

INTOLERANCIJA NA HISTAMIN – KOJE SU MOGUĆE POSljedICE NA KOŽI?

LIBORIJA LUGOVIĆ-MIHIĆ, ANA ŠEŠERKO, TOMISLAV DUVANČIĆ, MIRNA ŠITUM i JOSIP MIHIĆ¹

*Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb i
¹Odjel za kirurgiju, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod, Hrvatska*

Iako se intolerancija na histamin (*Histamine Intolerance*, HIT) ne javlja često, posljedice mogu biti teške. Intolerancija na hranu je nealergijska preosjetljivost na hranu koja ne uključuje imunološki sustav iako su simptomi slični onima kod alergijskih reakcija posredovanih IgE-om. Čini se da HIT nastaje oštećenjem aktivnosti diaminoksidaze (DAO) zbog gastrointestinalnih bolesti ili inhibicijom DAO, a u dijelu bolesnika dokazana je i genetska predispozicija. Unos hrane bogate histaminom te alkohola ili lijekova koji uzrokuju otpuštanje histamina ili blokiraju DAO može uzrokovati različite smetnje na brojnim organima (gastrointestinalni sustav, koža, pluća, kardiovaskularni sustav i mozak), ovisno o ekspresiji histaminskih receptora. Kao dermatološke posljedice javljaju se osip, svrbež, urtikarija, angiedem, dermatitis, egzem, pa čak akne, rozacea, psorijaza i dr. Prepoznavanje simptoma nastalih kao posljedica HIT-a je osobito značajno u liječenju bolesnika. U novije vrijeme sve više se dolazi do spoznaja o značenju HIT-a u bolesnika s atopijskim dermatitisom (AD), u kojih je dokazana korist provođenja dijetne siromašne histaminom. Zbog mogućih simptoma u brojnim organima, za dijagnozu HIT-a nužno je ispitati detaljnu anamnezu o simptomima nakon unosa hrane bogate histaminom ili lijekova koji interferiraju s metabolizmom histamina. S obzirom da takvi simptomi mogu biti posljedica više čimbenika, postojanje HIT-a je obično podcijenjeno, ali se dosta očekuje od budućih studija.

Ključne riječi: intolerancija na histamin, histamin, koža, atopijski dermatitis, hrana

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Liborija Lugović-Mihić, dr. med.
Klinika za dermatovenerologiju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice"
Vinogradska cesta 29
10000 Zagreb, Hrvatska
Rel: 385 1 3787 422; faks: # 385 1 3769 067
E-pošta: liborija@yahoo.com

HISTAMIN I METABOLIZAM HISTAMINA

Histamin (2-(4-imidazolil)etilamin) je biogeni amin koji nastaje dekarboksilacijom aminokiseline L-histidina. Otkrili su ga 1910. g. Dale i Laidlaw, a 1932. g. je utvrđeno da je medijator anafilaktičnih reakcija (1,2). Histamin se sintetizira u mastocitima, bazofilima, trombocitima, histaminergičnim neuronima te enterokromafinim stanicama (uz enzim L-histidin dekarboksilazu koja sadrži piridoksal fosfat-vitamin B6), te se pohranjuje u staničnim vezikulama i otpušta nakon podražaja. Iz mastocita se histamin oslobađa degranulacijom djelovanjem specifičnih alergena ili neimunoloških poticajnih čimbenika, npr. neuropeptida, čimbenika komplementa, citokina, hiperosmolarnosti, lipoproteina, adenzina, superoksida, hipoksije, kemijskih i fizikalnih čimbenika (npr. ekstremne temperature, traume), alkohola, te određene hrane i lijekova (2-4).

Histamin ostvaruje svoje učinke vežući se na 4 histaminska receptora (HR) (H1R, H2R, H3R i H4R) na ciljnim stanicama u različitim tkivima (2). Uzrokuje kontrakciju glatkih mišićnih stanica, vazodilataciju, povećanu vaskularnu permeabilnost, sekreciju sluzi, tahikardiju, promjene krvnog tlaka, aritmije te sekreciju želučane kiseline i nociceptivna živčana vlakna. Histamin također ima razne uloge u neurotransmisiji, imunomodulaciji, hematopoezi, cijeljenju rana, cirkadijalnom ritmu, regulaciji proliferacije stanica i angiogeneze u tumorskim modelima i dr.

Histaminska intolerancija (engl. *Histamine Intolerance*, HIT) pripada skupini reakcija preosjetljivosti koje nisu posredovane IgE-om i smatra se farmakološkom intolerancijom na hranu (5). Neka hrana osobito povećava razinu histamina, npr. riba, pizza, meso i prerađevine, kiseli kupus, rajčice, špinat, patlidžan, gljive, konzervirano povrće, jagode, banane, kivi, ananas, sir, senf, ke-

čaj, čokolada/kakao, kava, crni čaj, kikiriki, orasi i drugo te alkoholna pića (osobito vino i pivo)(6). Stoga se nakon njihova unosa u nekih osoba mogu javiti smetnje na različitim organima, pa tako i na koži.

Za sada ne postoje valjani *in vitro* testovi koji dokazuju HIT, ali dvostruko slijepo, placebo kontrolirano opterećenje hranom (DBPCFC) ostaje zlatni standard u dijagnostici intolerancije na hranu (5,7).

Značajno je da u metaboliziranju biogenih amina, pa tako i histamina, sudjeluju specifični enzimi. Tako se histamin može metabolizirati na dva načina: oksidativnom deaminacijom putem diaminoksidaze - DAO (ranije nazvan histaminaza) ili metilacijom prstena putem histamin-N-metiltransferaze (HNMT) (8). Smatra se da lokalizacija histamina određuje enzim kojim će se razgraditi. DAO se nalazi ponajviše u jejunnoj sluznici i prva je obrana protiv hranom unesenog histamina. HNMT se nalazi uglavnom u tkivu pluća i razgrađuje preostalu količinu histamina koja je ušla u krvnu struju. Nedavno je postavljena teza da je HIT karakteriziran nedostatkom ili smanjenom aktivnošću DAO pa unos histamina, koji zdravi pojedinci normalno podnose, u bolesnika s HIT-om može često dovesti do nepoželjnih reakcija (5).

Može se reći da je DAO glavni enzim koji metabolizira histamin unesen ingestijom. Pretpostavlja se da DAO, kada djeluje kao sekretorni protein, može biti odgovoran za uklanjanje ekstracelularnog histamina nakon otpuštanja medijatorima (2). DAO je pohranjen u vezikularnim strukturama koje su povezane s plazmatском membranom u epitelnim stanicama, te se na podražaj izlučuje u cirkulaciju. Kod sisavaca je ekspresija DAO ograničena na određena tkiva uz najviši stupanj aktivnosti u tankom crijevu, kolonu ascendensu, placenti i bubrežima (9). Smanjena aktivnost DAO može upućivati na oštećenje intestinalne sluznice u upalnim i neoplastičnim bolestima ili osoba na kemoterapiji. Stoga neadekvatna razgradnja histamina uzrokovana smanjenom aktivnosti DAO, uz višak histamina mogu uzrokovati brojne simptome slične alergijskoj reakciji. Tako unos histaminom bogate hrane/alkohola ili lijekova koji uzrokuju otpuštanje histamina ili blokiranje DAO mogu potaknuti različite smetnje, npr. proljev, glavobolje, rinokonjunktivne simptome, astmu, hipertenziju, aritmiju, urtikariju, pruritus, eritem i dr.

S druge strane, HNMT je citosolni protein koji može razgraditi histamin samo u intracelularnom prostoru (2,9). Enzim HNMT je široko rasprostranjen u humanim tkivima, a najveća ekspresija je u bubrežima i jetri (2). Ipak, čini se da nema kompeticije tih dvaju enzima za supstrat, iako imaju sličan afinitet za histamin i nalaze se u istim tkivima. HNMT ima nešto malo viši afinitet za histamin nego što ima DAO.

Značajno je i da hrana i piće zbog kontaminacije mikroorganizmima mogu sadržavati biogene amine u značajnijim količinama pa pokvarena i fermentirana hrana (stoga bogatija histaminom) može sadržavati visoke razine biogenih amina. Primjerice, hrana koja prolazi proces mikrobnog dozrijevanja (npr. sir, naresci, kiseli kupus ili crveno vino) može sadržavati visoke razine histamina. Bitno je da osobe s HIT-om budu svjesne potrebe izbjegavanja hrane s dosta histamina (5).

REAKCIJE NEPODNOŠLJIVOSTI HRANE

Neželjene reakcije na hranu se mogu dijeliti na toksične i netoksične (imunološke i neimunološke)(6). Pritom imunološki posredovane reakcije (alergija na hranu) mogu biti IgE- i non-IgE reakcije, dok neimunološki posredovane (intolerancija na hranu) mogu biti enzimska, farmakološka i nedefinirana (6).

U praksi često dolazi do zabune u dijagnostici alergije i intolerancije na hranu. Prava alergija na hranu karakterizirana je prisutnošću IgE antitijela specifičnih za hranu, dok intolerancija uključuje ostale nepodnošljivosti ili nepoželjne farmakološke reakcije na nju. Može se reći da je nealergijska preosjetljivost na hranu medicinski naziv za intoleranciju na hranu (ranije se nazivala pseudoalergijska reakcija).

Do spoznaja o takvim pojavama u bolesnika dolazilo se tijekom više godina. Tako su 1978. g. australski znanstvenici prvi put u studiju uključili bolesnike kojima su iz prehrane isključene namirnice uz ispitivanje sastojaka hrane kao mogućih uzročnika simptoma i bolesti (10). Zatim je 1995. g. Europska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju preporučila podjelu baziranu na patogenetskom mehanizmu pa se od tada netoksične reakcije na hranu dijele na alergije (imunološki mehanizam) i intoleranciju (bez imunoloških mehanizama). Potom je 2003. g. komisija za reviziju nazivlja Svjetske alergološke organizacije izdala novu nomenklaturu koja je usvojena na svjetskoj razini. Tako se intolerancija na hranu opisuje kao "nealergijska preosjetljivost" na hranu, a u 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti iz 2007. g. nalazi se pod šifrom K90.4 (10).

Značajno je da su kod intolerancije na hranu simptomi slični onima kod klasične alergije posredovane IgE-om, iako su obično blaži i kraće traju (6). Simptomi se mogu manifestirati na brojnim organima kao što su gastrointestinalni sustav, pluća, koža, kardiovaskularni sustav i mozak, što ovisi o ekspresiji histaminskih receptora (11).

Manifestacije HIT-a mogu biti različite. Kao dermatološke posljedice javljaju se svrbež, urtikarija, angioedem, osipi, dermatitis, egzem, pa čak i akne, rozaceja, psorijaza. Mogući gastrointestinalni problemi uključuju abdominalnu bol, napuhnutost, opstipaciju, proljev, vrijedove u ustima, gubitak apetita, mučninu, grčeve, probleme s tjelesnom težinom. Mogući su i neurološki problemi: vrtoglavica, glavobolja, migrena, omaglica, multipla skleroza. Mogu se javljati i psihološki problemi: anksioznost, autizam, depresija, umor, hiperaktivnost, letargija, mučnina, omaglica, panični napadaji, napetost. Javljaju se i respiratorni problemi: poteškoće disanja, astma, rinitis, sinusitis, suhi kašalj, začepjenost uha, šum u uhu. Rijetko su posljedično mogući mišićno-koštani problemi: artritis, fibromialgija, otečeni zglobovi i dr. S obzirom na učestalost HIT-a, ispitivanja su dokazala da približno 1% populacije ima HIT, a 80% ih je u srednjim godinama (12). Češće se javlja u žena. Također se pokazalo da neke osobe samo povremeno imaju simptome HIT-a.

U liječenju tih smetnji najvažnije je prepoznavanje simptoma HIT-a, kao i praćenje unosa hrane te provođenje eliminacijske dijeta (10).

ETIOPATOGENEZA HIT-a

U etiopatogenezi HIT-a javljaju se različiti faktori i mehanizmi (2,13). Danas se smatra da je ključan poremećaj enzimske razgradnje histamina zbog genetski uzrokovanog ili stečenog oštećenja enzimske funkcije DAO ili HNMT. HIT se može razviti i zbog povećane dostupnosti histamina kao i zbog njegove oštećene razgradnje. Povećane vrijednosti histamina mogu nastati kod pretjeranog endogenog stvaranja histamina (kod alergija, mastocitoza, bakterijskog, gastrointestinalnog krvarenja), ili povećanog unosa egzogenog histidina ili histamina (putem hrane ili alkohola).

Uzrok smanjenog stvaranja DAO također mogu biti gastrointestinalne bolesti s promijenjenim enterocitima, kompetitivna inhibicija histaminske razgradnje (putem DAO) drugim aminima, alkoholom ili lijekovima (2). Posljedično se javlja nakupljanje histamina u tankom crijevu i njegov prijelaz u krvotok. Nedostatak DAO je važan u bolesnika budući da DAO inhibira transepitelnu permeabilnost egzogenog histamina. Tako oštećenje aktivnosti DAO povećava crijevnu apsorpciju histamina s posljedično povećanim plazmatским histaminom i odgovarajućim simptomima. Povećane količine histaminskih metabolita također mogu inhibirati HNMT (2,14).

U otpuštanju histamina iz njegovih sluzničkih spremnika mogu također sudjelovati drugi biogeni amini

(npr. putrescin), što može povećati količinu histamina dostupnu apsorpciji u cirkulaciju. Značajna je i individualna tolerancija histamina pa se kod osjetljivijih osoba simptomi pojavljuju nakon malih količina histamina koje inače zdrava osoba dobro podnosi.

Nedavno je istraživana i potencijalna genetska podloga smanjenog metabolizma histamina. Dokazano je da se humani gen za DAO nalazi na kromosomu 7q35 i iznosi oko 10 kbp (2,8). Pokazalo se da u DAO genu postoje različiti polimorfizmi jednog nukleotida (SNPs) povezani s upalnim i neoplastičnim gastrointestinalnim bolestima, npr. s alergijom na hranu, glutenskom enteropatijom, Crohnovom bolesti, ulceroznim kolitisom, te adenomom kolona. Osobne varijacije ekspresije DAO u crijevu, te povezanost SNPs u tom genu s gastrointestinalnim bolestima kod dijela bolesnika s HIT-om potvrđuju genetsku predispoziciju (2,15).

Uz primarne, postoje i stečeni oblici HIT-a koji mogu biti posljedica gastrointestinalnih bolesti, kompetitivne inhibicije biogenih kiselina ili lijekovima koji inhibiraju DAO. Stečena HIT može biti prolazna te stoga i reverzibilna nakon uklanjanja uzroka (npr. obustavom lijekova koji blokiraju aktivnost DAO).

U bolesnika alergičnih na hranu u sluznici kolona dokazane su i povišene koncentracije histamina i smanjena aktivnost DAO i HNMT (11). Slično je niža aktivnost DAO dokazana i u bolesnika s kroničnom urtikarijom, u kojih je utvrđena smanjena tolerancija na unešeni histamin, kao i poboljšanje urtikarije nakon provođenja dijeta siromašne histaminom (2).

DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA INTOLERANCIJE NA HRANU

Dijagnoza se postavlja na temelju osobne i obiteljske anamneze te kožnih i seroloških testova kojima se isključuju ostali uzroci. Kako bi se isključilo alergiju na hranu potrebno je učiniti obradu, najčešće kožni *prick* test na nutritivne alergene ili određivanje specifičnih IgE.

Za postavljanje dijagnoze HIT-a potrebna su barem 2 tipična simptoma HIT-a te uočavanje poboljšanja nakon dijeta siromašne histaminom i antihistaminika (16). Vođenje dnevnika koristi u praćenju poboljšanja simptoma nakon takve dijeta i recidiva HIT-a pri pogreškama u dijeti (2).

U dijagnostici HIT-a zlatnim se standardom smatra dvostruko-slijepa placebom kontrolirana provokacija (engl. *Double-Blind, Placebo-Controlled*, DBPC) nakon 4 tjedna dijeta siromašne histaminom. S obzirom da

se količina histamina u hrani razlikuje, te ovisi o skladištenju i maturaciji, provokacije mogu biti izvedene naimjeničnim davanjem kapsula koje sadrže sve veće doze histamin-dihidroklorida (0,75 i 1,5 mg/kg tjelesne težine) i kapsula placeba uz praćenje bolesnika (2,17).

Ako bolesnik ima barem dva tipična simptoma te postoji poboljšanje nakon takve dijeta ili antihistaminika, može se odrediti DAO u serumu ili u bioptatu tkiva (18). Ranije se plazmatska aktivnost DAO (koja je uglavnom dosta niska) određivala otpuštanjem DAO vezanog u tkivu nakon injekcije heparina. Danas postoji nekoliko senzitivnih radioekstrakcijskih pretraga (REA) za utvrđivanje DAO upotrebom (3H)- ili (14C)- putrescin dihidroklorida kao supstrata. Aktivnost HNMT se utvrđuje na temelju transmetilacije histamina pomoću S-adenozil-L (metil-14C) metionina. Također se može mjeriti ukupni razgradni kapacitet histamina (2). Nije se pokazalo da postoje značajnije varijacije serumske koncentracije DAO ovisno o spolu i danu.

Ako se dokaže održana aktivnost DAO, HIT je vrlo vjerojatna kod aktivnosti DAO <3 U/mL, a vjerojatna (ali manje vjerojatna) kod DAO <10 U/mL, te malo vjerojatna kod DAO ≥10 U/mL (2,19). Suprotno tome, kod jasne kliničke slike HIT-a uz normalnu aktivnost DAO, preporučuje se utvrđivanje koncentracija histamina i interpretacija laboratorijskih rezultata u skladu s kliničkim nalazom. Histamin se može mjeriti i u plazmi ili urinu, kao i njegov razgradni produkt N-metilhistamin. Smatra se da je kontroverzno značenje nedostatka kofaktora DAO (vitamin B6, bakar i vitamin C) za koje se vjeruje da dopunjuju razgradnju histamina. Ukupno gledano, kod HIT postoje povišene koncentracije histamina, smanjena aktivnost DAO ili oboje.

Uz preporučenu dijetu, bolesnici bi trebali izbjegavati alkohol i dugo-sazrijevaću ili fermentiranu hranu (sirevi koji dozrijevaju, suhomesnati proizvodi, proizvodi s plijesni, itd), zatim hranu bogatu histaminom (špinat, rajčice, itd.) ili proizvode koji oslobađaju histamin (npr. citrati). Uz dijetu se mogu davati H1- i H2-antagonisti, iako antihistaminici imaju slab utjecaj na aktivnost DAO (2,20). Također treba izbjegavati lijekove koji interferiraju s metabolizmom histamina.

Prema nekim ispitivanjima uzimanje vitamina C i vitamina B6 može potaknuti histaminsku razgradnju i povećati aktivnosti DAO (2). Zabilježeni su i pozitivni učinci mastocitnih stabilizatora i pankreatičnih enzima, osobito kod gastrointestinalnih simptoma (21). U novije se vrijeme za nadoknadnu endogene DAO mogu koristiti peroralni DAO preparati (kapsule s DAO izoliranom iz bubrega svinje) koje sadrže samo stabilizatore, npr. celulozu, sukrozu, solanum tubero-

sum, poliakriličnu kiselinu, celuloznu gumu, trietil citrat i škrob rajčice. Bolesnici također trebaju izbjegavati davanje kontrasta i drugih lijekova koji oslobađaju histamin. Ako se ne može izbjeći davanje tih lijekova, preporučuje se premedikacija antihistaminicima (2).

HIT KOD ATOPIJSKOG DERMATITISA

Atopijski dermatitis (AD) je kronična genetski uvjetovana alergijska kožna bolest karakterizirana suhoćom kože, tipičnim kožnim promjenama, svrbežom i dr. (22,23) Smatra se da se bolest javlja u oko 10-20% djece i 1-3% odraslih.

Kod velikog broja bolesnika s AD-om dokazuje se preosjetljivost posredovana IgE-om na inhalacijske alergene ili hranu koja se obično potvrđuje *prick* testom, dokazom specifičnih IgE u serumu na alergene iz hrane, *atopy patch* testom, testiranjem oralnim alergenima i dr (24). Međutim, u dijela bolesnika s AD-om alergološko testiranje je negativno, iako se javljaju recidivi potaknuti reakcijama na različitu vrstu hrane (11). Pritom promjene kože mogu biti izazvane alergijom na hranu ili nealergijskim reakcijama na hranu. Tako je dokazano pogoršanje egzema u čak 35% djece s AD-om nakon unosa alergena hrane kao što su mlijeko, jaja ili pšenica (5).

U bolesnika s teškim AD-om dokazan je povišen plazmatski histamin i povećano spontano otpuštanje histamina nakon različitih podražaja te na provokacije hranom. Također je u dijelu bolesnika s AD-om dokazana smanjena aktivnost DAO i veća učestalost kroničnih glavobolja, dismenoreje, eritema, gastrointestinalnih simptoma, te intolerancije hrane i alkohola (2).

Rezultati istraživanja su kod bolesnika s AD-om pokazali češće smanjeni serumski DAO i simptome HIT-a (kronična glavobolja, dismenoreja, eritem, gastrointestinalni simptomi, te značajno učestaliju intoleranciju hranu bogatu histaminom kao i alkohola) nego u kontrolnoj skupini (bolesnici s HIT bez AD-a i zdravi)(11).

Negativan utjecaj hrane s puno histamina u bolesnika s AD-om dokazan je provokacijskim studijama (DBPC) budući da DAO može biti inhibiran svojim razgradnim proizvodom (imidazol acetičnom kiselinom), pa je moguća negativna povratna sprega uzrokovana povišenim histaminom koji pokreće endogenu inhibiciju DAO (2,17,25). Stoga su ovi mehanizmi u bolesnika s AD-om potaknuti smanjenjem kapaciteta razgradnje histamina (11).

Kako se HIT javlja u dijela bolesnika s AD-om, potrebno je ispitati takvu mogućnost uz popratni alergološki

skrining na alergije na hranu, dnevnik dijete, određivanje DAO (11). Korisnost dijete potvrđuju studije, jer su se kod dijela bolesnika s AD-om s niskom serumskim DAO, nakon dijete siromašne histaminom (tijekom 2 tjedna) smanjili i simptomi HIT-a i težina AD-a (SCORAD) (2,11).

Uočena intolerancija na lijekove u bolesnika s HIT-om u većini slučajeva ima pozitivnu obiteljsku anamnezu bolesnika na HIT, što može upućivati da ih dio ima genetsku podlogu (npr. funkcionalno bitan polimorfizam jednog nukleotida u genskoj regiji koja kodira enzime za razgradnju histamina) što može uzrokovati smanjen kapacitet razgradnje histamina (11).

U bolesnika s AD-om su razine histamina u plazmi značajno veće od ostalih, te su veće u bolesnika s AD-om s HIT-om u odnosu na one bez HIT-a. Uočava se značajno veća osjetljivost na alergene hrane u bolesnika s AD-om s niskim DAO od onih s normalnom aktivnošću DAO, što podupire povezanost alergije na hranu s poremećenim kapacitetom razgradnje histamina (11). Posljedično se javlja nakupljanje histamina u tankom crijevu i prelazak u krvotok, što se povezuje s pogoršanjem bolesti.

Ostaje nerazjašnjeno je li nedostatna histaminska razgradnja u bolesnika s AD-om posljedica polimorfizma gena za DAO ili sekundarni fenomen, npr. rezultat inhibicije DAO uzrokovane neprestanim otpuštanjem histamina djelovanjem alergena u AD ili se djelovanje alergena neprestano osloboda histamin te inhibira DAO (11).

Također se ispitala uloga histamina u hrani i pogoršanja slike odraslih bolesnika s AD-om. Ispitivane su razine histamina u plazmi kao i aktivnost DAO i uspoređivani s onima u zdravih ispitanika (5). Nakon što su bolesnici s AD-om bili na dijeti siromašnoj histaminom (tijekom jednog tjedna) provedene su uzastopne provokacije (DBPC) histamin-hidrokloridom, nakon kojih je 11 od 36 pokazalo pogoršanje egzema. Unatoč podjednakoj DAO, plazmatski histamin bio je značajnije viši u bolesnika s AD-om od kontrole, što ukazuje da unos umjerenih i velikih količina histamin-hidroklorida može pogoršati egzem kod dijela bolesnika, bez povezanosti razina plazmatskog histamina i aktivnosti DAO s kliničkim odgovorom (5). Prema tim rezultatima približno 30% odraslih bolesnika s AD-om ima koristi od histaminom siromašne prehrane s obzirom na poboljšanja egzema.

Kako je HIT u bolesnika s AD-om često udružen s alergijom na hranu, za postavljanje točne dijagnoze neophodno je pažljivo i detaljno ispitati anamnestičke podatke o simptomima i uzročnim faktorima. Zanimljivo je da dijeta siromašna histaminom kao i antihi-

staminici kod bolesnika s niskim DAO mogu poboljšati i simptome HIT-a, kao i AD-a. Prekid oralnog unosa histamina potiče regeneraciju jejunalnih enterocita koji proizvode DAO pa se povećava enzimsku aktivnost (20).

S obzirom da unos velikih količina histamina uzrokuje značajno pogoršanje egzema u dijela bolesnika (oni koji su odgovarali na dijetu), vjerojatno histamin ima imunomodulatornu funkciju i može potaknuti stvaranje citokina ovisno o T-limfocitima (5,26). Pretpostavlja se mogući utjecaj histamina na sistemski i lokalni imunološki odgovor u koži, s obzirom da histamin ima različite učinke na Th1 i Th2 limfocite (potiče Th1 odgovor). Još se istražuje značenje razlike u ekspresiji histaminskih receptora u koži bolesnika s AD-om. Ipak, samo dio tih bolesnika ima koristi od dijete siromašne histaminom, budući da su u patogenezi važni i drugi medijatori (npr. IL-31, neuropeptidi kao supstanca P i dr.)(5,27).

Iako su razine histamina u plazmi u bolesnika s AD-om povišene (u usporedbi s kontrolnom skupinom), ipak antihistaminici imaju ograničenu učinkovitost u liječenju, što upućuje da su potrebne više doze antihi-staminika ili je nužno ciljati druge HR (kao H1R) (5).

Može se reći da postoje dva različita terapijska pristupa za bolesnike s AD-om i HIT-om uz AD: smanjenje vrijednosti histamina dijetom siromašnom histaminom te antihistaminicima ili zamjena samog enzima (ili ko-faktora koji potiču aktivnost DAO - vitamin B6, bakar, cink ili vitamin C) kod bolesnika s deficijencijom.

ZAKLJUČAK

Manifestacije HIT-a su moguće u različitim organima, uključujući kožu, pa je u tih bolesnika nužno ispitati detaljnu anamnezu o simptomima nakon unosa histaminom bogate hrane ili lijekova koji interferiraju s metabolizmom histamina. Kako simptomi HIT-a obično upućuju na druge bolesti, postojanje HIT-a često je zanemareno. Osobito značenje toga je u bolesnika s AD-om u kojih je dokazano da dijeta siromašna histaminom dovodi u dijelu bolesnika do poboljšanja. Iako nije potvrđeno koliko je aktivnost DAO važna u patogenezi AD-a, to može biti dodatni terapijski pristup pa primjena DAO kao lijeka može dovesti do smanjenja razine histamina u plazmi.

L I T E R A T U R A

1. Steinhoff M, Griffiths C, Church M, Luger TA. Histamine. u: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's textbook of dermatology*. Oxford, United Kingdom: Blackwell Science, 2004,9,50-2.
2. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1185-96.
3. Ring J. *Angewandte Allergologie*. Munich, Germany: Urban & Vogel, 2004.
4. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Oude Elberink JN, Kluin-Nelemans JC, Dubois AE. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Neth J Med* 2005; 63: 244-9.
5. Worm M, Fiedler EM, Dölle S i sur. Exogenous histamine aggravates eczema in a subgroup of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 52-6.
6. Vranešić-Bender D, Verbanac D Krznarić Ž. Intolerancija na histamin. *Medix* 2010; 86: 175-9.
7. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U i sur. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690-7.
8. Schwelberger HG. Diamine oxidase (DAO) enzyme and gene. U: Falus A, ed. *Histamine: Biology and Medical Aspects*. Budapest: Spring Med Publishing, 2004,43-52.
9. Klocker J, Mätzler SA, Huetz GN i sur. Expression of histamine degrading enzymes in porcine tissues. *Inflamm Res* 2005; 54 (suppl 1): 54-7.
10. http://www.poliklinikaanaliza.hr/index.php?option=com_content&view=article&id=246&Itemid=99
11. 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* 2006; 117: 1106-12.
12. Missbichler A. Diagnostischer nachweis der aktivität von diaminoxidase in serum oder plasma. U: Jarisch R, ed. *Histamin-Intoleranz. Histamin und Seekrankheit*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG, 2004,8-17.
13. Raithel M. Durchfälle und weicher stuhl. U: Jarisch R, ed. *Histamin-intoleranz. Histamin und Seekrankheit*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG, 2004,77-110.
14. Ahrens F, Gabel G, Garz B, Aschenbach JR. Release and permeation of histamine are affected by diamine oxidase in the pig large intestine. *Inflamm Res* 2002; 51(suppl 1): 83-4.
15. Petersen J, Raithel M, Schwelberger HG. Characterisation of functional polymorphisms of the human diamine oxidase gene. *Inflamm Res* 2005; 54(suppl): S58-9.
16. Jarisch R, ed. *Histamin-intoleranz. Histamin und Seekrankheit*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG, 2004.
17. Fiedler EM, Pelchrzim R, Focke M, Zuberbier T, Worm M. Bedeutung von exogen zugeführtem histamin bei Patienten mit atopischer dermatitis. *Allergo J* 2004; 13: S49-50 (abstr).
18. Kufner MA, Ulrich P, Raithel M, Schwelberger HG. Determination of histamine degradation capacity in extremely small human colon samples. *Inflamm Res* 2001; 50(suppl 2): 96-7.
19. Mayer I, Missbichler A, Wantke F i sur. Optimierter Radioextraktionsassay zur quantitativen Bestimmung der aktivität von diaminoxidase (DAO) in humanem Serum und Plasma. *Allergologie* 2005; 28: 1-8.
20. Steinbrecher I, Jarisch R. Histamin und Kopfschmerz. *Allergologie* 2005; 28: 84-91.
21. Raithel M, Konturek PC, Wildner S i sur. Evaluation der immunologischen Effekte von Bauchspeicheldrüsenenzymen bei gastrointestinal vermittelten Allergien (GMA) mittels doppel-blinder, placebokontrollierter Provokationstestung, ex vivo Mukosaosygenation und der in vitro Allergendegradation. *Allergo J* 2005; 14: 41.
22. Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(6 Suppl): S128-39.
23. Lugović L, Lipozenčić J, Jakić-Razumović J. Prominent involvement of activated Th1-subset of T-cells and increased expression of receptor for IFN-gamma on keratinocytes in atopic dermatitis acute skin lesions. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137: 125-33.
24. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
25. Ignesti G. Equations of substrate-inhibition kinetics applied to pig kidney diamine oxidase (DAO, E.C. 1.4.3.6). *J Enzyme Inhib Med Chem* 2003; 18: 463-73.
26. Jutel M, Watanabe T, Klunker S i sur. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature* 2001; 27; 413: 420-5.
27. Hon KL, Lam MC, Wong KY, Leung TF, Ng PC. Pathophysiology of nocturnal scratching in childhood atopic dermatitis: the role of brain-derived neurotrophic factor and substance P. *Br J Dermatol* 2007; 157: 922-5.

S U M M A R Y

HISTAMINE INTOLERANCE – POSSIBLE DERMATOLOGIC SEQUENCES

L. LUGOVIĆ-MIHIĆ, A. ŠEŠERKO, T. DUVANČIĆ, M. ŠITUM and J. MIHIĆ¹

Clinical Department of Dermatovenereology, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb and ¹Department of Surgery, Dr Josip Benčević General Hospital, Slavonski Brod, Croatia

Although histamine intolerance (HIT) is not very frequently encountered, it can have serious consequences. Food intolerance is a non allergic hypersensitivity to food that does not include the immune system even though the symptoms are similar to those of IgE-mediated allergic reactions. HIT apparently develops as a result of an impaired diamine oxidase (DAO) activity due to gastrointestinal disease or through DAO inhibition, as well as through a genetic predisposition which was proven in a number of patients. The intake of histamine-rich foods as well as alcohol or drugs which cause either the release of histamine or the blocking of DAO can lead to various disorders in many organs (gastrointestinal system, skin, lungs, cardiovascular system and brain), depending on the expression of histamine receptors. Dermatologic sequels can be rashes, itch, urticaria, angioedema, dermatitis, eczema and even acne, rosacea, psoriasis, and other. Recognizing the symptoms due to HIT is especially important in treating such patients. The significance of HIT in patients with atopic dermatitis in whom the benefit of a low histamine diet has been proven is becoming increasingly understood recently. Because of the possibility of symptoms affecting numerous organs, a detailed history of symptoms following the intake of histamine-rich foods or drugs that interfere with histamine metabolism is essential for making the diagnosis of HIT. Considering that such symptoms can be the result of multiple factors, the existence of HIT is usually underestimated, but considerable expectations are being made from future studies.

Key words: histamine intolerance, histamine, skin, atopic dermatitis, food