

Zespoły nietolerancji amin biogennych. Część I. Histamina i nietolerancja histaminy

Biogenic amines intolerance syndromes.
Part I. Histamine and histamine intolerance

Krzysztof Łukasz Piwowarek, Jerzy Kruszewski

Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Kruszewski

Streszczenie. Nietolerancja histaminy (HIT), podobnie jak wszystkie tzw. zespoły nietolerancji amin biogennych, nadal jest zagadkowym problemem współczesnej alergologii. Jej patomechanizm polega na zaburzeniu równowagi pomiędzy ilością histaminy przyjmowanej z pokarmem a zdolnością do jej degradacji przez jelitową barierę enzymatyczną. Najczęstszą przyczyną są wrodzone i nabyte niedobory aktywności jelitowej diaminooksydazy (DAO), jednego z enzymów rozkładających histaminę, co powoduje wystąpienie objawów chorobowych po spożyciu produktów o nieszkodliwym dla ogółu populacji stężeniu histaminy. HIT należy odróżnić od zatrucia histaminą, kiedy to osoby o w pełni sprawnej barierze enzymatycznej odczuwają objawy po przyjęciu pokarmu zawierającego skrajnie duże stężenia mediatora. Złożona symptomatologia HIT, będąca klasycznym przykładem pseudoalergii, na którą składają się liczne objawy nieswoiste, często stanowi dla alergologów poważne wyzwanie diagnostyczne. Wydaje się, że jest to zespół rozpoznawany zbyt rzadko i niedoceniany wśród chorób alergologicznych. Leczenie również nie należy do łatwych, ze względu na trudności w ocenie zawartości histaminy w poszczególnych produktach. Poniżej przedstawiono przegląd piśmiennictwa w celu przybliżenia problemu i analizy kontrowersyjnych zagadnień, a także uporządkowanie aktualnego stanu wiedzy na temat HIT oraz pozostałych reakcji pohistaminowych.

Słowa kluczowe: aminy biogenne, diaminooksydaza, nietolerancja histaminy, terapia dietetyczna, zatrucie pokarmowe

Abstract. Histamine intolerance (HIT), like all so-called biogenic amines intolerance syndromes, is still a mysterious problem of modern allergology. Its pathomechanism involves the imbalance between the amount of histamine consumed with food and degradation ability of intestinal enzymatic barrier. The main reasons are congenital and acquired deficiencies of the enteral diaminooxidase (DAO) activity, which is one of the histamine degrading enzymes. This results in appearance of symptoms after intake of aliments consisting histamine concentration harmless for the general population. HIT should be distinguished from histamine intoxication, when people with a fully functional enzymatic barrier experience symptoms after ingestion of food containing extremely high level of the mediator. Complex symptomatology of HIT, which is a classic example of pseudoallergy, consists of numerous non-specific symptoms. It often creates a serious diagnostic challenge for allergists. It seems that this syndrome is underdiagnosed and underestimated amid allergic diseases. Moreover, the treatment is not easy due to difficulties in assessing the content of histamine in individual products. The literature review is presented below to outline the problem and analyze controversial issues, and to recapitulate the current state of knowledge on HIT and other posthistamine reactions.

Key words: biogenic amines, diamine oxidase, diet therapy, food poisoning, histamine intolerance

Nadesłano: 20.03.2017. Przyjęto do druku: 22.05.2017
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2017; 95 (3): 306–316
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

lek. Krzysztof Łukasz Piwowarek
Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel. +48 22 261 817 519, fax +48 22 261 818 544
e-mail: kpiwowarek@wim.mil.pl

Wstęp

Zespoły amin biogennych (ZAB) w rekomendacjach amerykańskiego Narodowego Instytutu Alergii i Chorób Infekcyjnych (National Institute of Allergy and Infectious

Diseases – NIAID) z 2010 roku [1] stanowią jedną z form niepożądanych reakcji popokarmowych (*adverse food reactions*). Również w najnowszym stanowisku Europejskiej Akademii Alergii i Immunologii Klinicznej (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI)

na temat alergii pokarmowej przyjęto podobną klasyfikację, ujmując je w szerszej grupie nietolerancji pokarmowych, nazywanych bardziej precyzyjnie nieimmunologicznymi niepożądanymi reakcjami popokarmowymi [2]. Wspólną cechą ZAB jest brak udziału jakichkolwiek mechanizmów immunologicznych – zarówno humoralnych IgE-zależnych i IgE-niezależnych, jak i komórkowych. Występują natomiast inne, bardzo zróżnicowane mechanizmy, często o mieszanym charakterze.

Aminy, z chemicznego punktu widzenia, to związki organiczne posiadające grupę aminową (pochodną amoniaku) jako grupę funkcyjną. Aminy biogenne (AB) to szczególna grupa amin, które powstają w komórkach roślinnych i zwierzęcych w wyniku procesu dekarboksylacji aminokwasów, odgrywające istotną rolę w ich fizjologii i patologii. Przykładowe produkty dekarboksylacji poszczególnych aminokwasów przedstawiono w tabeli 1. Dla organizmu człowieka istotnym źródłem AB może być żywność o dużej zawartości białka, w której przy obecności szczepów bakterii o dużej aktywności enzymów proteolitycznych podczas fermentacji, przetwarzania i przechowywania dochodzi do powstawania ich w większej ilości [3]. AB mogą być dalej metabolizowane, w wyniku czego powstają związki o bardzo różnorodnym działaniu. Stwierdzono, że wiele gatunków bakterii zdolnych jest do dekarboksylacji aminokwasów: *Bacillus*, *Citrobacter*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Listeria*, *Micrococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Shigella*, *Staphylococcus* oraz pałeczki kwasu mlekowego [4].

Nadmiar AB przyjętych z pożywieniem (lub w postaci czystej, np. fenyletyloamina) może wywoływać objawy zatrucia, a u osób z upośledzeniem mechanizmów ich degradacji objawy mogą ujawniać się nawet po spożyciu pokarmów o niewielkim ich stężeniu. Mówimy wówczas o nietolerancji AB lub ZAB, a chorzy tacy zgłaszają się do alergologów z podejrzeniem alergii pokarmowej. Diagnostyka różnicowa jest w takich przypadkach trudna ze względu na bogatą symptomatologię i stosunkowo niewielkie możliwości w zakresie badań dodatkowych. Podejrzenie ZAB uprawdopodobnia się po wykluczeniu rzeczywistej alergii pokarmowej jako przyczyny dolegliwości. W praktyce najczęściej mamy do czynienia z nietolerancją histaminy (HIT), tyraminy (TIT) i serotoniny (SIT).

Histamina

Histamina, nazywana pierwotnie β -imidazolyloetyloaminą, jest aminą biogenną o wielu własnościach, uczestniczącą w ważnych mechanizmach fizjologicznych. Wykryta nieco wcześniej, została zsyntetyzowana w 1907 roku przez dwóch niemieckich chemików – Windausa i Vogta [5]. Trzy lata później Dale i Laidlaw po serii doświadczeń z udziałem zwierząt opisali całą paletę

Tabela 1. Produkty dekarboksylacji poszczególnych aminokwasów

Table 1. Products of decarboxylation of individual aminoacids

aminokwas	produkt dekarboksylacji
arginina	agmatyna
cysteina	cysteamina
seryna	etanoloamina
histydyna	histamina
lizyna	kadaweryna
tyrozyna	tyramina
treonina	propanoloamina
ornityna	putrescyna
tryptofan	serotonina
tryptofan	tryptamina
tyrozyna	tyramina

oddziaływań fizjologicznych tego neurotransmitera i mediatora, przypisując mu wiodącą rolę w patogenezie anafilaksji [6]. Krótco po tym odkryciu zaproponowano nazwę „histamina” (starogreckie *histos* – tkanka), podkreślając powszechność jej występowania w tkankach zwierzęcych. W kolejnych latach opisano reakcje skóry na podanie histaminy i coraz dokładniej poznawano rolę tego mediatora, co ostatecznie doprowadziło do wprowadzenia leków modulujących jego oddziaływanie. Zaliczyć do nich można między innymi antagonistów receptora H1 dla histaminy (rH1) I i II generacji, antagonistów receptora H2 (rH2) i H3 (rH3), a także część trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i neuroleptyków.

Z chemicznego punktu widzenia histamina ma względnie prostą budowę. W organizmie jej podstawowym źródłem, zwłaszcza w stanach patologii, są komórki tuczne, w których powstaje z egzogenego aminokwasu – histydyny, a enzymem katalizującym syntezę jest dekarboksylaza L-histydynowa (*L-histidine decarboxylase* – HDC), zaś jego kofaktorem – fosforan pirydoksalu, czyli aktywna postać witaminy B₆. Aktualnie znane są cztery receptory dla histaminy – od rH1 do rH4, przez które wywiera ona swe fizjologiczne i patologiczne działanie (tab. 2.) [7].

Degradacja histaminy

Istnieją dwie główne drogi degradacji histaminy (ryc. 1.). Około 80% ustrojowej puli histaminy degradowane jest w procesie metylacji katalizowanym przez N-metylotransferazę histaminową (*histamine-N-methyltransferase* – HNMT) z wytworzeniem N-metylohistaminy [8]. Oznaczanie stężenia wspomnianego metabolitu w moczu stanowi przydatny klinicznie wskaźnik ogólnoustrojowej

Tabela 2. Biologiczne efekty oddziaływania histaminy na receptory [7]
Table 2. Biological effects of histamine – receptor interactions [7]

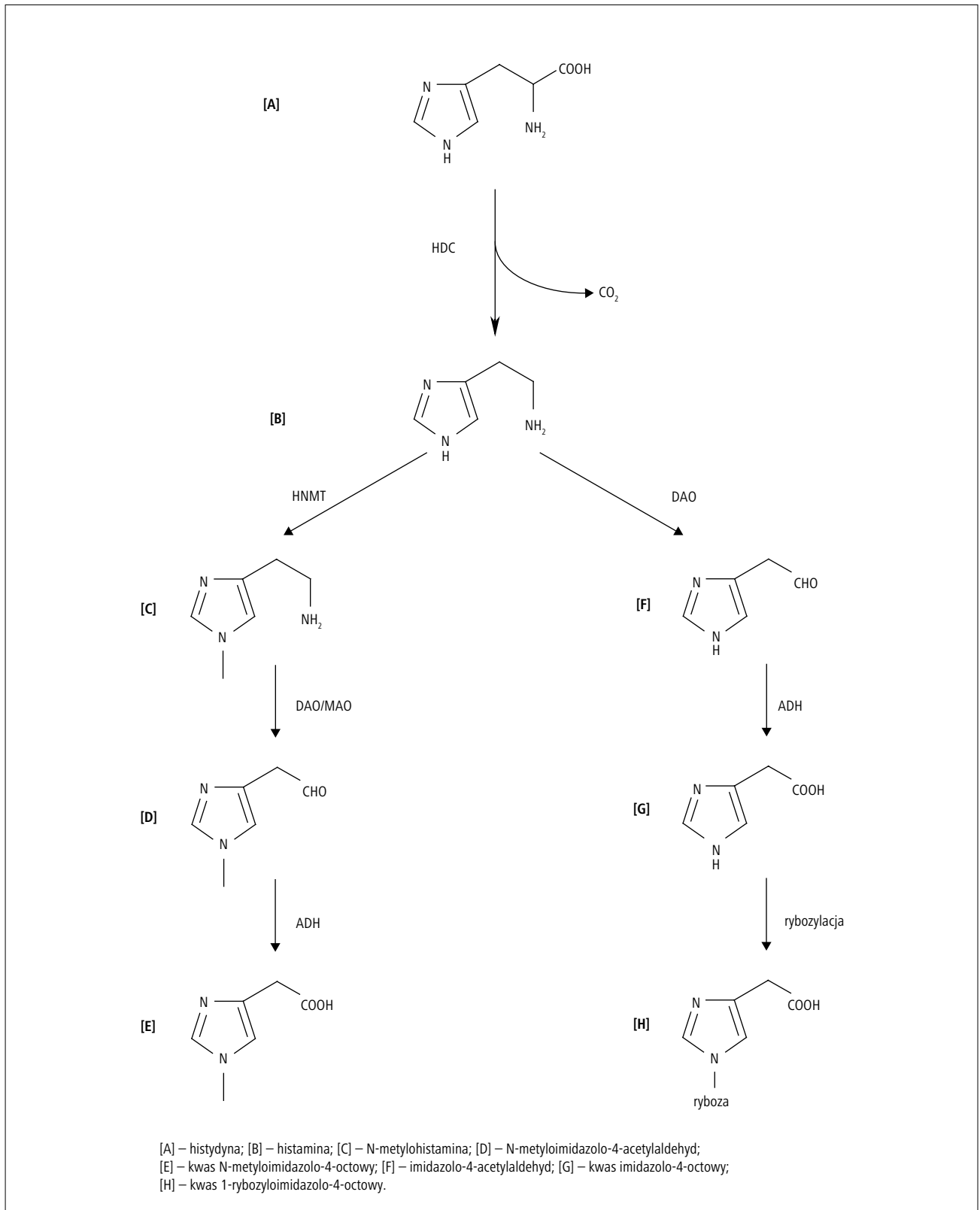
typ, białko G	mediator cytoplazmatyczny	narząd/tkanka	efekt	
H1	Gq	trifosforan inozytolu	naczynia	wzmoczona przepuszczalność wazodylatacja
			mięśnie gładkie	skurcz
			mięsień sercowy	chronotropowy dodatni
			gruczoły	sekrecja śluzu
			eozynofile	pobudzanie chemotaksji hamowanie apoptozy
			OUN	neurotransmisja
			H2	Gs
mięsień sercowy				inotropowy dodatni chronotropowy dodatni
			żołądek	sekrecja żołądkowa
oskrzela				sekrecja śluzu bronchospazm
bazofile				hamowanie zwrotne
granulocyty				hamowanie chemotaksji
OUN				neurotransmisja
H3	Gi	trifosforan inozytolu	mastocyty	hamowanie zwrotne
			OUN	neurotransmisja
H4	Gi	fosfolipaza C	szpik kostny	zmniejszenie wydzielania TNF
			leukocyty	hamowanie syntezy IL-12
			mastocyty	hamowanie syntezy IL-16
			jelito	stymulacja syntezy IL-10

aktywacji komórek tucznych, np. w przebiegu anafilaksji. Drugą ścieżką, obejmującą około 20% histaminy obecnej w organizmie, jest utlenianie przez DAO. Produkt tej reakcji stanowi imidazolo-4-acetylaldehyd, który następnie przy udziale dehydrogenazy aldehydowej (ADH) jest przekształcany w odpowiedni kwas, aby ostatecznie ulec procesowi rybozylacji. Co interesujące, N-metylohistamina może być utleniana zarówno przez DAO, jaki i przez monoaminooksydazę (MAO), do N-metyloimidazolo-4-acetylaldehydu, a następnie przez ADH do odpowiedniego kwasu. Ten ostatni nie może jednak zostać poddany rybozylacji ze względu na zablokowanie grupy imidazolowej przez resztę metylową.

Należy pamiętać o zróżnicowanej lokalizacji omawianych enzymów w organizmie. HNMT odpowiada za inaktywację histaminy w tkance nerwowej, gdzie funkcjonuje ona jako neuroprzekaznik. DAO jest natomiast niezbędna do usuwania mediatora po jego uwolnieniu do przestrzeni pozakomórkowej. Kluczowa jest jej obecność w ścianie jelita, gdzie umożliwia rozkład histaminy

egzogenicznej przyjmowanej z pokarmem [9]. Obficie występuje również w nerkach i łożysku [10]. Co istotne, znane są liczne polimorfizmy wpływające na produkcję oraz aktywność białek powiązanych z metabolizmem histaminy. Dotyczy to HDC, rH1 i rH4, HNMT oraz DAO. Wydaje się, że część tych polimorfizmów ma znaczenie patofizjologiczne. Przykładowo niektóre warianty HNMT skutkujące zmniejszoną aktywnością enzymu są powiązane z występowaniem astmy atopowej i atopowym zapaleniem skóry, zaś upośledzone funkcjonowanie DAO prowadzi do zwiększonego ryzyka wystąpienia nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne [9,11].

Aktywność ostatniego wymienionego enzymu podlega zresztą zmniejszeniu przez bardzo liczne czynniki zarówno endo-, jak i egzogenne. Do tych pierwszych, poza zasygnalizowaną już genetycznie uwarunkowaną redukcją aktywności, należą również deficyty nabyte, związane z licznymi stanami uszkodzenia enterocytów. Wymienić tu można nieżyty infekcyjne jelit, pasożytozy, nie-swoiste zapalne choroby jelit, zaburzenia wchłaniania



Rycina. Metabolizm histaminy (rycina własna autora)

Figure. Histamine metabolism (by the author)

Tabela 3. Inhibitory diaminooksydazy [12,13]
Table 3. Diamine oxidase inhibitors [12,13]

grupa	substancje lecznicze
antyarytmiczne	chinidyna, propafenon, werapamil
antybiotyki	cefuroksym, izoniazyd, doksycyklina, kwas klawulonowy
bronchodylatory	aminofilina, teofilina
mukolityki	acetylocysteina, ambroksol
przeciwwymiotne	metoklopramid, prometazyna
psychiatryczne	amitryptylina, diazepam, inhibitory MAO-A, haloperidol
zwiotczające	alkuronium, pankuronium, D-tubokuraryna
inne	akryflawina, chlorochina, cimetydyna, dihydralazyna, estrogeny, furosemid, metamizol

i flory jelitowej. Aktywność DAO może zostać zredukowana także w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek, wirusowych zapaleń wątroby, zaawansowanej marskości wątroby i przewlekłej pokrzywki. Enzym do swojego funkcjonowania wymaga kofaktorów – witaminy B₆, witaminy C oraz kationów cynku i miedzi, dlatego niedobory tych mikroelementów upośledzają jego aktywność. Z drugiej strony ciąża może prowadzić nawet do 500-krotnego zwiększenia stężenia DAO ze względu na jej tożyskową produkcję [12].

Ważne wydają się również czynniki egzogenne, ponieważ niektóre powszechnie stosowane leki są inhibitorami DAO (tab. 3.) [13,14]. Największe znaczenie kliniczne mają w tym przypadku izoniazyd i inne leki hamujące aktywność MAO. Podobne działanie wykazuje również alkohol etylowy. Co interesujące, kontrowersyjny jest wpływ samej histaminy na produkcję enzymu. Zastosowanie diety bezhistaminowej w jednym z badań w statystycznie istotny sposób zwiększyło aktywność osoczną DAO [15], natomiast w innym doniesieniu dieta ubogohistaminowa nie miała na nią wpływu [16].

Patomechanizm i symptomatologia nietolerancji histaminy

Wydaje się, że w przypadku histaminy największe znaczenie ma bezpośrednie toksyczne działanie zawartego w pokarmie mediatora na rH1 i rH3 – zarówno w ścianie jelita, jak i w pozostałych tkankach. Określenie „reakcje pohistaminowe” obejmuje szerokie spektrum reakcji o różnym nasileniu, o czym z jednej strony decyduje dawka histaminy w spożytym pokarmie, z drugiej zaś sprawność mechanizmu jej degradacji w organizmie. Ich końcowy efekt kliniczny zależy również od wielu dodatkowych czynników wpływających na podaż i degradację histaminy.

Do groźnych reakcji pohistaminowych zalicza się zatrucie histaminą (*histamine intoxication*). Według

Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) spożycie większych ilości pokarmu zawierającego histaminę w stężeniu >500 mg/kg może wywołać u zdrowych osób objawy zatrucia histaminą (*histamine intoxication*). Spożyta w takiej sytuacji dawka histaminy może przekroczyć ilościowe możliwości jej rozkładu przez jelitową DAO. Nadmiar histaminy wchłania się do krwioobiegu, a konsekwencją jest wystąpienie objawów zatrucia histaminą zależnych od jej ilości zawartej w spożytym pokarmie (nudności, wymioty, świąd, bąble skórne, bóle brzucha, biegunki itp.).

O HIT (*histamine intolerance* – HIT) mówimy, gdy do reakcji pohistaminowej dochodzi po spożyciu pokarmów zawierających histaminę w ilości nieszkodliwej dla zdrowych osób. Jest to najczęściej wynikiem niekorzystnego polimorfizmu genów warunkujących aktywność jelitowej DAO, w efekcie czego aktywność tego enzymu jest znacznie zmniejszona. Szacuje się, że może dotyczyć to 1% populacji [14].

Klinika

Dolegliwości wywoływane przez egzogenną histaminę są w znacznym stopniu takie same jak w przypadku jej nadmiernego endogennego uwalniania. Obserwuje się więc pełen zakres objawów pseudoalergicznym, od reakcji miejscowych do anafilaksji. Odczyny pojawiają się zwykle 10–30 minut po spożyciu bogatego w histaminę pokarmu i mają tendencję do samoograniczenia się, z ustępowaniem w ciągu 6–8 godzin. Do najczęstszych zalicza się gwałtowne zaczerwienienie skóry twarzy (tzw. *flushing*), ból głowy, ból brzucha, biegunkę i kołatanie serca. Rzadziej pojawiają się: uogólniony *flushing*, nudności, wymioty, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy, suchość w jamie ustnej, świsty oddechowe, duszność, kaszel, świąd, hipotensja i omdlenie. Niektórzy pacjenci odczuwają posmak pieprzu, metaliczny albo gorzki. Do kazuistyki należą przypadki wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego, zawału serca, obrzęku płuc, arytmii nadkomorowych, ostrego niedowidzenia i izolowanej

hipotensji. Objawy te mogą zagrażać życiu, opisano co najmniej jeden zgon [14,17-20].

Większość opisywanych objawów pseudoalergicznym wynika z miejscowej bądź ogólnoustrojowej aktywacji rH1. Tym niemniej w przypadku objawów ośrodkowych, takich jak bóle głowy, nudności i wymioty, podkreśla się rolę rH3 i związanych z nimi zaburzeń neuroprzebiegu [17].

Zdecydowanie bardziej kontrowersyjne jest zagadnienie występowania przewlekłej HIT. Niektórzy podejrzewają taką sytuację w przypadku pogarszania się przebiegu chorób alergicznych, przede wszystkim pokrzywki spontanicznej. Część autorów sugeruje również możliwość udziału histaminy w zespole przewlekłego zmęczenia, silnych bólach menstruacyjnych, bezsenności, depresji, zaburzeniach lękowych i panicznych [14].

Reakcje pohistaminowe po spożyciu ryb z rodziny makrełowatych

Reakcje wywołane histaminą zawartą w rybach morskich opisano po raz pierwszy w 1799 roku w Wielkiej Brytanii. Na kolejne doniesienia przyszło jednak czekać aż do lat 50. XX wieku, kiedy to temat ten ze względu na zwiększenie liczby zachorowań poruszono w literaturze japońskiej. W USA pierwsze przypadki opisano w 1968 roku [17]. Zauważono, że reakcje takie często występują po spożyciu mięsa ryb z rodziny makrełowatych (*Scombridae*) i makreloszowatych (*Scomberesocidae*), dlatego też zespół po spożyciu tych ryb określa się często mianem scombrotoksizmu.

Wiarygodne dane epidemiologiczne dotyczące występowania takich reakcji pochodzą z państw o dużym spożyciu ryb, przede wszystkim USA i Japonii. Zgodnie z raportami spływającymi do amerykańskiego Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), w latach 1998–2015 odnotowano 389 ognisk epidemicznych i 1459 przypadków zatrucia scombrotoksyną; 48 osób hospitalizowano (3,3%). Największą liczbę ognisk stwierdzono w stanach typowo nadmorskich – na Hawajach, w Nowym Jorku, na Florydzie i w Kalifornii. Sumarycznie omawiana intoksykacja stanowiła około 0,39% przypadków wszystkich zaprotowanych zatruc, ale już około 2% rozpoznanych ognisk epidemicznych. Nie odnotowano natomiast żadnego zgonu z tego powodu na terytorium USA. Wyraźne jest zmniejszenie liczby zachorowań w ostatnim dwudziestolecu – od 180 przypadków w 1998 roku do 23 w 2015 roku. Zauważalna jest również dynamika sezonowa, ze szczytem w okresie wiosenno-letnim i ze zmniejszeniem w zimie [21]. Dane japońskie wskazują natomiast na większą zachorowalność niż amerykańskie – na poziomie 150 przypadków rocznie. Również w Japonii w 1973

Tabela 4. Rodzaje bakterii wytwarzające dekarboksylazę histydyny [18,22]
Table 4. Bacterial species synthesizing histidine decarboxylase [18,22]

<i>Acinetobacter</i>
<i>Citrobacter</i>
<i>Clostridium</i>
<i>Enterobacter</i>
<i>Escherichia</i>
<i>Photobacterium</i>
<i>Proteus</i>
<i>Pseudomonas</i>
<i>Serratia</i>
<i>Vibrio</i>

roku odnotowano największe ognisko epidemiczne, liczące 2656 zachorowań [17].

Po spożyciu ryb makrełowatych można obserwować zarówno zespół odpowiadający zatruciu histaminą, jak i HIT.

Z właściwościami toksycznymi kojarzone jest przede wszystkim bogate w histaminę ciemne mięso wspomnianych ryb z rodziny makrełowatych. Z powszechnie znanych gatunków wymienić tu można tuńczyka i makrełę, natomiast z mniej rozpoznawalnych także bonito. Chorobę wywoływać może również mięso ryb z innych rodzin, takich jak *Clupeidae*, *Engraulidae*, *Coriphaenidae* i *Pomatomidae* [22]. Typowo wymienia się w tym przypadku sardynkę, koryfenę, lufara i łososia. Zauważalny jest jednak wyróżniający się potencjał toksyczny niektórych gatunków. Według danych amerykańskich za 80% opisywanych przypadków odpowiada spożycie tuńczyka i rzadko jak na razie spożywanej w Polsce koryfeny, która określana jest w literaturze anglosaskiej jako *mahi mahi* [17].

Nie w każdym przypadku mięso ryby, nawet z wymienionych powyżej dwóch gatunków, może wywołać objawy. Ich wystąpienie jest wypadkową zawartości histaminy w spożytym pokarmie i osobniczej wrażliwości spożywającego na jej działanie. Histamina w przechowywanym mięsie powstaje w wyniku działania dekarboksylazy histydyny wytwarzanej przez różne bakterie (tab. 4.) [17, 23]. Jak w przypadku każdego enzymu, efektywność jej katalizy zależy od warunków środowiskowych – wilgotności, pH, stężenia elektrolitów, a przede wszystkim od temperatury. Przechowywanie ryb w chłodni poniżej 0°C zapobiega powstawaniu histaminy, ale już po 2–3 godzinach w temperaturze 20°C może ona ulec nagromadzeniu w ilości wystarczającej do wywołania objawów, tym bardziej, że do katalizy nie jest konieczna obecność żywych bakterii, a jedynie uprzednio wytworzonego

przez nie enzymu [24]. Co więcej, po wytworzeniu histamina wykazuje znaczącą odporność na warunki fizykochemiczne, w związku z czym obróbka termiczna, zamrażanie i konserwowanie często nie są w stanie doprowadzić do usunięcia jej z pokarmu.

Stężenie histaminy we w pełni świeżym mięsie ryb wynosi zwykle $<0,1$ mg/kg. Za toksyczne uznaje się stężenie >500 mg/kg, przy czym maksymalne dopuszczalne stężenie według norm europejskich wynosi 200 mg/kg dla ryb świeżych i 400 mg/kg dla ryb konserwowanych solanką [25]. Zgodnie z wynikami metaanalizy Colombo i wsp. przeciętne stężenie histaminy w próbkach wywołujących zatrucie wynosiło 1107 mg/kg z 95% przedziałem ufności rzędu 423–2901 mg/kg [22]. We wspomnianym doniesieniu nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy wystąpieniem objawów a płcią, równoległym spożyciem alkoholu, innych specyficznych pokarmów i leków. Jako czynniki ryzyka wskazuje się jednak przyjmowanie izoniazydu, inhibitorów MAO, wrodzoną zmniejszoną aktywność DAO, a także towarzyszące ciężkie stany chorobowe, takie jak źle kontrolowana astma oskrzelowa czy niestabilna choroba serca.

Wiadomo, że niekiedy objawy scombrotoksizmu występują przy relatywnie małych stężeniach histaminy w podejrzanym mięsie. Część autorów sugeruje, że nawet stężenie 50–200 mg/kg może w niektórych przypadkach wywoływać objawy. Na pewno może to być wynikiem małej aktywności DAO, ale zwraca się też uwagę na możliwy współudział w patogenezie związków blokujących degradację mediatora, takich jak putrescyna i kadaweryna, albo wywołujących niespecyficzną degranulację mastocytów, takich jak kwas urokainowy [17,22,26,27].

Zatrucie innymi pokarmami

Dane na temat zatruc histaminą zawartą w pokarmach innych niż ryby są zdecydowanie bardziej skąpe. Od dawna postuluje się szkodliwe działanie histaminy zawartej w pewnych gatunkach sera i czerwonym winie (tab. 5.) [28]. Pogląd ten ma silne oparcie w badaniach eksperymentalnych zarówno na ludziach, jak i na zwierzętach. Świnie, u których farmakologicznie zablokowano aktywność DAO, po karmieniu winem i serem wykazywały objawy anafilaksji z ponad 20% śmiertelnością. Co więcej, premedykacja lekami przeciwhistaminowymi (LP) zapobiegała u nich wystąpieniu choroby [29,30]. Z kolei w badaniu z udziałem pacjentów z przewlekłą pokrzywką prowokacja dodwunastnicza z użyciem już 120 mg histaminy powodowała pojawienie się biegunki, pokrzywki, bólu głowy, tachykardii i hipotensji [31].

Mimo tych przesłanek doświadczalnych zaskakuje mała liczba dobrze udokumentowanych zatruc. Na 103 opracowane ogniska epidemiczne zatrucia histaminą

Tabela 5. Zawartość histaminy w wybranych pokarmach [27]
Table 5. Histamine concentration in different food products [27]

pokarm	zawartość histaminy	
sery	harceński	390 mg/kg
	gouda	29,5–180 mg/kg
	roquefort	158 mg/kg
	camembert	35–55 mg/kg
	cheddar	34 mg/kg
	tylżycki	50–60 mg/kg
alkohole	czerwone wino	0,6–3,8 mg/l
	białe wino	0,003–0,120 mg/l
	wino musujące	0,015–0,670 mg/l
	piwo	0,021–0,305 mg/l
inne	szynka westfalska	38–159 mg/kg
	szpinak	38 mg/kg
	ketchup	22 mg/kg

włączone do ubiegłorocznej metaanalizy przez Colombo i wsp. tylko dwa dotyczyły sera, zaś wszystkie pozostałe odnosiły się do ryb. Pierwsze z tych doniesień, pochodzące z 1967 roku, dotyczyło pojedynczego chorego płci męskiej, mieszkańca Rotterdamu, który zatrut się starym serem z gatunku gouda. Stężenie histaminy w próbce wynosiło 850 mg/kg [32]. Druga publikacja – z 1982 roku – dotyczyła zbiorowego zatrucia 6 osób serem szwajcarskim serwowanym w kantine lotniskowca amerykańskiej marynarki wojennej. W tym przypadku stężenie wyniosło aż 1870 mg/kg [22]. Wymienione opisy w przekonujący sposób wskazują na możliwość wystąpienia zatrucia histaminą zawartą w serze. Biorąc jednak pod uwagę to, że ani jedno tego typu zatrucie nie zostało udokumentowane w bazie CDC, należy uznać problem za niewielki [21].

W przypadku wina sugerowano udział zawartej w nim histaminy w patogenezie bólów głowy i objawów bronchospastycznych [33,34]. Jednak również i tu brakuje wiarygodnych dowodów potwierdzających taką hipotezę, dostępne są natomiast dane eksperymentalne wskazujące na brak korelacji pomiędzy zawartością histaminy w winie a jej nietolerancją. Co więcej, to właśnie wino ubogie w histaminę powodowało krótkotrwałe istotne zwiększenie jej stężenia we krwi po 10 minutach od spożycia, co może wskazywać na większą rolę zawartych w winie związków nieswoiście degranulujących mastocyty niż samej histaminy [35].

Nietolerancja histaminy w patogenezie innych jednostek chorobowych

Wielokrotnie sugerowano związek pomiędzy histaminą spożywaną w pokarmach a występowaniem zaostrzeń chorób alergicznych. Ostatnie lata przyniosły kilka nowych odkryć w tym zakresie, krytycznie weryfikujących utarte poglądy.

Szczególnie interesujące są ubiegłoroczne doniesienia na temat przewlekłej pokrzywki spontanicznej (*chronic spontaneous urticaria* – CSU), ze względu na ciągłe nie w pełni wyjaśnioną etiopatogenezę tej jednostki chorobowej. Autorzy z ośrodka berlińskiego przeprowadzili badanie z udziałem 157 chorych na umiarkowaną i ciężką postać przewlekłej pokrzywki spontanicznej, tj. ze wskaźnikiem UAS7 (*urticaria activity score*) na poziomie co najmniej 10 punktów. Aż 34% z nich miało dodatni wywiad w kierunku HIT, ale grupa ta nie wyróżniała się istotnie pod względem ciężkości objawów. Wszyscy pacjenci w okresie wstępnym poddawani byli diagnostycznej diecie bezhistaminowej i ubogiej w inne pseudoalergeny, opierającej się na ryżu, ziemniakach, chlebie, maśle, oleju, soli, kawie i herbacie. U 46% uczestników uzyskano dzięki temu dobrą odpowiedź na dietę wyrażającą się redukcją UAS7 o co najmniej 7 punktów, przeciętnie zaś o 59% ($p < 0,0001$). Wbrew oczekiwaniom, chorzy z objawami NH w wywiadzie nie reagowali istotnie lepiej na leczenie dietetyczne niż reszta. Następnie przeprowadzono podwójnie zaślepioną, kontrolowaną placebo doustną próbę prowokacyjną z 75 mg histaminy. Była ona ogólnie dodatnia u 38% chorych, lecz jedynie u 17% dotyczyło to reakcji pokrzywkowej. Co ciekawe, również w tym przypadku nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy dodatnim wywiadem w kierunku NH a pozytywnym wynikiem próby prowokacyjnej z histaminą. Zresztą jedynie 2 ze 157 uczestników prezentowało pełny ciąg przyczynowo-skutkowy: objawy NH w przeszłości, dobra odpowiedź na dietę bezhistaminową oraz dodatni wynik próby prowokacyjnej. Wydaje się zatem, że HIT może być wiarygodną przyczyną jedynie nielicznych przypadków przewlekłej pokrzywki spontanicznej, sam zaś dodatni wywiad w jej kierunku nie jest czynnikiem predykcyjnym dobrej odpowiedzi na dietę bezhistaminową [36].

W innych badaniach porównano stężenia histaminy oraz N-telemetylohistaminy w moczu u pacjentów z udokumentowaną alergią pokarmową i u osób zdrowych. Okazało się, że w czasie stosowania zwykłej diety wymienione stężenia są istotnie większe u chorych na alergię, natomiast po wdrożeniu diety bezhistaminowej ulegają zmniejszeniu do stężeń rejestrowanych w zdrowej grupie kontrolnej. Może to być wynikiem występowania zaburzeń bariery enzymatycznej w przebiegu alergii pokarmowej. Zdaniem autorów stężenia histaminy i N-telemetylohistaminy w moczu mogą stanowić dobry

marker różnicujący alergię od innych chorób gastroenterologicznych [37].

W przypadku innych chorób alergicznych dowody na współistnienie HIT ograniczają się przede wszystkim do opisów serii przypadków. Przykładowo donoszono o występowaniu nawracających idiopatycznych reakcji anafilaktycznych u chorych ze skrajnie zmniejszoną aktywnością DAO. Włączenie diety bezhistaminowej oraz LP II generacji powodowało ustąpienie napadów, w niektórych przypadkach całkowite [21]. Opisywano również remisję objawów atopowego zapalenia skóry po zastosowaniu diety bezhistaminowej [38].

Diagnostyka i różnicowanie

Ustalenie prawidłowego rozpoznania HIT nie jest łatwe. Jak w przypadku wszystkich zespołów chorobowych w alergologii, kluczowe jest poprawne i skrupulatne zebranie wywiadu oraz umiejętne zinterpretowanie różnych subiektywnych, często mało charakterystycznych objawów. Należy zwrócić uwagę na obraz kliniczny dolegliwości, typowy dla ostrego zatrucia odstęp czasowy rzędu 20–60 minut pomiędzy przyjęciem pokarmu i wystąpieniem objawów, potencjalną zawartość histaminy w spożytych produktach, równoległe spożywanie alkohole, stosowane przewlekle i doraźnie leki mogące upośledzać aktywność DAO, samoograniczający charakter ostrych dolegliwości i ich ustępowanie w ciągu 6–8 godzin, a także na ich poprawę po zażyciu LP. Ze względu na często obserwowany w HIT niejasny związek pomiędzy objawami a przyjmowanymi pokarmami zaleca się prowadzenie przez pacjenta dziennika dietetycznego z uwzględnieniem spożywanych produktów i pojawiających się po nich dolegliwości. Z kolei w przypadku zatrucia histaminą szczególnie istotna jest przeszłość alergologiczna chorego oraz wywiad epidemiologiczny. Z jednej strony ujemny wywiad w kierunku alergii pokarmowej, a z drugiej jednocześnie ostre zachorowania u osób z otoczenia pozwalają wstępnie wykluczyć alergię IgE-zależną i skierować tok diagnostyczny w kierunku zatrucia [12,17].

W badaniu przedmiotowym, o ile nie jest wykonywane w okresie ostrych objawów, nie stwierdza się istotnych nieprawidłowości. Potencjalnie stwierdzić można jednak odchylenia typowe dla stanów zwiększających ryzyko zatrucia histaminą, np. marskość wątroby.

Badania dodatkowe mają przede wszystkim na celu wykluczenie chorób mogących prezentować podobną symptomatologię. Optymalne dla weryfikacji przyczynowo-skutkowej byłoby określenie stężenia histaminy w pokarmie wywołującym objawy, jest to jednak badanie trudno dostępne. W miarę możliwości warto oznaczyć w podejrzeniu ostrego zatrucia stężenie N-metylohistaminy i prostaglandyny D_2 (PGD_2) w moczu oraz

aktywność tryptazy w osoczu. W przypadku HIT tylko pierwszy z wymienionych parametrów będzie zwiększony, ponieważ nie doszło do ogólnoustrojowej degranulacji komórek tucznych. Umożliwia to różnicowanie z reakcją anafilaktyczną oraz mastocytozą. Inne wskaźniki, takie jak stężenie chromograniny we krwi oraz kwasu 5-hydroksyindolooctowego i metanefryn w moczu, pozwalają na rozpoznanie odpowiednio zespołu rakowiaka i *pheochromocytoma* [17].

Punktowe testy skórne, w tym z materiałem natywnym (*prick-to-prick*), oraz pomiar stężenia swoistych przeciwciał klasy IgE stanowią ważny element różnicowania zatrucia histaminą z alergią pokarmową. Wynika to z faktu, że nawet w przypadku osób dorosłych pierwszorazowe wystąpienie alergii, np. na mięso ryb, choć rzadkie, jest możliwe. Podejrzewa się w tych przypadkach możliwość uprzedniego uczulenia drogą wziewną [39].

W przypadku typowych przewlekłych objawów HIT wskazana jest diagnostyka w kierunku chorób gastroenterologicznych, zwłaszcza celiakii i nietolerancji laktozy [26]. Pożądane byłoby wykonanie podwójnie zaślepionej, doustnej próby prowokacji histaminą z następczą oceną jej stężenia w surowicy, a także oznaczenia aktywności DAO w śluzówce jelita. Rozważyć można także testy genetyczne w kierunku polimorfizmów genu *DAO*. Wszystkie te badania są jednak dostępne głównie w ramach badań naukowych [12].

Poszukuje się zatem łatwiej dostępnych testów diagnostycznych. W tym kontekście interesujące okazały się badania kinetyki zmian rozmiaru bąbla w punktowym teście skórnym z 1% roztworem wodnym chlorowodoru histaminy. Porównano krzywe ROC (*receiver operating characteristic*) 75 zdrowych osób z pochodzącymi od 81 osób z HIT. Choć nie stwierdzono istotnej różnicy średnic maksymalnych rozmiarów bąbla, to wykazano, że obie grupy znacznie różnią się pod względem wielkości bąbla ocenianego po upływie 50 minut od wykonania testu. W tym czasie aż u 64 osób w grupie z NH stwierdzano bąbel o średnicy co najmniej 3 mm, natomiast w grupie kontrolnej tylko u 14 ($p < 0,0001$). Wyliczono parametry diagnozowania dla tego badania, nazywanego przez autorów Histamine 50-Skin-Prick Test: czułość 79%, swoistość 81,3%, dodatnia wartość predykcyjna 82,1%, ujemna wartość predykcyjna 78,2% [10]. Test ten może się stać cennym uzupełnieniem doustnej podwójnie zaślepionej próby prowokacyjnej z histaminą, która ocenia ona przede wszystkim aktywność DAO, dlatego nie może być traktowana jako złoty standard diagnostyczny i według niektórych autorów aż w 50% przypadków pozostaje zawodna [8,40]. Obserwacja bąbla po histaminowego przez 50 minut jest natomiast możliwa do wykonania w każdej poradni alergologicznej. Dodatkowo ocenia się również inną komponentę degradacji

histaminy w organizmie, tj. dominujący w skórze enzym HNMT.

Leczenie i profilaktyka farmakologiczna

Brakuje randomizowanych, zaślepionych badań na temat sposobu postępowania w zatruciu histaminą. Wobec tego racjonalna wydaje się ekstrapolacja doświadczeń z leczenia stanów ogólnoustrojowego uwalniania histaminy, takich jak anafilaksja, a także posłużenie się danymi z opisów przypadków i przeglądów piśmiennictwa.

W przypadkach o lekkim i umiarkowanym przebiegu proponuje się podanie antagonistów rH1, takich jak cetyryzyna, difenhydramina i chlorfeniramina. Można dołączyć również antagonistę rH2, a w przypadku nudności prometazynę. Ważne jest prowadzenie odpowiedniej płynoterapii. W ciężkiej postaci zatrucia należy niezwłocznie podać adrenalinę domięśniowo, natomiast w dalszej kolejności płyny lub – w przypadku braku efektu – dopaminę. Zalecane jest również podanie glikokortykosteroidu, np. metyloprednizolonu [17].

Ubogie są dane na temat farmakologicznego zapobiegania objawom zatrucia histaminą. Nie ma badań z profilaktycznym zastosowaniem antagonistów rH1 i rH2 przed spożyciem bogatohistaminowych posiłków. W pewnych przypadkach zasadne wydaje się jednak rozważenie takiego postępowania, np. u chorych przewlekle przyjmujących izoniazyd lub inhibitory MAO [17].

Także w HIT sugeruje się wdrożenie antagonistów rH1 i rH2. W przypadku nasilonych objawów, występujących codziennie, dawki LP niezbędne do kontroli choroby mogą być dwukrotnie większe niż standardowe. W starszym piśmiennictwie zalecano także kromony oraz suplementację witaminy C, witaminy B₆, cynku i miedzi, co obecnie wydaje się mało uzasadnione. U chorych z HIT należy ostrożnie podawać leki, o których wiadomo, że mają potencjał do degranulacji komórek tucznych. W razie bezwzględnej konieczności ich zastosowania, np. w przypadku leków zwiotczających i kontrastu radiologicznego, powinno się rozważyć premedykację z użyciem LP i glikokortykosteroidu.

Bardzo skutecznym podejściem do przewlekłego leczenia HIT może być suplementacja DAO [12]. Obiecujące jest ubiegłoroczne doniesienie badaczy włoskich na temat zastosowania preparatu Daosine, zawierającego enzym uzyskiwany z nerek świńskich. Do badania zakwalifikowano 14 pacjentów z uprzednią pozytywną reakcją na ograniczenie histaminy w diecie. Dziesięciu z nich wykazywało osoczowy niedobór aktywności DAO, określanej jako poziom < 10 U/ml. Następnie uczestnikom podawano doustnie Daosine – 1 kapsułkę 2 razy dziennie, 15 minut przed posiłkiem, przez minimum 14 dni. W efekcie trzynastu pacjentów odczuło poprawę w zakresie co najmniej jednego objawu związanego z HIT [26].

Tabela 6. Produkty dozwolone w diecie ubogohistaminowej [15]
Table 6. Products allowed in low histamine diet [15]

grupa	produkty	zastrzeżenia
nabiał	mleko, śmietana, masło, margaryna, ser, twaróg, jajka	
mięso	szynka gotowana, wołowina, cielęcina, wieprzowina, jagnięcina, mięso drobiowe	bez produktów długo dojrzewających
ryby	flądra, dorsz, pstrąg, morszczuk, okoń	świeże lub zamrożone krótko po połowie
owoce	wszystkie, wyłączać truskawki, maliny, cytrusy, banany, kiwi, śliwki, papaję	
warzywa	wszystkie, wyłączać pomidory, szpinak, awokado, bakłażan	
produkty zbożowe	chleb, ciastka, makarony, płatki zbożowe, ryż, kukurydza, proso, gryka	
desery	pudding ryżowy, kompoty, sorbety, lody, jogurty, twarożki, krew waniliowy	dozwolone tylko wersje owocowe
słodycze i inne	miód, domowe dżemy owocowe, owocowe dropsy i owocowe gumy do żucia, popkorn	
napoje	woda, woda sodowa, domowe soki owocowe i warzywne	

Niezbędne są dalsze badania, w tym z zaślepieniem i randomizacją. Przedstawione wyniki są jednak o tyle istotne, że wspomniany preparat jest stosunkowo tani. Ponadto, choć nie występuje on w polskim obrocie aptecznym, od kwietnia bieżącego roku dostępny jest w naszym kraju jego odpowiednik, będący supelementem diety – HISTAsolv.

Profilaktyka nefarmakologiczna i postępowanie dietetyczne

Profilaktyka pierwotna HIT dotyczy przede wszystkim utrzymywania wysoce sprawnego łańcucha chłodniczego w produkcji żywności oraz nadzoru sanitarnego. Choć aktualne regulacje unijne mówią o dopuszczalnym poziomie histaminy w mięsie ryb, to nie są one możliwe do zastosowania w przypadku ryb z połowu amatorskiego.

Zdecydowanie większą ilością danych dysponujemy natomiast w kwestii postępowania dietetycznego, choć często pozostają one ze sobą sprzeczne. Dotyczy to nawet oceny zawartości histaminy w poszczególnych pokarmach. W jednym z przeglądów systematycznych, opracowanym przez badaczy hiszpańskich, wykazano

ogromne rozbieżności w klasyfikowaniu produktów w różnych publikacjach. Na przykład równolegle jako bogato-, średnio- i ubogohistaminowe oceniano: truskawki, gotowaną szynkę, błękitny ser pleśniowy, jogurty i zieloną herbatę. Nawet oznaczenia laboratoriów analitycznych różniły się diametralnie, jak np. w przypadku szpinaku, ketchupu, sera cheddar i szwajcarskiego. Wskazuje to na, z jednej strony, problemy metodologiczne, a z drugiej na zróżnicowanie stężenia histaminy w różnych próbkach tego samego pokarmu. Nie ułatwia to poradnictwa dietetycznego, tym bardziej że na etykietach produktów spożywczych zawartość histaminy nie jest uwzględniana [41].

Sam mechanizm działania diety również pozostaje kontrowersyjny. Badania dotyczyły przede wszystkim chorób alergicznych z podejrzaną komponentą HIT. Jak sygnalizowano, zgodnie z badaniami Siebenhara i wsp. dieta bezhistaminowa i uboga w pseudoalergeny prowadzi do istotnego zmniejszenia aktywności przewlekłej pokrzywki spontanicznej. Autorzy sugerują jednak, że to nie brak histaminy jest tutaj decydującym czynnikiem. Z kolei w innym badaniu z ubiegłego roku zastosowanie mniej restrykcyjnej diety ubogohistaminowej (tab. 6.) przez 3 tygodnie spowodowało zmniejszenie wskaźnika UAS4 z przeciętnie 9,05 do 4,23 ($p = 0,004$). Poprawa dotyczyła 42 z 56 uczestników. Co ciekawe, u tych pacjentów zaobserwowano również zmniejszenie osoczowej aktywności DAO, co autorzy tłumaczą wcześniej występującym zjawiskiem *up-regulation*. W badaniu odnotowano również istotną poprawę jakości życia po zastosowaniu diety, co stanowiło zaskoczenie dla autorów ze względu na jej teoretycznie niekorzystny wpływ w tym aspekcie. W związku z tym wydaje się, że dieta ubogohistaminowa stanowi efektywne, proste w użyciu oraz tanie narzędzie terapeutyczne w przypadku przewlekłej pokrzywki spontanicznej. Jej zastosowanie przez 3–4 tygodnie może skutkować wygaszeniem procesu chorobowego [14]. W przypadku innych chorób alergicznych brakuje mocnych dowodów odnośnie do korzystnych efektów diety ubogohistaminowej. Mimo to analiza dotychczasowych doniesień wskazuje, że uzasadnione jest zalecanie ograniczenia spożycia histaminy we wszystkich przypadkach jej nietolerancji, wrodzonych niedoborów DAO oraz rozrostów mastocytarnych [41].

Piśmiennictwo

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks WA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel report. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 64 (1): 175–192
2. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAAI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*, 2014; 69 (8): 1008–1025

3. Cieślak I, Migdał W. Aminy biogenne w żywności. *Bromat Chem Toksykol*, 2011; 45 (4): 1087–1096
4. Karovičová J, Kohajdová Z. Biogenic amines in food. *Chem Pap*, 2005; 59: 70–79
5. Windaus A, Vogt W. Synthese des Imidazolyl-äthylamins. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1907; 40: 3691–3695
6. Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-aminazolyethylamine. *J Physiol*, 1910; 41: 318–44
7. Górski P. Histamina – mediator najdłużej znany, do dziś niepoznany. *Alergia*, 2007; 34: 33–35
8. Jones BL, Kearns GL. Histamine: new thoughts about a familiar mediator. *Clin Pharmacol Ther*, 2011; 89 (2): 189–197
9. Agúndez JAG, Ayuso P, Cornejo-García JA, et al. The diamine oxidase gene is associated with hypersensitivity response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *PLoS One*, 2012; 7 (11): e47571
10. Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50-skin-prick test: a tool to diagnose histamine intolerance. *ISRN Allergy*, 2011; 2011: 353045
11. Jones BLJ, Sherwin CMT, Liu X. Genetic variation in the histamine production, response, and degradation pathway is associated with histamine pharmacodynamic response in children with asthma. *Front Pharmacol*, 2016; 7: 524
12. Morel F, Surla A, Vignais PV. Purification of human placenta diamine oxidase. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992; 187 (1): 178–186
13. Sattler J, Hesterberg R, Lorenz W, et al. Inhibition of human and canine diamine oxidase by drugs used in an intensive care unit: relevance for clinical side effects? *Agents Actions*, 1985; 16 (3–4): 91–104
14. Kovacova-Hanusova E, Buday T, Gavliakova S, et al. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2015; 43 (5): 498–506
15. Music E, Korosec P, Silar M, et al. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr*, 2013; 125 (9–10): 239–243
16. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, et al. A Popular myth – low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria – fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017; 31 (4): 650–655
17. Feng C, Teuber S, Gershwin ME. Histamine (Scombroid) Fish Poisoning: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016; 50 (1): 64–69
18. Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U, et al. Controversial aspects of adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) Reactions to Food Subcommittee. *Allergy*, 1999; 54 (1): 27–45
19. D'Aloia A, Vizzardi E, Della Pina P, et al. A scombroid poisoning causing a life-threatening acute pulmonary edema and coronary syndrome in a young healthy patient. *Cardiovasc Toxicol*, 2011; 11 (3): 280–283
20. Ivkovic-Jurekovic I. Idiopathic anaphylaxis and histamine intolerance. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015; 26 (7): 685–687
21. Centers for Disease Control and Prevention: Foodborne Outbreak Online Database (FOOD Tool). 25.08.2016. Dostępne: wwwn.cdc.gov/foodborne-outbreaks/
22. Colombo FM, Cattaneo P, Confalonieri E, et al. Histamine food poisonings: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016
23. Lopez-Sabater EI, Rodríguez-Jerez J, Hernández-Herrero M, et al. Incidence of histamine-forming bacteria and histamine content in scombroid fish species from retail markets in the Barcelona area. *Int J Food Microbiol*, 1996; 28 (3): 411–418
24. Hungerford JM. Scombroid poisoning: a review. *Toxicol*, 2010; 56 (2): 231–243
25. Visciano P, Schirone M, Tofalo R, et al. Histamine poisoning and control measures in fish and fishery products. *Front Microbiol*, 2014; 5: 500
26. Zare D, Muhammad K, Bejo MH, et al. Changes in urocanic acid, histamine, putrescine and cadaverine levels in Indian mackerel (*Rastrelliger kanagurta*) during storage at different temperatures. *Food Chem*, 2013; 139 (1–4): 320–325
27. Manzotti G, Breda D, Di Giacchino M, et al. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2016; 29 (1): 105–111
28. Jarisch R, Wantke F. Wine and headache. *Int Arch Allergy Immunol*, 1996; 110 (1): 7–12
29. Sattler J, Hesterberg R, Lorenz W, et al. Food-induced histaminosis under diamine oxidase (DAO) blockade in pigs: further evidence of the key role of elevated plasma histamine levels as demonstrated by successful prophylaxis with antihistamines. *Agents Actions*, 1989; 27 (1–2): 212–214
30. Sattler J, Häfner D, Klotter HJ, et al. Food-induced histaminosis as an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). *Agents Actions*, 1988; 23 (3–4): 361–365
31. Kanny G, Grignon G, Dauca M, et al. Ultrastructural changes in the duodenal mucosa induced by ingested histamine in patients with chronic urticaria. *Allergy*, 1996; 51 (12): 935–939
32. Doeglas HM, Huisman J, Nater JP. Histamine intoxication after cheese. *Lancet*, 1967; 2 (7530): 1361–1362
33. Wantke F, Gotz M, Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy*, 1993; 23 (12): 982–985
34. Wantke F, Hemmer W, Haglmüller T, et al. Histamine in wine. Bronchoconstriction after a double-blind placebo-controlled red wine provocation test. *Int Arch Allergy Immunol*, 1996; 110 (4): 397–400
35. Kanny G, Gerbaux V, Olszewski A, et al. No correlation between wine intolerance and histamine content of wine. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107 (2): 375–378
36. Siebenhaar F, Melde A, Magerl M, et al. Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016; 30 (10): 1774–1777
37. Raithel M, Hagel A, Albrecht H, et al. Excretion of urinary histamine and N-tele methylhistamine in patients with gastrointestinal food allergy compared to non-allergic controls during an unrestricted diet and a hypoallergenic diet. *BMC Gastroenterol*, 2015; 15: 41
38. Chung BY, Cho SI, Ahn IS, et al. Treatment of Atopic Dermatitis with a Low-histamine Diet. *Ann Dermatol*, 2011; 23 (Suppl 1): S91–95
39. Sharp MF, Lopata AL. Fish allergy: in review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2014; 46 (3): 258–271
40. Komericki P, Klein G, Reider N, et al. Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Wien Klin Wochenschr*, 2011; 123 (1–2): 15–20
41. San Mauro Martin I, Brachero S, Garicano Vilar E. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2016; 44 (5): 475–483