

Možnosti laboratorního vyšetření histaminové intolerance

B. Pavlíková, H. Hudečková,
A. Ondřejková

V současné době se syndrom histaminové intolerance (HIT) vyskytuje u 2–3 % populace a vzniká v důsledku nerovnováhy mezi příjmem a odbouráváním histaminu v těle. Nerovnováha v těle může být způsobena různými vlivy, jako je koncentrace a aktivita enzymu diaminooxidázy (DAO) či histamin N-metyltransferázy (HNMT), zvýšeným příjmem histaminu v potravě, při alergických reakcích či bakteriálních infekcích a podobně. Cílem tohoto článku je bližší seznámení s tímto onemocněním a s metodami využívanými k její diagnostice.

Laboratory testing for histamine intolerance

Currently, histamine intolerance syndrome occurs in 2–3 % of the population as a result of an imbalance between intake and degradation of histamine in the body. Imbalance in the body can be caused by various effects, such as the concentration and activity of the enzyme diamine oxidase (DAO) or histamine-N-methyltransferase (HNMT), increased histamine intake in the diet, allergic reactions or bacterial infections, and the like. The aim of this article is to more closely introduce this disease as well as the methods used to diagnose it.

Klíčová slova:

histaminová intolerance (HIT), diaminooxidáza (DAO), histamin, celková kapacita degradace histaminu (THDC).

Key words:

histamine intolerance (HIT), diamine oxidase (DAO), histamine, total histamine degradation capacity (THDC).

Funkce histaminu v těle

Histamin je biogenní amin. Biogenní znamená životodárný, tedy pro život nezbytný. Vzniká dekarboxylací aminokyseliny histidinu. Je syntetizován a ukládán převážně v granulech mastocytů a bazofilů, hraje roli v alergických a pseudoalergických reakcích. Dále je produkován buňkami sliznice žaludku, kde podněcuje sekreci kyseliny chlorovodíkové.

Vzniká také bakteriálním odbouráváním histidinu ve střevě. Histamin dále nacházíme v mozku, kde působí jako neurotransmiter.

Biologická funkce histaminu je dána vazbou histaminu na své čtyři receptory, které se vyskytují napříč tělem a vyvolává stahy hladkého svalstva, vasodilataci, zvýšenou vaskulární propustnost a sekreci hlenu, tachykardii, dále stimuluje sekreci žaludečních šťáv a nervová zakončení. Významná je role histaminu jako neurotransmiteru, imunomodulátoru, v hojení ran či řízení nočního a denního rytmu. Histamin je také spojován s regulací buněčné proliferace a tvorbou nových cév v nádorech a střevních ischemiích.

Onemocnění

HIT je v současné době velmi moderní diagnóza. Častěji jsou postiženy ženy po 40. roce věku. Během gravidity se enzym DAO vytváří v placentě, u těhotných nacházíme 500–1000× vyšší hodnoty DAO, proto je jeho stanovení v graviditě nevhodné. Mezi klinické projevy patří oteklá víčka očí popř. nosní sliznice, svědění, respirační tíseň, migrény, nadýmání, křeče, průjemy, pokles krevního tlaku, poruchy srdečního rytmu, bolestivá menstruace apod. HIT může vyvolávat podobné projevy jako u alergických reakcí vlivem nahromaděného histaminu.

Histamin se v nadměrné míře může do těla dostávat potravou. Některé potraviny obsahují velké množství histaminu, jiné mohou být spouštěčem jeho nadměrného uvolňování v těle anebo přímo blokovat funkčnost DAO. Může docházet také k vlastní nadprodukci histaminu, což nastává především u alergických reakcí, mastocytózy, bakteriálních infekcí či vnitřních krváceníh do břicha.

Příklady potravin ovlivňujících množství histaminu v těle

- fermentované potraviny – může to být např. zelenina konzervována mléčným kvašením – kysané zelí, okurky,
- fermentované trvanlivé salámy – typu „uherák“,
- zrající tvrdé a plísňové sýry – typu romadur, ementál, rokfor,
- ryby, které nejsou konzumovány v čerstvém stavu (histamin se vytváří při konzervaci a skladování ryb nebo produktů z rybiho masa),
- pravá čokoláda, kakao, černý a zelený čaj – blokují funkčnost enzymu DAO,
- pekařské kvasnice a výrobky obsahující droždí,
- víno (hlavně červené), sekt a pivo,
- rajčata, špenát, lilek, ananas, avokádo a kuřecí maso – potraviny, které obsahují vyšší množství histaminu i v syrovém stavu,

- citrusové plody, syrový bílek, kynuté těsto, oříšky, luštěniny, různá ochucovadla a konzervační látky – potraviny způsobující nadměrné vylučování histaminu v těle.

Degradace histaminu

Extracelulárně probíhá degradace histaminu pomocí enzymu DAO, intracelulárně pak působením enzymu HNMT (obr. 1). Při degradaci histaminu v lidském těle mohou sehrávat roli i další faktory, které však zatím nebyly objasněny.

Hlavní příčina hromadění histaminu v těle bývá způsobena nedostatečnou degradací histaminu z důsledku snížené koncentrace a/nebo aktivity enzymů. K poruše funkce těchto enzymů může docházet na základě genetického či získaného poškození enzymů DAO a HNMT. Všeobecně více známý enzym DAO je produkovaný enterocyty a vyskytuje se především v tenkém střevě (50–70 % produkce), játrech, ledvinách a v bílých krvinkách. Bylo prokázáno, že aktivita enzymu DAO může být snížena poškozením střevních enterocytů vlivem léků, alkoholu, stresu nebo toxinů. Vždy je potřeba zohlednit více faktorů, které mohou vést k rozvoji HIT.

Faktory způsobující nedostatek enzymu DAO

Primární (vrozená) HIT
genetické faktory.

Sekundární (získaná) HIT

Hladina histaminu se zvyšuje z důvodu blokace enzymu DAO, a to v důsledku:

- farmakologické faktory – některá léčiva mají inhibiční účinek na DAO (analgetika, antidepresiva, antirevmatika, diuretika, antibiotika, léky na srdeční arytmiie, antihistaminika a mukolytika),
- jiné patologické procesy, především ty, které narušují povrch střeva, čímž dochází ke snížení plochy pro produkci DAO (např. rakovina tlustého střeva, ulcerózní kolitida, Crohnova choroba, celiakie),
- zvýšená spotřeba DAO v důsledku zvýšené hladiny histaminu v organismu, např. při simultánní pylové alergii typu I,
- DAO může inhibovat: alkohol a jeho produkt acetylaldehyd, některé léky (ACC, ambroxol, aminophyllin, cefalosporiny, flukonazol, verapamil, propafenon, antidepresiva, cytostatika, narkotika, anestetika a lokální anestetika), aktivitu může snižovat i káva, čaj či kouření.

Možnosti laboratorního vyšetření HIT

- Kvantitativní stanovení koncentrace enzymu DAO metodou ELISA

- Funkční test pro stanovení celkové kapacity degradace histaminu v lidském séru (THDC – Total Histamine Degradation Capacity) metodou ELISA

HIT by neměla být detekována pouze testem DAO. V případě, že je naměřená koncentrace DAO nízká, doporučuje se provést test THDC. I při normální hladině DAO může snížená kapacita pro degradaci histaminu prokázat sníženou aktivitu DAO a/nebo jiných enzymů podílejících se na degradaci histaminu. Laboratoř klinické imunologie a alergologie Nový Jičín nabízí test THDC, který kvantifikuje schopnost odbourávání histaminu v séru bez ohledu na způsob degradace. Neměří se tedy aktivita konkrétního enzymu, ale množství degradovaného histaminu.

Stabilita vzorků a provedení testu DAO

Stanovení koncentrace DAO v séru (U/ml) bylo provedeno metodou ELISA (Immundiagnostik AG, Německo). Stabilita pro vyšetření DAO se uvádí devět dní při teplotě 2–8 °C. Referenční meze a interpretace výsledků viz tab. 1.

Stabilita vzorků a provedení testu THDC

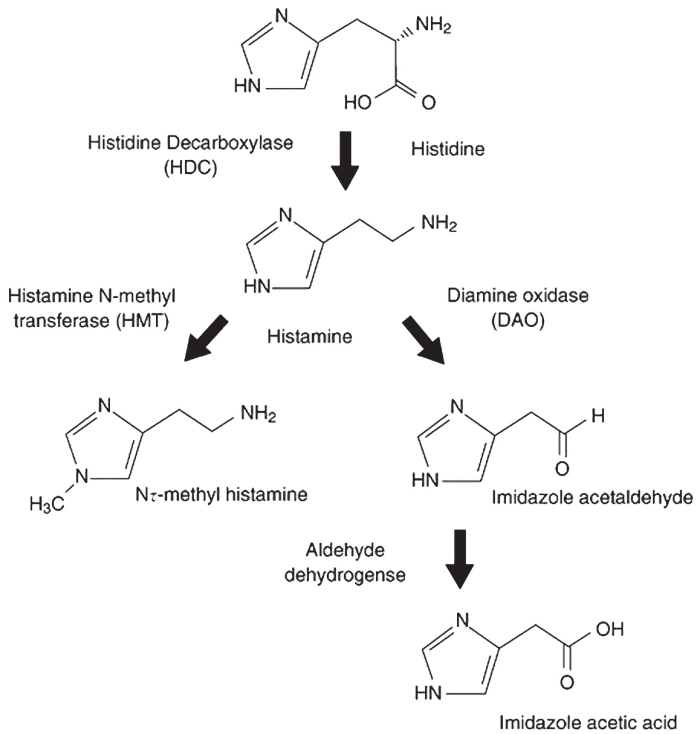
THDC test byl proveden metodou ELISA (FROST Diagnostika GmbH, Německo). Stabilita pro vyšetření THDC test pět dní při 2–8 °C. Referenční meze a interpretace výsledků viz tab. 2. Vzorek séra se rozdělí na dvě stejné části A a B, k první části (A) se přidá histamin (provokační činidlo) a inkubuje se 24 hodin při 37 °C. Po 24 hodinách se druhá část vzorku (B) inkubuje pouze 1 minutu s provokačním činidlem na třepačce. Následuje acylace všech připravených vzorků, standardů a kontrol a poté stanovení koncentrace histaminu klasickou ELISA metodikou. Výpočet procenta degradace se provádí dle vzorce:

% degradace =	vzorek B vzorek A
	vzorek/100

Výsledky

V naší laboratoři provádíme vyšetření THDC automaticky u všech pacientů s hodnotou DAO < 8 U/ml a dále u pacientů s indikací tohoto vyšetření od lékaře. Od března do srpna 2019 bylo provedeno celkem 155 stanovení THDC (tab. 3).

V našem souboru byla hodnota DAO 1–3 U/ml zjištěna u 11 pacientů. 81,8 % z nich vykazovalo nízkou schopnost degradovat histamin, u 18,2 % byla zjištěna omezená schopnost degradovat histamin. Žádný z pacientů nedosáhl dostatečné schopnosti degradovat histamin.



Obr. 1 Degradace histaminu (Ichikaw Atsushi and Tanaka Satoshi 2012)



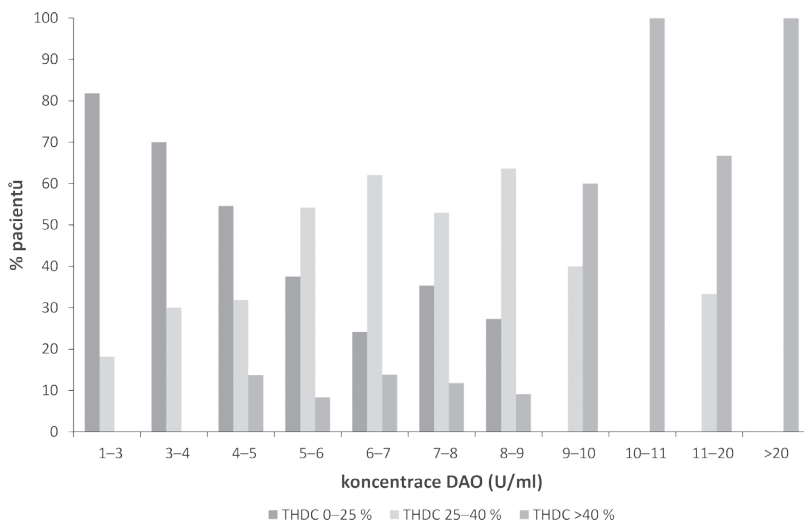
Obr. 2 Souprava pro stanovení koncentrace DAO (foto autorka)



Obr. 3 Souprava pro stanovení degradace histaminu – THDC (převzato z www.frostdiagnostika.com)

Tab. 1 Referenční meze DAO a interpretace výsledků

Koncentrace DAO	Hodnocení
< 3 U/ml	vysoké riziko HIT (velmi snížená koncentrace DAO)
3–10 U/ml	možné riziko HIT (snížená koncentrace DAO)
> 10 U/ml	nízké riziko HIT (normální koncentrace DAO)



Graf 1 Procentuální zastoupení pacientů v daném rozmezí koncentrace DAO dle referenčních mezí THDC (% degradace)

Tab. 2 Referenční meze THDC a interpretace výsledků

% degradace	Hodnocení
0-25	nízká až žádná schopnost degradovat histamin
25-40	omezená schopnost degradovat histamin
> 40	dostatečná schopnost degradovat histamin

Tab. 3 Naměřená data

Koncentrace DAO (U/ml)	Celkový počet pacientů	Procentuální zastoupení pacientů v daném rozmezí DAO dle referenčních mezí THD (% degradace)		
		0-25 %	25-40 %	> 40 %
1-3	11	81,8	18,2	0,0
3-10	128	39,8	48,4	11,7
> 10	16	0,0	12,5	87,5

V souboru 128 pacientů, kteří měli DAO v rozmezí 3–10 U/ml byla prokázána nízká schopnost degradovat histamin u 39,8 % z nich, omezená schopnost degradovat histamin u 48,4 % a dostatečná schopnost degradovat histamin u 11 %.

U žádného z 16 pacientů, kteří měli koncentraci DAO > 10 U/ml, nebyla zjištěna nízká schopnost degradace histaminu. Omezená schopnost degradace histaminu byla prokázána u 12,5 % pacientů, dostatečná schopnost degradovat histamin u 87,5 % pacientů.

Závěr

Bylo pozorováno, že zastoupení pacientů s THDC 0–25 % klesá s rostoucí koncentrací DAO a naopak zastoupení pacientů s THDC > 40 se zvyšující se

koncentrací DAO roste (graf 1). To by mohlo svědčit pro správné provedení a funkci testu.

U dvou pacientů s fyziologickou koncentrací DAO v našem souboru byla prokázána omezená schopnost degradovat histamin, což by mohlo svědčit pro nedostatek/omezenou funkci enzymu HNMT. Bez nově zavedené metody by tento fakt nebyl zjištěn. Proto si myslíme, že vyšetření THDC by mělo být standardně prováděno u všech pacientů s podezřením na HIT.

Náš soubor zahrnoval především pacienty se sníženou koncentrací DAO. Do budoucna by tedy bylo přínosné studii rozšířit o stanovení THDC ve vzorcích s normální koncentrací DAO.

Literatura

1. Götz M. Pseudo allergies are due to histamine intolerance. *Wien Med Wochenschr.* 1996; 146(15): 426–430. Review. German. PMID: 9012205.
2. Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid Grendelmeier P, Pohl D. Food Intolerances. *Nutrients.* 2019 Jul 22; 11(7). pii: E1684. doi: 10.3390/nu11071684. Review. PMID: 31336652.
3. 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 Mar 14; 324(11): 716–720. PMID: 1997836.
4. Wantke F, Götz M, Jarisch R. The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for food intolerance. *Allergy Proc.* 1994 Jan Feb; 15(1): 27–32. PMID: 800545.
5. Schmid Grendelmeier P, Schnyder B. Drug hypersensitivity in patients with presumed histamine intolerance and mast cell activation disease. *Ther Umsch.* 2019 Jul; 75(1): 38–42. doi: 10.1024/0040-5930/a001058. German. PMID: 31282837.
6. Kuefner MA, Schwelberger HG, Ulrich P, Hahn EG, Raithel M. Total histamine degradation capacity (THDC) as an important biological marker of histamine metabolism in human colonic mucosa. *Inflamm Res.* 2002 Apr; 51 Suppl 1: S87–88. PMID: 12013425.
7. Daniele B, Quaroni A. Polarized secretion of diamine oxidase by intestinal epithelial cells and its stimulation by heparin. *Gastroenterology.* 1990 Dec; 99(6): 1675–1687. PMID: 2121582.
8. Příbalový leták FD THDC total histamin degradation capacity firmy FROST DIAGNOSTIKA GmbH.
9. Příbalový leták IDK® DAO ELISA firmy Immun-diagnostik AG.
10. Kufner MA, Ulrich P, Raithel M, Schwelberger HG. Determination of histamine degradation capacity in extremely small human colon samples. *Inflamm Res.* 2001 Apr; 50 Suppl 2: S96–7. PMID: 11411621.