

©Borgis

\*Elżbieta Karpińska-Gasztol, Małgorzata Gutowska, Piotr Zdunowski, Wojciech Zgliczyński

## Zaczerwienienie twarzy – problem interdyscyplinarny. Nietolerancja histaminy w przebiegu niedoboru diaminooksydazy

### Plethoric facies – multidisciplinary problem. Histamine intolerance secondary to reduced diamine oxydase activity

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

#### Słowa kluczowe

histamina, diaminooksydaza,  
zaczerwienienie twarzy, pieczenie twarzy

#### Key words

histamine, diamine oxydase, plethora,  
burning cheeks

#### Address/adres:

\*Elżbieta Karpińska-Gasztol  
Klinika Endokrynologii CMKP  
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa  
tel. +48 (22) 569-01-53  
fax. +48 (22) 834-31-31  
ekarpinska@o2.pl

#### Streszczenie

70-letnia kobieta ze stale występującymi: zaczerwienieniem twarzy, uczuciem parzenia policzków, diagnozowana była przed kilkoma laty w Klinice Endokrynologii z podejrzeniem rakowiaka. Okresowo występowały również bóle głowy, dolegliwości żołądkowe i bóle stawów. Z uwagi na niespecyficzny charakter dolegliwości pacjentka diagnozowana dermatologicznie, reumatologicznie i alergologicznie. W leczeniu stosowano wiele leków, m.in. sterydy, leki antyhistaminowe, antybiotykoterapię, kolchicynę, benzodiazepiny. Podjęto również próbę leczenia krótko działającym analogiem somatostatyny. Pomimo wielokierunkowych badań nie zidentyfikowano podłoża dolegliwości, a stosowane leczenie, często empiryczne, było nieskuteczne. Po kilkunastu latach u pacjentki wykonano oznaczenie poziomu histaminy we krwi, uzyskując istotnie podwyższony poziom. Poszukując przyczyny nadmiaru histaminy, wykonano oznaczenie diaminooksydazy (DAO) – enzymu rozkładającego tę aminę – i stwierdzono obniżoną jego aktywność. Rozpoznano nietolerancję histaminy i zastosowano dietę z ograniczeniem spożycia histaminy z dobrym efektem klinicznym.

Nietolerancja histaminy powinna być brana pod uwagę przy diagnostyce niespecyficznych dolegliwości takich jak zaczerwienienie i pieczenie twarzy. W diagnostyce pomocne jest stwierdzenie obniżonej aktywności DAO we krwi.

#### Summary

A 70-year-old woman with plethoric and burning cheeks was diagnosed in Department of Endocrinology with suspicion of carcinoid syndrome a few years ago. From time to time she had headache, stomach ache and arthralgia. Because of non-specific symptoms she was diagnosed by dermatologists, rheumatologists and allergologists. She was treated with steroids, antihistamines, antibiotics, colchicine, benzodiazepines and for a short-acting somatostatin. In spite of multidisciplinary tests and treatments the etiology of symptoms remained unknown. Medicines used to treat, often empiric was unsuccessful. After few years she conducted blood tests in histamine level and it was elevated. The diamine oxidase (DAO) was marked to examine histamine excess. DAO is the main enzyme for the metabolism of ingested histamine and it was undetectable in her blood test. She was diagnosed with histamine intolerance. Low-histamine diet was prescribed with good clinical effects.

People with plethoric and burning cheeks should be diagnosed with histamine intolerance. The DAO activity was helpful in histamine intolerance diagnosis.

#### OPIS PRZYPADKU

70-letnia kobieta została skierowana do Kliniki Endokrynologii z podejrzeniem rakowiaka. Pacjentka skarżyła się na utrzymujące się od kilkunastu lat zaczerwienienie i uczucie parzenia policzków. Dolegliwości o znacznym nasileniu występowały stale. Pacjentka unikała ciepłych

posiłków i wysiłku fizycznego powodujących nasilenie dolegliwości. Dobrze tolerowała tylko dość niską temperaturę otoczenia (w mieszkaniu ok. 10°C), co utrudniło funkcjonowanie w rodzinie czy spotkania towarzyskie.

Okresowo odczucie pieczenia dotyczyło całego ciała. Skarżyła się również na pieczenie w klatce piersiowej

i nadbrzuszu, bóle głowy, bóle stawów rąk, stawu barokowego prawego oraz stawów kolanowych.

Pacjentka diagnozowana i leczona dermatologicznie. Początkowo rozpoznano trądzik różowaty – leczona miejscowo maścią ze sterydem, z metronidazolem, doustnymi preparatami cetyryzyny. Stosowano witaminę PP oraz witaminę E.

Z powodu braku efektów dotychczas stosowanego leczenia zdecydowano o terapii odczulającej wspomaganej nadal maścią ze sterydem, doustnymi preparatami loratydyny i wapnia – terapia dała przejściową ulgę. U pacjentki stosowano również wiele preparatów kosmetycznych, m.in. wodę wapienną i olej lniany. Korzystała ona z zabiegów jonoforezy z kwasem mlekowym i glikolowym mających przyspieszać regenerację naskórka, zalecaną m.in. w trądziku różowatym. Stosowane zabiegi kosmetyczne nie pomagały, a czasem wręcz wzmacniały odczuwane dolegliwości i powodowały nasilenie zmian skórnych (m.in. zmianę charakteru zmian skórnych na wysypkę pęcherzową czy grudkowo-krwotoczną).

Z uwagi na brak efektów leczenia pacjentkę kilkakrotnie hospitalizowano na oddziale dermatologicznym. Rozpoznawano erytromelalgję, zaburzenia autonomiczne skóry i atopowe zapalenie skóry.

W wykonanej biopsji skóry: naskórek ścięczały, pokryty warstwą ortokeratyny, bez cech zwyrodnienia wodniczkowego warstwy podstawnej, z wygładzeniem granicy naskórkowo-skórnej. Skóra właściwa wolna od nacieków zapalnych z cechami *solar elastosis*.

W leczeniu stosowano m.in. doustnie metronidazol i teracykliny, maść ze sterydem, naświetlania twarzy solluxem, arechinę, laseroterapię, preparaty o działaniu immunosupresyjnym: pimekrolimus w kremie, talfas 180; leczenie przynosiło jedynie przejściową ulgę lub pozostawało bez efektów. Stosowanie Isotretinoinum jeszcze bardziej nasiliło zmiany.

Pacjentkę konsultowano psychiatrycznie i neurologicznie. Rozpoznano zespół nerwicowy z komponentą wegetatywną. Stosowała preparaty uspokajające, sedatywne, antydepresyjne i neuroleptyki oraz karbamazepinę.

W wywiadach: jaskra, zespół suchego oka, stan po usunięciu narządu rodowego z powodu mięśniaków. Znajduje się pod opieką poradni hematologicznej z powodu leukopenii i trombocytopenii nieznacznego stopnia.

Pacjentka korzystała z zabiegów akupunktury, pomocy bioenergoterapeuty, zabiegów refleksologii stóp, zabiegów zamykania naczyń włosowatych – bez efektów.

Równocześnie poszerzono diagnostykę o badania endokrynologiczne w kierunku rakowiaka oraz diagnostykę reumatologiczną w kierunku chorób tkanki łącznej.

W diagnostyce endokrynologicznej uwagę zwracało kilkakrotnie stwierdzone podwyższenie poziomu kwasu 5-HIAA w DZM (20,7... 18,9... 49,5 mg/24 h; norma – 4,5-12,1) przy prawidłowym poziomie chromograniny A. W scyntygrafii receptorów somatostatynowych – bez ognisk patologicznego wychwytu. W badaniu CT

jamy brzusznej – poza torbielą w wątrobie bez istotnych odchyłań.

Z uwagi na zgłaszane dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego wykonano badania endoskopowe: kolonoskopia – bez zmian, w gastrokopii – nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka oraz przepuklina rozworu przełykowego. Uwzględniając podwyższony poziom metabolitów serotoniny (kwas 5-HIAA), pomimo braku lokalizacji zmiany podjęto próbę leczenia krótko działającym analogiem somatostatyny, nie uzyskując zadowalającego efektu klinicznego. Biorąc pod uwagę niecharakterystyczny obraz kliniczny i brak poprawy po leczeniu analogiem somatostatyny, uznano, że nadmierna produkcja serotoniny jako przyczyna zgłaszanych dolegliwości jest mało prawdopodobna.

Dodatkowo u pacjentki stwierdzono autoimmunologiczne zapalenie tarczycy w okresie eutyreozy oraz hiperprolaktynemię czynnościową.

Również diagnostyka reumatologiczna nie potwierdziła obecności choroby tkanki łącznej, w tym toczenia rumieniowatego. Zbadano wiele z przeciwciał mogących wskazywać na reumatyczne tło dolegliwości, m.in. czynnik reumatoidalny (RF), przeciwciała cytrulinowe, anty-dsDNA, SS-A/Ro, SS-B/La, Sm, Sm/RNP, Jo-1, Scl-70, histony, rybosomalne białko P.

Pacjentka została skierowana do poradni alergologicznej. Poziom IgE i komplementów dopełniacza C3 i C4 w normie, bez eozynofilii w badaniu krwi. W testach skórnych nie stwierdzono uczulenia na alergeny wziewne i pokarmowe, ale zwróciła uwagę żywa odpowiedź na podanie histaminy. Szukając dalej przyczyny, wykonano oznaczenie histaminy i diaminooksydazy (DAO) w surowicy. Stwierdzono podwyższony poziom histaminy (7 ng/ml [norma 0,3-1,0 ng/ml]) oraz nieoznaczalną aktywność DAO (< 2,0 IU/ml [norma 14-33]).

U pacjentki rozpoznano nietolerancję histaminy spowodowaną brakiem kluczowego w procesie rozkładania tej aminy enzymu – diaminooksydazy. Włączono dietę z ograniczeniem produktów zawierających histaminę, co spowodowało istotne zmniejszenie dolegliwości.

## NIETOLERANCJA HISTAMINY

Histamina to amina biogenna o działaniu plejotropowym. Jest uwalniana z wielu komórek, tj. mastocytów, bazofili, neurony histaminergiczne, ale również komórki enterochromatofilne. Do uwalniania tej aminy może dochodzić w wyniku reakcji na specyficzny alergen (poprzez połączenia z receptorem FcεRI), ale także poprzez stymulację przez różne czynniki nieimmunologiczne, np. niedotlenienie, uraz, niska temperatura czy alkohol. Histamina może wywołać szereg różnorodnych działań poprzez połączenie z czterema typami receptorów (H<sub>1</sub>R, H<sub>2</sub>R, H<sub>3</sub>R, H<sub>4</sub>R) zlokalizowanymi w wielu tkankach.

Działanie histaminy na skórę powoduje zaczerwienienie, pokrzywkę czy świąd; na układ nerwowy: bóle głowy, nudności, wymioty, zaburzenia rytmu dobowego, regulacji temperatury i przyjmowania pokarmów;

na układ krążenia: tachykardię, arytmie, spadek bądź wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Warto podkreślić działanie na śluzówkę nosa powodujące przekrwienie i wysięk, efekt bronchospastyczny na oskrzela, zwiększoną sekrecję kwasu żołądkowego, zaburzenia motoryki jelit (1). W badaniach stwierdzono częstsze współistnienie nietolerancji histaminy z chorobami zapalnymi jelit, takimi jak choroba Leśniowskiego-Crohna czy *colitis ulcerosa* (2). Wreszcie, poprzez wpływ na szpik kostny może zaburzać hematopoezę (1).

Do degradacji histaminy dochodzi poprzez działanie dwóch enzymów: diaminooksydazy (DAO) oraz N-metylotransferaza-histaminy (HNMT). Diaminooksydaza znajduje się w ziarnistościach komórek nabłonkowych i jest wydzielana do krążenia w odpowiedzi na bodziec, np. pokarm bogaty w histaminę czy alkohol. Odpowiada za rozkład zewnątrzkomórkowy histaminy. U ssaków ekspresja DAO jest ograniczona do określonych tkanek, głównie jelita cienkiego, grubego, łożyska czy nerek. HNMT jest natomiast enzymem cytoplazmatycznym działającym wewnątrzkomórkowo i odpowiada m.in. za degradację histaminy w nabłonku oskrzelowym (3-5).

Objawy nietolerancji histaminy wynikają ze zwiększonego stężenia tej aminy, co może wynikać z jej nadmiernej produkcji, głównym jednak powodem jest wrodzony (związany z polimorfizmem genu) bądź nabyty niedobór DAO lub HNMT. Przyczyną nabytego niedoboru DAO mogą być choroby przewodu pokarmowego, działanie supresyjne różnych substancji, m.in. alkoholu i leków. Nabyty niedobór DAO może być odwracalny, np. po włączeniu diety z niską zawartością histaminy bądź odstawieniu leków blokujących ten enzym (1).

Rozpoznanie nietolerancji histaminy opiera się na stwierdzeniu co najmniej dwóch typowych objawów i ich zmniejszeniu po eliminacji histaminy z diety. Warto podkreślić, że nietolerancja histaminy nie jest rodzajem anafilaksji, wystąpienie objawów zależy od ilości dostarczonej histaminy i nie towarzyszy jej wzrost IgE (w opisywanym przypadku stwierdzono ich prawidłowy poziom).

W leczeniu nietolerancji histaminy zalecana jest dieta z ograniczeniem spożycia produktów bogatych w histaminę. Za bogate w histaminę uważa się produkty poddawane procesom fermentacji i dojrzewania, tj. kiszonki, mięsa peklowane i sery pleśniowe. Wyzwalanie histaminy z komórek tucznych powodują również owoce cytrusowe. Alkohol hamuje aktywność DAO (1). Stwierdzono, że objawy nietolerancji histaminy może wywołać spożycie pokarmów zawierających 100 mg histaminy/kg oraz 2 mg histaminy/L napoju alkoholowego, chociaż podane wartości są dyskutowane i przez niektórych autorów uważane za zbyt wysokie (6). Obniżony poziom DAO występuje w takich schorzeniach jak przewlekła niewydolność nerek, marskość wątroby czy wirusowe zapalenia wątroby (1).

W leczeniu można stosować również leki antyhistaminowe. Większość leków z tej grupy nie powoduje

obniżenia DAO, jednak nie jest wskazane stosowanie cymetydyny i dihydralazyny. Opisano natomiast wzrost aktywności DAO podczas stosowania difenhydraminy (7).

## NIETOLERANCJA HISTAMINY A SCHORZENIA ENDOKRYNOLOGICZNE

W opisywanym przypadku dominowały objawy skórne oraz ze strony przewodu pokarmowego. Zaczerwienienie, pieczenie czy okresowo występująca wysypka pęcherzowa i grudkowo-krwotoczna były efektem działania histaminy (poprzez  $H_1R$ ) na naczynia, co powoduje ich rozszerzenie i zwiększenie przepuszczalności. Podobny efekt na naczynia wywiera wydzielana w rakowiaku serotonina.

Histamina powoduje również zwiększenie wydzielania soku żołądkowego ( $H_2R$ ), co w połączeniu z obrzękiem i przekrwieniem śluzówki może powodować nawracające zapalenie żołądka. W przedstawianym przypadku, w gastrokopii opisano nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka. W leczeniu zapalenia żołądka u pacjentów z nietolerancją histaminy niewskazane jest stosowanie leków z grupy  $H_2$ -blokerów, gdyż wywierają działanie supresyjne na aktywność DAO.

Częstym objawem nietolerancji histaminy jest uporczywa biegunka, co, łącznie z objawami skórnymi, może błędnie kierować diagnostykę w kierunku rakowiaka. U opisywanej pacjentki objaw ten jednak nie występował, nie stwierdzono również zmian w kolonoskopii.

Diagnostykę różnicową tych dwóch chorób utrudniało kilkukrotne stwierdzenie podwyższonego poziomu kwasu 5-HIAA w dobowej zbiórce moczu. Trudno jednoznacznie określić wpływ histaminy na wydzielanie serotoniny i jej metabolizm. Podwyższenie poziomu kwasu 5-HIAA opisywano w mastocytozie, co wiąże się prawdopodobnie z równoczesnym uwalnianiem z komórek tucznych histaminy i serotoniny. U szczurów opisano ośrodkowy wpływ histaminy na aktywację neuronów 5-hydroksytrypaminergicznych powodującej wzrost poziomu serotoniny i kwasu 5-HIAA w jądrach półleżącym i nadskrzyżowaniowym mózgu (8). Wykonane doświadczenia na jelitach świni również wykazały zależność pomiędzy działaniem histaminy a wydzielaniem serotoniny. Pobudzenie receptora  $H_3$  powoduje jednak hamowanie wydzielania serotoniny (9, 10). Podwyższenie kwasu 5-HIAA może być związane z oddziaływaniem na inny typ receptora niż  $H_2R$ . Może również wynikać z interakcji pomiędzy enzymami metabolizującymi obie aminy biogenne.

U pacjentki nietolerancja histaminy współistniała z chorobą autoimmunologiczną tarczycy i zespołem suchego oka. W badaniach stwierdzono obecność autoimmunologicznej choroby tarczycy (potwierdzona obecnością przeciwciał przeciwtarczycowych) u ok. 30% osób z przewlekłą pokrzywką (11), chociaż korzystny wpływ leczenia L-tyroksyną na zmiany skórne pozostaje dyskusyjny. Wykazano również wpływ układu histaminergicznego na syntezę hormonów tarczycy (12). Udowodniono również znaczenie histaminy

w patogenezie jednej z postaci bielactwa występującego łącznie ze świądem.

Obserwowana hiperprolaktynemia czynnościowa była efektem ośrodkowego działania histaminy m.in. w obrębie podwzgórza.

## PODSUMOWANIE

Zaczerwienienie i pieczenie w obrębie twarzy jest objawem niespecyficznym, interdyscyplinarnym.

Jedną z przyczyn wymienionych objawów może być nietolerancja histaminy wynikająca z niedoboru DAO. Diagnostyka różnicowa nietolerancji histaminy i rakowiaka może być utrudniona. Wpływ nadmiaru histaminy na wydalanie kwasu 5-HIAA jest nieznanym i wymaga dalszych badań. U osób z nietolerancją histaminy należy uwzględnić badania w kierunku chorób autoimmunizacyjnych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Maintz L, Novak N: Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1185-1196.
2. Schmidt WU, Sattler J, Hesterberg R et al.: Human intestinal diamine oxidase (DAO) activity in Crohn's disease. A new marker for disease assessment? *Agents Actions* 1990; 30: 267-270.
3. Brown DD, Tomchick R, Axelrod J: The distribution and properties of a histamine-methylating enzyme. *J Biol Chem* 1959; 234: 2948-2950.
4. Klocker J, Mätzler SA, Huetz GN et al.: Expression of histamine degrading enzymes in porcine tissues. *Inflamm Res* 2005; 54 (suppl.): S54-57.
5. Kufner MA, Ulrich P, Raithel M, Schwelberger HG: Determination of histamine degradation capacity in extremely small human colon samples. *Inflamm Res* 2001; 50 (suppl.): S96-97.
6. Brink B, Damink C, Joosten HM, Huis in 't Veld JH: Occurrence and formation of biologically active amines in foods. *Int J Food Microbiol* 1990; 11: 73-84.
7. Wantke F, Proud D, Siekierski E, Kagey-Sobotka A: Daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> blockers: a critical approach to routine diamine oxidase assessment. *Inflamm Res* 1998; 47: 396-400.
8. Fleckenstein AE, Lookingland KJ, Moore KE: Histaminergic neurons mediate restraint stress-induced activation of central 5-hydroxytryptaminergic neurons in the rat. *Eur J Pharmacol* 1994; 24: 264(2): 163-167.
9. Schwörer H, Reimann A, Ramadori G, Racké K: Characterization of histamine H<sub>3</sub> receptors inhibiting 5-HT release from porcine enterochromaffin cells: further evidence for H<sub>3</sub> receptor heterogeneity. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1994; 350(4): 375-379.
10. Schwörer H, Katsoulis S, Racké K: Histamine inhibits 5-hydroxytryptamine release from the porcine small intestine: involvement of H<sub>3</sub> receptors. *Gastroenterology* 1992; 102(6): 1906-1912.
11. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML: Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005; 37(4): 143-146.
12. Musilli C, De Siena G, Manni ME et al.: Histamine mediates behavioural and metabolic effects of 3-iodothyroacetic acid, an endogenous end product of thyroid hormone metabolism. *Br J Pharmacol* 2014; 171(14): 3476-3484.
13. Manninger R, Kusche J, Streffer C, Krakamp B: Diamine oxidase activities in the large bowel mucosa of ulcerative colitis patients. *Agents Actions* 1990; 30: 264-266.

otrzymano/received: 15.10.2014  
zaakceptowano/accepted: 07.11.2014