikácií a vedeckých prác. Kontroverzie a nábádanie k opatrnosti v súvislosti s používaním pojmu HIT existujú najmä pre problematickú diagnostiku. Medzi nameranou kon-

centráciou resp. aktivitou enzýmu DAO v sére pacienta a klinickými symptómami existuje nízky stupeň korelácie. Diagnóza HIT tak môže oddialiť diagnostiku primárnej príčiny, ktorá k obrazu HIT viedla (nepoznané chronické zápalové stavy, neoplázie).

Metabolizmus a účinok histamínu

Histamín patrí chemicky do skupiny biogénnych amínov. V organizme ho syntetizujú mastocyty, bazofily, krvné doštičky, ale aj histaminergné neuróny a enterochromafinné bunky, čo je skupina enteroendokrinných buniek gastrointestinálneho traktu. Syntézu z aminokyseliny histidín umožňuje enzým L-histidín dekarboxyláza, ktorý je závislý od vitamínu B₆. Uskladňuje sa v cytoplazmatických granulách, odkiaľ sa uvoľňuje po imunologickej alebo neimunologickej stimulácii. Spúšťačmi uvoľnenia môžu byť alergény, zložky komplementu C3a, C5a, neuropeptidy, cytokíny, hyperosmolarita, hypoxia a celý rad chemických a fyzikálnych faktorov (chlad, trauma a pod.).

Uvoľnený histamín sa viaže na štyri druhy receptorov (H1R, H2R, H3R, H4R), ktoré sa nachádzajú na cieľových bunkách v rôznych tkanivách. Účinky histamínu sú všeobecné známe. Patrí medzi ne najmä kontrakcia buniek hladkej svaloviny, vazodilatácia, zvýšená cievna priepustnosť a sekrécia hlienu. Uvoľnenie histamínu môže vyvolať tachykardiu, pokles krvného tlaku a arytmie. Vedie k stimulácii žalúdočnej sekrécie a dráždeniu nociceptívnych nervových vlákien, výsledkom čoho je pocit svrbenia. Novšie sa preukázala jeho úloha ako neurotransmitera, imunomodulátora a látky, ktorá ovplyvňuje procesy hojenia, hematopoézu, angiogénu a cirkadiálny rytmus.

Polčas histamínu je veľmi krátky. Metabolizuje sa dvomi hlavnými cestami. Oxidatívnou deamináciou prostredníctvom enzýmu diaminooxidázy (DAO) a metyláciou histamín-N-metyltransferázou (HNMT). HNMT je cytozolový enzým, ktorý inaktívuje histamín vo vnútri bunky metyláciou imidazolového jadra. DAO je sekrečný enzým, ktorý sa uvoľňuje

z vezikulárnych štruktúr membrány epitelových buniek a extracelulárne mení histamín na imidazol aldehyd. Najvyššia expresia DAO sa identifikovala v bunkách steny tenkého čreva a kolon ascendens, kde tvorí primárnu bariéru pre črevnú resorpciu histamínu.

Intolerancia a alergia

Fyziologická plazmatická koncentrácia histamínu sa uvádza medzi 0,3 – 1,0 ng/ml. Klinické symptómy sa objavujú po prekročení tejto hladiny. Nadprodukcia najmä v slizniciach dýchacích ciest a kože je príznačná pre alergické ochorenia a mastocytózu. Typickými príznakmi je opuch slizníc, hypersekrecia, pruritus. V prípade systémovej mastocytózy s vysokými plazmatickými hodnotami sa objavuje sčervenanie kože, bolesti hlavy, dyspnoe, nauzea, vracanie, hnačky, synkopa, hypotónia. Alergiu podmieňujú imunologické mechanizmy, ktorých súčasťou je vývoj alergickej senzibilizácie na podklade alergénovo-špecifických IgE protilátok. Mastocytóza je dôsledkom patologickej proliferácie buniek. Na rozdiel od týchto stavov je intolerancia daná enzýmovým defektom, najčastejšie v sliznici gastrointestinálneho traktu. Prejaví sa pri požití potravín obsahujúcich vysoký podiel aktívnej substancie. Zdrojom histamínu sú mikroorganizmy, ktoré majú vysokú aktivitu histidín dekarboxylázy. Zdrojom zvýšeného enterálneho príjmu histamínu bývajú potraviny obsahujúce histidín a histamín, patologická črevná bakteriálna flóra, gastrointestinálne krvácanie a látky schopné histamín nešpecificky uvoľňovať (histamínoliberátory). Aktivita enzýmu DAO môže byť znížená v dôsledku látok alebo liekov schopných kompetitívnej inhibície enzýmu alebo dôsledkom niektorých gastrointestinálnych ochorení, prevažne spojených s chronickým zápalovým procesom. Vo veľmi zriedkavých prípadoch môže ísť o genetický defekt v tvorbe enzýmu. Porucha rovnováhy v prísune histamínu a jeho odbúrání môže vyvolať za určitých okolností symptómy aj u inak zdravých jedincov.

Diagnostika

Klinický účinok sa prejaví akútne, keď sa histamín absorbuje vo väčšom množstve do cirkulácie. Excesívny prísun histamínu býva zväčša dôsledkom potravinovej intoxikácie zle skladovanými rybami (skombroid), ktorý sa prejaví akútnou pseudoalergickou reakciou s exantémom, vracaním, hnačkou, bolesťami brucha alebo dyspnoe. V prípade intolerancie majú príznaky skôr chronický priebeh a sú miernejšej intenzity. Identifikovať vzťah s konkrétnou po-

Tabuľka 1. Diagnostika histamínovej intolerancie

- Spojitosť medzi konzumovanými potravinami a symptómami
- Identifikovanie príčinných potravín a obsah histamínu v nich
- Vylúčenie iných príčin (alergie, metabolické a toxické mechanizmy)
- Expozičné testy naslepo a objektivizovanie nálezu (tlak krvi, exantém, bolesť hlavy)
- Plazmatická koncentrácia diaminooxidázy a stanovenie aktivity enzýmu
- Stanovenie aktivity diaminooxidázy v črevnej sliznici
- Analýza genetických polymorfizmov DAO a HNMT

travinou nie je jednoduché, napriek podrobnej anamnéze. Klinicky nie je možné odlíšiť, či ide o genetickú alebo získanú príčinu intolerancie, alebo chemické zablokovanie enzýmu liekmi a inými látkami (napr. alkohol).

Diagnostický proces sa začína u symptomatických pacientov podrobnou anamnézou. Diferenciálna diagnostika sa zameriava na overenie alergénovej senzibilizácie, vylúčenie chronického ochorenia typu celiakie, črevnej infekcie (parazity, lambliaza, *H. pylori*), chronických črevných zápalových chorôb (M. Crohn). Niektorí autori navrhujú využiť jednoduchý kožný test s 1 % histamínom, ktorý sa používa ako pozitívna kontrola pri testovaní alergénov. V tejto indikácii sa nehodnotí intenzita reakcie, ale jej pretrvávanie počas 45 – 50 minút.

Koncentráciu histamínu pre krátky polčas nevieme spoľahlivo merať a v klinickej praxi sa takýto test nepoužíva. Mnohé laboratória ponúkajú meranie koncentrácie a enzýmovej aktivity diaminooxidázy (DAO) v sére. Hodnoty pod 10 kU/L sa považujú za znížené, hodnoty pod 3 kU/L za veľmi nízke s vysokou pravdepodobnosťou pre HIT. Senzitivita testu nie je zďaleka optimálna a mnohí pacienti s príznakmi môžu mať hodnoty v norme, naopak aj u asymptomatických jedincov môžeme náhodne zaznamenať znížené hodnoty. Presnejšie sa ukazuje meranie aktivity enzýmu priamo v črevnej sliznici, čo sa v klinickej praxi nevykonáva. V rámci diferenciálnej diagnostiky by mal všeobecný

Tabuľka 3. Potraviny s vysokým obsahom histamínu alebo uvoľňujúce histamín

- Alkoholové nápoje
- Ryby s vysokým podielom tuku (tuniak, sardinky, makrela)
- Morské mäkkýše
- Mäsové výrobky (salámy, klobásy)
- Zrelé a plesňové syry (ro克福ort, parmezán, typu camembert a ďalšie)
- Kvasené potraviny a zrejúce sójové výrobky
- Čokoláda a vanilka
- Zelenina (špenát, paradajky, baklažán)

Tabuľka 2. Liečba histamínovej intolerancie

- Antihistaminiká
- Vylúčenie potravín s vysokým obsahom histamínu
- Vylúčenie potravín schopných uvoľňovať histamín (napr. tartrazín, kakao, ananás)
- Vylúčenie liekov a látok s inhibičným účinkom na DAO a HNMT (anestetiká, antidepresíva)
- Podávanie enzýmovej náhrady DAO

lekár na základe anamnézy zvážiť malabsorpčný syndróm, najmä intoleranciu sacharidov (fruktózová, laktózová), mal by vyšetriť krvný obraz s počtom eozinofilov, vyšetriť zápalové ukazovatele eventuálne hladinu celkového IgE. Súčasťou diferenciálnej diagnózy je alergologické vyšetrenie so zameraním na dôkaz alergénovej senzibilizácie včasného typu (kožné testy, špecifické IgE). Súčasťou tohto vyšetrenia môže byť stanovenie tryptázy k vylúčeniu mastocytózy. Podľa špecifického charakteru symptómov (napr. bolesti hlavy) sa cieľia ďalšie špecializované vyšetrenia – neurologické, dermatologické. Pretrvávajúce bolesti brucha vyžadujú vyšetrenie gastroenterológom, ktorý zváži indikáciu gastrofibroskopie. Vyšetrenie IgG alebo IgA protilátok proti potravinám nemá žiadny väčší klinický význam. Tieto protilátky môžu odrážať poruchu črevnej permeability bez ohľadu na jej pôvod (najčastejšie postinfekčná).

Liečba

Za najdôležitejšiu súčasť liečby sa považuje diéta s nízkym obsahom histamínu. Dobrá klinická odpoveď sa súčasne považuje za potvrdenie diagnózy histamínovej intolerancie. Do gastrointestinálneho traktu sa dostáva histamín pri spracovaní alebo rozklade bielkovín bohatých na histidín. Tento proces prebieha pri zrení a kvasnom procese potravín a nápojov (syry, jogurty, mäsové výrobky, kyslá kapusta, niektoré ryby, najmä mrazené a údené). Zvýšený

Tabuľka 4. Lieky s uvádzaným histamínoliberáčnym účinkom a blokátory DAO

- Kontrastné médiá
- Svalové relaxanciá
- Celkové a lokálne anestetiká (tiopental, lidokain)
- Analgetiká (morfín, petidín, nesteroidné antireumatiká, acetylsalicylová kyselina, metamizol)
- Kardiotoniká (dobutamín, dopamín)
- Antihypertenzíva (verapamil, dihydrazín)
- Antibiotiká (klavulanová kyselina, izoniazid, pentamidín, cefuroxim)
- Prokinetiká (metoklopramid)
- Antidepresíva (aminotriptylín)
- Bronchodilatanciá (aminofylín)
- Mukolytiká (ambroxol, acetylcysteín)
- Diuretiká (amilorid)
- Cytostatiká (cyklofosfamid)

obsah histidínu sa vyskytuje v konzervovaných potravinách, niektorých druhoch ovocia (jahody) a zeleniny (špenát, paradajky, baklažán). Histamínoliberačné účinky majú koreniny ako čili, škorica alebo klinčeky. Viaceré aditíva a lieky (aspirín, nesteroidné antireumatiká, doxyciklín) sa uvádzajú ako blokátory DAO. Napriek tomu, že u detí sa s konzumáciou alkoholu nepočíta, je potrebné vedieť, že alkohol má histamínoliberačné účinky a súčasne blokuje enzymatickú aktivitu DAO. Pravdepodobne podobné vlastnosti môžu mať aj mnohé energetické nápoje. Premenu aminokyseliny histidínu na histamín umožňujú baktérie osídľujúce hrubé črevo. Na zloženie črevnej mikróflóry podstatnou mierou vplyva strava. Potraviny s vysokým obsahom karbohydrátov podporujú tvorbu acetátu, bytyrátu a propionátu, čím menia črevné pH a ovplyvňujú produkciu aj odbúravanie histamínu.

Akékoľvek diétne zmeny by mali mať racionálny základ. Neopodstatnené dlhodobé zmeny diéty môžu viesť k nutričným deficitom a poškodiť zdravie. Vo všeobecnosti platí, že čerstvé potraviny obsahujú minimálne množstvo histamínu. HIT má zväčša prechodný charakter, väčšina autorov odporúča po 1 mesiaci postupné uvoľňovanie diéty. Na druhej strane

ani optimálna diéta nezabráni expozícii histamínu. Súčasťou liečby preto bývajú antihistaminiká a u pacientov s akútnymi príznakmi alebo v prípade, keď nie je možné diétu dodržať, prichádza do úvahy enzymatická náhrada enzýmu DAO v podobe orálneho podávania.

Záver

Histamínová intolerancia je v detskom veku málo preskúmaná klinická jednotka. Na rozdiel od dospeljej populácie, kde postihuje prevažne ženy stredného veku, uvádzajú niektorí autori v detskom veku častejšie postihnutie u chlapcov. Symptómy sú veľmi variabilné a málo špecifické. Myslieť na histamínovú intoleranciu je potrebné v prípade gastrointestinálnych príznakov, pri migrenóznych bolestiach hlavy a pruriginózných exantémoch po vylúčení alergickej príčiny. Diferenciálna diagnostika zahŕňa mnoho chorôb a stavov, a môže vyžadovať vyšetrenia vo viacerých špecializovaných ambulanciách. Informácia o enzymatickej aktivite DAO v sére pomáha pri výbere pacientov pre nízko-histamínovú diétu.

Literatúra

1. Rosell-Camps A, Zibetti S, Perez-Esteban G, Vila-Vidal M, Ferres-Ramis L, Garcia-Teresa-Garcia E. Histamine intolerance

as a cause of chronic digestive complaints in pediatric patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(4):201–207.

2. Schwelberger HG. Histamine intolerance: A metabolic disease? *Inflamm Res.* 2010; 59 (suppl 2): S219–S221.

3. Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50- skin-prick test: A tool to diagnose histamine intolerance. *Allergy.* 2011;2011:1–5.

4. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *N Am J Clin Nutr.* 2007;85:1185–96.

5. Hoffman KM, Gruber E, Deutschmann A, Jahnel J, Hauer AC. Histamine intolerance in children with chronic abdominal pain [letter]. *Arch Dis Child.* 2013;98(10):832–833.

6. Smolinska S, Jutel M, Cramer R, O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy.* 2014 Mar;69(3):273–81.

7. Kovacova-Hanuszkova E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015 Sep-Oct;43(5):498–506.

8. Y. Zopf, H.W. Baenkler, A. Silbermann, E.G. Hahn, M. Raithel. The differential diagnosis of food intolerance. *Dtsch Arztebl Int.* 106(21) (2009), pp. 359–370.

9. <http://www.eaaci.org/activities/task-forces/ongoing-task-forces/714-anaphylaxis-and-systemic-disorders/3071-histamine-intolerance.html>



Doc. MUDr. Peter Čiznár, CSc.

1. detská klinika LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
ciznar@dfnsp.sk