

Biogén amin (hisztamin) intolerancia, társuló tünetek, komorbiditások a bőrgyógyászati-allergológiai gyakorlatban

Biogenic amine (histamine) intolerance, associated symptoms, comorbidities in the dermatology-allergy practice

SOLYMOSI DÓRA DR.¹, SÁRDY MIKLÓS DR.², PÓNYAI GYÖRGYI DR.²

Semmelweis Egyetem Rácz Károly Doktori Iskola - Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola,
Budapest¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika,
Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

A hisztamin az emberi szervezetben és számos élelmiszerben jelen levő biogén amin. Biogén amin intolerancia a bevitel/felhalmozódás és a lebontás egyensúlyának meg-bomlása következtében alakul ki. Tünetei változatosak, jellemzően a bőrt és a gastrointestinalis rendszert érintik. A szerzők az első hazai nem kérdőíves, hanem tényleges orvos-beteg találkozón alapuló vizsgálatban 165 hisztamin/biogén amin intoleranciával diagnosztizált felnőtt adatait tekintették át a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Szakambulanciájának beteganyagában. A betegek jellemzően háziorvos (50,3%) és bőrgyógyász szakorvos (32,7%) közvetítésével érkeztek, feltűnő volt a nők magas részaránya (75,8%). A vizsgált populáció átlagéletkora 44,1 év. Az objektívizálható bőrgyógyászati tünetek közül a leggyakoribb az urticaria volt (56,4%). A legtöbbször tapasztalt gastroenterológiai komorbiditás a gastroesophagealis reflux betegség és az antrum/corpus gastritis volt 7,9%-os gyakorisággal. A tüneteket provokáló biogén amin tartalmú élelmiszerek közül kiemelendő 18,8%-kal a kakaó/csokoládé, a tojás (9,1%), a füstölt húsok (7,9%) a banán (7,9%) és a sajt (6,7%).

Kulcsszavak:

élelmiszer intolerancia – urticaria –
hisztamin – biogén aminok

SUMMARY

Histamine is a biogenic amine that presents in the human body and in a variety of foods. Biogenic amine intolerance results from an imbalance between the exogenic or accumulated endogenic histamine and the capacity for its degradation. The signs and symptoms are variable, typically affecting the skin and the gastrointestinal tract. The authors reviewed the data of 165 adults diagnosed with histamine/biogenic amine intolerance in a first Hungarian non-questionnaire-based, physician-confirmed study at the Allergology Outpatient Unit of the Department of Dermatology, Venereology, and Dermato-oncology of the Semmelweis University. Patients were typically referred by general practitioners (50.3%) and dermatologists (32.7%), with a high proportion of women (75.8%), and with a mean age of 44.1 years. Among the clinically confirmed dermatological diagnoses, urticaria was the most common (56.4%). The most frequently reported gastroenterological comorbidity was reflux/gastroesophageal reflux disease and antrum/corpus gastritis with a frequency of 7.9% in both groups. Among the group of biogenic amine-containing foods that provoked symptoms, cocoa/chocolate with a frequency of 18.8%, eggs (9.1%), smoked meat (7.9%), banana (7.9%) and cheese (6.7%) should be highlighted.

Key words:

food intolerance – urticaria –
histamine – biogenic amines

Az élelmiszerekkel kapcsolatban tapasztalt „adverz” – azaz nem várt, rendellenes – reakciók felnőttkorban jellemzően bőrgyógyászati tünetekkel (urticaria, bőrviszketés), szem- és szájnyálkahártyán jelentkező oedemával, valamint gastrointestinalis panaszokkal járnak. A betegek általános vélekedésével ellentétben immunológiai háttérrel rendelkező ételallergia igen csekély százalékban igazolódik ezen tünetek hátterében, ám a nem immunrendszeri válasz alapuló intolerancia-reakciók annál gyakrabban.

Az ételintoleranciák az étel adverz reakciók csoportjába tartoznak és a populáció körülbelül 20%-át érintik. Diagnosztikájuk terén sok az ellentmondás, kevés a jól megfogható diagnosztikai marker, folyamatos a kutatás az egyre objektívebb módszerek irányába. Tovább komplikálja a helyzetet, hogy az intolerancia kialakulásában számos mechanizmus játszhat szerepet, például farmakológiai (koffein, teobromin) vagy enzimdeficiencia (laktóz, fruktóz, szukráz-izomaltáz) (1).

A bioaktív vagy biogén aminok növények, állatok vagy mikroorganizmusok által termelt vazóaktív, pszichoaktív és toxikológiai hatással bíró, alacsony molekulatömegű anyagok. A hisztamin (1. táblázat) természetes módon fordul elő fermentált/erjesztett termékekben (hal, savanyú káposzta) a fermentáló baktériumok vagy élesztő (kovász) jelenlétének köszönhetően (hisztidin-hisztamin konverzió). A kínai rizsbor, a sake 20-40 mg/l koncentrációban, míg a borok általában alacsonyabb, 2-10 mg/l-es koncentrációban tartalmaznak hisztamint. A tiramin szintén egy természetesen előforduló bioaktív amin. Tirozin az alapvegyülete, katekolamin –felszabadító hatással rendelkezik. Savanyított, érlelt, füstölt, erjesztett, marinált élelmiszerek (tofu, savanyú káposzta, kemény sajtok, fava bab) tartalmazzák jelentősebb mennyiségben. A triptofánból képződő neurotranszmitter szerotonin olajos magvakban (25-400 mg/kg dióban), gombában, zöldségekben és gyümölcsökben is megtalálható. Tartalmazza 3-30 mg/kg között a plantain (zöldbanán/főzőbanán), ananász, banán, kiwi, szilva és a paradicsom is (1,2).

A fenti biogén aminok vonatkozásában kialakuló mediátor, vagy biogén amin intolerancia a nem immunmediált élelmiszer adverz reakciókhoz sorolható kórkép. Tünetei sokszor nagyon hasonlítanak egy valódi, immunmediált ételallergiára. A változatos dermatológiai (bőrkiütések, viszketés), gastrointestinalis (hányinger, hányás, hasmenés, hasfájás) és egyéb (fejfájás, vérnyomás-emelkedés) tünetek kihívást jelenthetnek a betegnek és kezelőorvosának egyaránt.

A biogén aminok közül a hisztamint azonosították a scromboid típusú intoxikáció okaként, mely akkor alakulhat ki, ha halhús vagy feldolgozott haltermék 1000 ppm-nél magasabb hisztaminszinttel rendelkezik (3). A hisztamin intoxikációként, intoleranciaként (az elnevezés a tünetek súlyosságával és a bevitt hisztamin mennyiségével függ össze) leírt tünetegyüttes az étellel kapcsolatos intoxikációk egyik leggyakoribb formája. Főzés, fagyasztás, konzerválás nem befolyásolja az adott élelmiszer hisztamintartalmát, mert a vegyület hőstabil. A hisztamin az egyetlen olyan biogén amin, melynek határértékére Európai Unió szabályozás van érvényben (friss halárúkból 200 mg/kg, konzerveknél 400 mg/kg). Egyre több adat lát napvilágot a krónikus spontán urticaria kiváltásában, fenntartásában betöltött szerepéről, sőt egyes vélekedések szerint a nem coeliakiás gluténszenzitivitás (NCGS vagy PWCDAG people without celiac disease avoiding gluten) tünete is befolyásolható többek között a hisztamin és biogén amin szintekre való odafigyeléssel (2,4-7).

Az irodalmat áttekintve, a legtöbb adat a hisztaminintoleranciát tekintve látott napvilágot. A biogén amin kifejezés alatt sokszor csak a hisztaminnal összefüggő eredmények kerülnek tárgyalásra, de a közös kémiai jellemzők, élelmi források és tünetek miatt az így kapott adatok jó közelítéssel vonatkoztathatók a biogén aminok szélesebb csoportjára is. A mediátorintolerancia kifejezést szinonimaként használtuk, hiszen számos élelmiszerben található bioaktív, hisztaminfelszabadulást közvetetten mediáló anyag.

Hús	felvágottak, hurkafélék, kolbászfélék, szalámi-félék, kolbászok, pácolt, füstölt termékek
Hal	száritott, tartósított halak (hering, tonhal, makréla, szardínia, ajióka), tenger gyümölcsei, halszós
Sajt	minden típusú kemény és lágy sajt, feldolgozott, ízesített sajtok
Zöldségek	padlizsán, avokádó, savanyú káposzta, spenót, paradicsom (paradicsomlé, ketchup)
Italok, folyadékok	ecet és alkoholos ital minden típusa (főleg vörösbor, sör, pezsgő, konyak)

1. táblázat

Hisztamin tartalmú élelmiszerek (4,8)

Módszerek

Jelen vizsgálatunkban 165 olyan 18 éven felüli páciens adatait tekintettük át, akiknek az Allergológia Szakambulanciára történő beutaló iránydiagnózisuk az „élelmiszerallergia” volt, de végül tüneteik hátterében mediátorintolerancia igazolódott. A betegek háziorvosok, különféle társszakmák szakorvosai javaslatára, illetve néhány esetben

saját meggyőződés alapján kiállított beutalóval keresték fel a Klinika szakrendelését. A bőrgyógyászati-allergológiai szakambulancián történő jelentkezés után részletes, számos vonatkozásra kiterő anamnéziszefelvétel történt. Ennek során - amennyiben a beteg erre panaszkodott - elsőként az aktuálisan vagy korábban észlelt, és a beteg által „ételallergiásnak” vélt bőrtüneteket vizsgáltuk. A bőrtünetek alapján bőrgyógyászati diagnosztika történt, illetve annak eldöntése, hogy az adott kórkép (atópiás dermatitis, urticaria, acne, stb.) esetlegesen kapcsolható-e ételallergiához, ételintoleranciához, vagy azoktól teljesen független, és más kivizsgálást igényel. Látható bőrtünetek hiányában a beteg által panaszolt egyéb, korábban már tapasztalt tünetek (pl. gyomorfájdalom, fejfájás, rossz közérzet stb.) részletes kikérdezése történt és ezek ételekhez, étkezésekhez való kapcsolatát vizsgáltuk.

Sor került a beteg általános anamnézisének felvételére is (egyéb, korábban és jelenleg ismert betegségek, gyógyszeresedés, pszichoszociális stressz, korábbi leletek áttekintése). A fenti tünetek, panaszok összegzése után bőrgyógyászati, allergológiai, illetve diétetikai véleményalkotás után – amennyiben szükséges volt – indítottunk további vizsgálatokat.

Amennyiben a legkisebb gyanú is felmerült az anamnézis és a panaszolt tünetek alapján, hogy esetlegesen klasszikus IgE-mediált ételallergiával állunk szemben, specifikus nutritív IgE vizsgálat történt. Néhány esetben nem tisztán szakmai indokok, inkább emberi okok (a páciens kifejezett, erőyes ragaszkodása) vezettek ezen tesztek indikálásához. Keresztreakció (orális allergia szindróma, orál allergia syndrome, OAS) gyanú esetén specifikus inhalatív IgE vizsgálatot végeztünk. A nutritív, ill. inhalatív specifikus IgE szintek automatizáltan, immunoblot technikával kerültek meghatározásra, a német Biocheck GmbH POLYCHECK kitjeivel (Hungary Food 20, Hungary Inhalation 20).

Amennyiben a panaszolt tünetek, illetve a részletes anamnézis alapján sem merült fel klasszikus ételallergia, vagy keresztreakció lehetősége, a vonatkozó tünetek alapján egyéb –nem allergológiai – vizsgálatokat indikáltunk (jellemzően góckutatás, gasztroenterológia), hogy a párhuzamosan fennálló komorbid állapotokat is felderítsük a mediátorintolerancia mellett.

A mediátorintolerancia diagnózisát a vonatkozó ajánlásoknak megfelelően állítottuk fel abban az esetben, ha kettő vagy több tipikus tünet jelentkezett (2. táblázat) és ezekben javulás mutatkozott 6 hetes biogén amin és hisztaminszegény/-mentes diéta vagy antihisztamin hatására. A betegek mind szóbeli, mind részletes írásbeli tájékoztatást kaptak az állapotukat illetően. A javulás mértékét kontrollvizsgálat során ellenőriztük.

Amennyiben a panaszolt tünetek gyógyszeresedéshez kapcsolódtak (pl. ACE-gátló – oedema), akkor a beteg kezelő szakorvosának a gyógyszer cseréjére tettünk javaslatot. Tisztán pszichés jellegű panaszok (pl. undor, averzió) esetén a beteget felvilágosítottuk, illetve szükség esetén pszichológiai tanácsadást javasoltunk.

Fenti vizsgálatok, javaslatok mérlegelése minden egyes betegnél egyénileg, személyre szabottan történt, egy betegnél többféle vizsgálatot is indikálhattunk, illetve többféle tanácsadás is történhetett. A betegeket nyomon követtük és kontrollvizsgálatra visszahívtuk

Eredmények

A vizsgálatban összesen 165 mediátorintoleranciával diagnosztizált beteg adatait tekintettük át. A nők részaránya 75,8% volt (125/165), a férfiak részaránya 24,2% (40/165 fő) volt. A férfi : nő arány 40:125 (1:3).

A betegek életkorának meghatározásakor a Szakambulancián történő megjelenés időpontjában betöltött évek számát vettük alapul. A legfiatalabb beteg 18 éves, a legidősebb 81 éves volt. A vizsgált populáció átlagéletkora 44,1 év volt. A nők átlagéletkora a vizsgált populációban 44,7 (18-81) év, míg a férfiaké 42,4 (21-70) év volt.

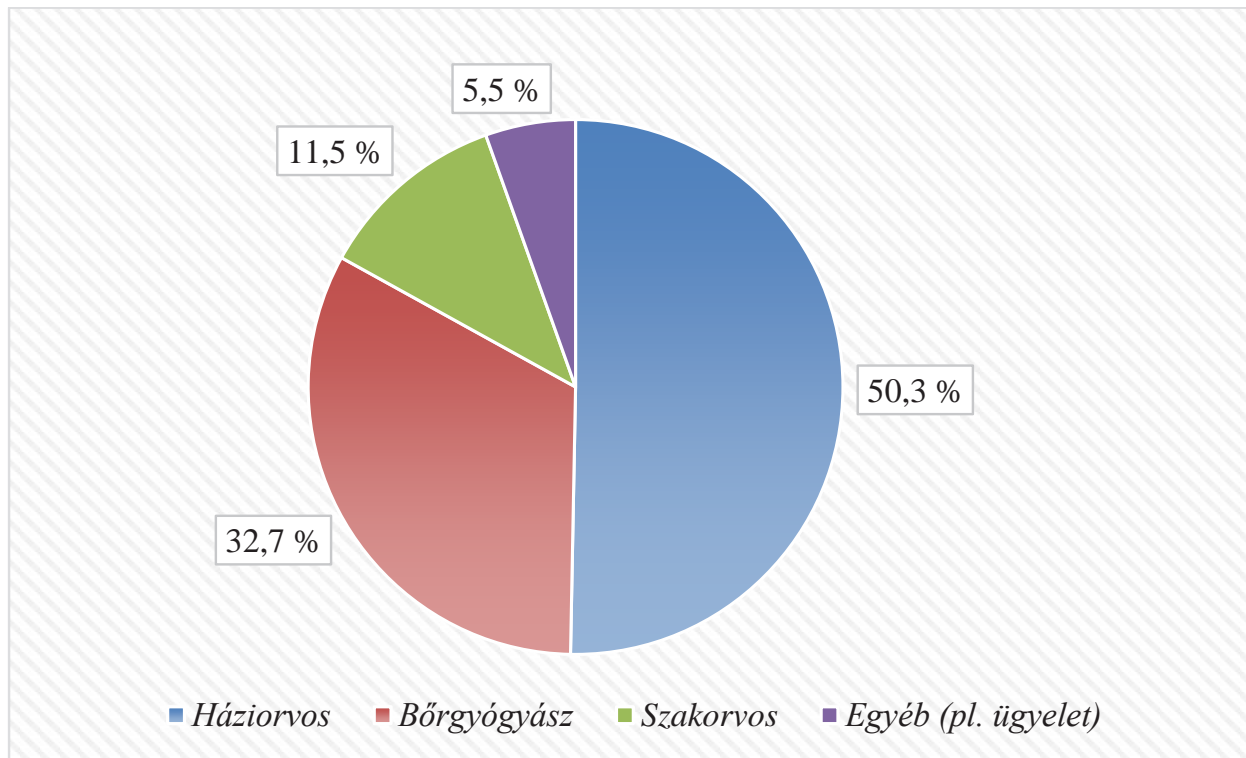
A páciensek 58,2%-a (96/165) Budapestről érkezett, míg 41,8%-uk (69/165) az ország különböző megyéiből. A betegek jellemzően háziorvosi (50,3%, 83/165) és bőrgyógyász szakorvosi (32,7%, 54/165) beutalóval jelentkeztek (1. ábra). Emellett, többek között sebészeti (3), belgyógyászati (3), gasztroenterológiai (3), pulmonológiai (2), neurológiai (1), fül-orr-gégészeti (1), üzemorvosi (1), endokrinológiai (1), immunológiai (1), fogorvosi (1) sportorvosi (1) és ortopéd orvosi (1) beutalóval is érkeztek ambulanciánkra.

A betegek számos különféle panaszt említettek a konzultáció során, melyeket ételmisszerrel összefüggésben figyeltek

Bőr	viszketés, flush-reakció arcon és/vagy testen, csalánkiütés, angioedema, exanthemák
Emésztőrendszer	hányinger, hányás, hasmenés, hasfájás
Szív- és érrendszer	tachycardia, vérnyomásesés, szédülés
Légzőrendszer	krónikus rhinitis, tüszögési rohamok
Idegrendszer	fejfájás, migrén

2. táblázat

Tünetek hisztamin intolerancia esetén (4)



1. ábra

Beutaló orvosok szerinti megoszlás a vizsgált populációban (n=165)

meg. Tüneteiket jellemzően kombinációban említették, ezeket külön bontva jeleníti meg a 3. táblázat. A leggyakrabban említett panasz a bőrvizketés (103/165, 62,4%) és a „börkiütés” volt (91/165, 55,2%). A következő tipikus tünetcsoport a különféle „dagadással”, oedemával (arc, ajak, szemhéj, nyelv, torok, tenyér, talp) járó panaszok köre volt (116/165, 70,3%).

A diffúz panaszok hátterében a leggyakrabban, objektíven megállapítható bőrgyógyászati diagnózis az urticaria (93/165, 56,4%) volt (2. ábra, 4. táblázat). Dermatitis (erythema) (28/165, 16,9%) és a betegek által az ételek fogyasztásához kötött pruritus (10/165, 6,1%) szintén gyakori diagnózisként szerepelt.

Magas arányban jelentek meg gasztroenterológiai tünetek (hasmenés, laza széklet stb.) (46/165, 27,9%). Több esetben kezdeményeztünk gasztroenterológiai kivizsgálást, mely eredménye leggyakrabban reflux/GERD (13/165, 7,9%) antrium/corpus gastritis (13/165, 7,9%), insufficiencia cardiaca (6/165, 3,6%) és gastroduodenitis (4/165, 2,4%) lett.

Az említett panaszok alapján góccok kizárása céljából fogászati, fül–orr–gégészeti, nőgyógyászati és urológiai vizsgálat összesen a betegek 24,2 %-ánál (40/165) bizonyult szükségesnek. Carcinoid szindróma két (2/165 1,2%) esetben, míg gyógyszer mellékhatás szerepe 9 esetben (9/165, 5,5%) merült fel társbetegségként, a biogén aminok mellett. Jellemzően az ACE-inhibitorok ajak-, és nyelvoedemát, valamint a β -blokkolók oedemakészséget provokáló hatása

jött szóba. Ilyen esetben javaslatként született a gyógyszerek helyettesítésére vonatkozóan. Toxikus háttérre (romlott étel) két esetben derült fény.

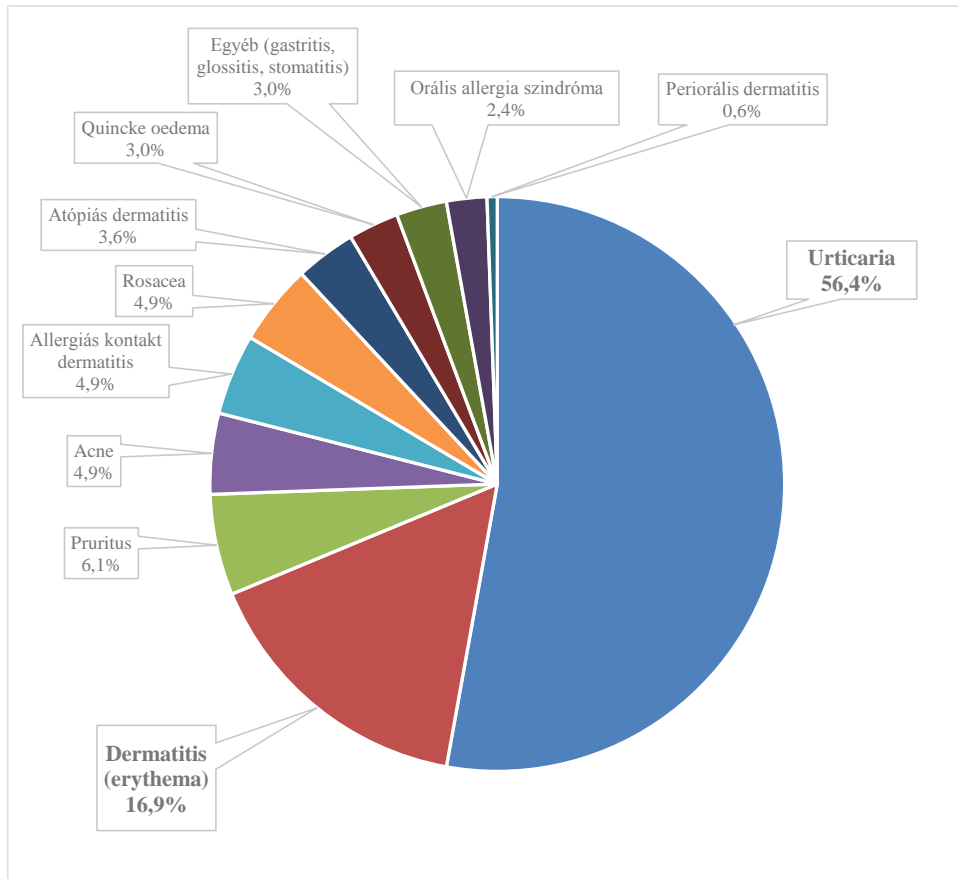
Specifikus IgE laborpozitivitást 14 esetben észleltünk, ebből azonban klinikailag releváns csak egy volt (tejfogyasztás–vizketés, erythema–kazein) ez azonban a beteg számára korábbról már ismert volt. 23 pozitív eredményt adó inhalatív spec IgE vizsgálatból 4 esetben detektáltunk klinikailag releváns keresztreakciót bizonyító pozitívitást (nyírfa–alma, barack; parlagfű–uborka; fekete üröm, parlagfű–dinnye).

Néhány beteg esetében a pszichés vagy pszichiátriai háttér lehetősége is felmerült. Ez olykor bizarrnak tűnő étel-miszer–tünet társításokban (pl. étel provokálta „beszéd-felgyorsulás” és „testen kívüliség” érzete) nyilvánult meg. Néha a betegek saját maguk is beszámoltak pszichoszociális stresszre romló bőrtünetekről. Szorongásos zavart és pánikrohamot is feltárt a kórelőzmények részletes kikérdezése. Összességében a pszichés vonatkozás 21 (21/165, 12,7%) esetben merült fel.

A betegek panaszaikkal összefüggésben jellemzően több ételt, ételcsoportot említettek egyszerre, bizonyos esetekben konkrét fogásokat is (5. táblázat). A provokáló faktornak vélt élelmiszerek közül legtöbbször a csokoládé/kakaó (31/165, 18,8%) került említésre. A leggyakoribb panaszt okozó gyümölcsnek a banán (13/165,

TÜNETCSOPORTOK	TÜNETEK	FŐ	%
BŐRGYÓGYÁSZATI TÜNETEK	Bőrviszketés	103	62,4%
	Bőrkiütés	91	55,2%
	Ajakdagadás	36	21,8%
	Arcdagadás	26	15,8%
	Szemhéjdagadás	26	15,8%
	Szájpadviszketés, torokkaparás, nyelvbizsergés	17	10,3%
	Arckipirulás	13	7,9%
	Torokdagadás/-érzet	13	7,9%
	Nyelvdagadás	9	5,5%
	Acne	7	4,2%
	Ekzema	6	3,6%
	Tenyér-, és talpdagadás	6	3,6%
	Szemviszketés	5	3,0%
	Aphta	2	1,2%
	Hámlás	1	0,6%
KARDIÁLIS, PULMONOLÓGIAI ÉS EGYÉB TÜNETEK	Fulladás	12	7,3%
	Fejfájás	6	3,6%
	Ájulás/-érzet	5	3,0%
	Köhögés	3	1,8%
	Tüsszögés	2	1,2%
	Szédülés	2	1,2%
	Vérnyomás-emelkedés	1	0,6%
	Szopora szívverés	1	0,6%
	Rossz közérzet	1	0,6%
	Remegés	1	0,6%
	Gyengeség érzet	1	0,6%
GASZTROINTESZTINÁLIS TÜNETEK	Hasmenés/laza széklet	15	9,1%
	Puffadás	12	7,3%
	Gyomorpanasz	7	4,2%
	Hányás/hányinger	5	3,0%
	Gyomortáji fájdalom	4	2,4%
	Szájban keserű íz	3	1,8%

3. táblázat
A betegek által felsorolt panaszok előfordulási
gyakorisága (n=165)



2. ábra
Megállapított diagnózisok gyakorisága (n=165)

DIAGNÓZISOK	FŐ	%
Urticaria	93	56,4%
Dermatitis (erythema)	28	16,9%
Pruritus	10	6,1%
Acne	8	4,9%
Allergiás kontakt dermatitis	8	4,9%
Rosacea	8	4,9%
Atópiás dermatitis	6	3,6%
Quincke oedema	5	3,0%
Egyéb (gastritis, glossitis, stomatitis)	5	3,0%
Orális allergia szindróma	4	2,4%
Periorális dermatitis	1	0,6%

4. táblázat
A megállapított bőrgyógyászati diagnózisok gyakorisága (n=165)

GYÜMÖLCSÖK	fő	%	ZÖLDSÉGEK	fő	%	HÚSOK	fő	%
Banán	13	7,9	Paradicsom	7	4,2	Füstölt hús/-készítmény	13	7,9
Görögdinnye	8	4,9	Nyers zöldségek	5	3,0	Húskészítmények, felvágottak	9	5,5
Narancs	8	4,9	Gomba	4	2,4	Hal	9	5,5
Eper	7	4,2	Sárgarépa	3	1,8	Máj (májkrém)	7	4,2
Nyers gyümölcsök	7	4,2	Hagyma	3	1,8	Tenger gyümölcsei, rák	5	3,0
Citrom	5	3,0	Saláta	3	1,8	Szárnyas	4	2,4
Alma	5	3,0	Uborka	3	1,8	Sertés	2	1,2
Barack	4	2,42	Paprika	2	1,2	Nyúl	1	0,6
Szőlő	3	1,8	Spenót	2	1,2	TEJ, TEJTERMÉKEK		
Kiwi	2	1,2	Káposzta	2	1,2	Tej	16	9,7
Szilva	1	0,6	Fokhagyma	1	0,6	Sajt	11	6,7
Mandarin	1	0,6	HÜVELYESEK			Túró	5	3,0
Cseresznye	1	0,6	Földimogyoró	6	3,6	Tejföl, kefir, joghurt.	4	2,4
Ananász	1	0,6	Borsó (zöld, sárga)	2	1,2	Tejtermékek k.m.n.	4	2,4
Pomelo	1	0,6	Bab	1	0,6	Margarin (tejes)	3	1,8
OLAJOS MAGVAK			Lencse	1	0,6	Vaj	2	1,2
Mogyoró	18	10,9	Csicseriborsó	1	0,6	Tejszín	2	1,2
Dió	18	10,9	FŰSZEREK			EGYÉB		
Olajos magvak	7	4,2	Különféle fűszerek	7	4,2	Csokoládé, kakaó	31	18,8
Mák	7	4,2	Fahéj	5	3,0	Mediátordús ételek k.m.n.	22	13,3
Kesudió	3	1,8	Fűszerpaprika	4	2,4	Magyaros konyha fogásai	12	12,1
Tökmag	2	1,2	Bors	2	1,2	Édesség, cukrászsütemény, keksz	10	6,1
Pisztácia	1	0,6	Majoranna	1	0,6	Savanyú káposzta	6	3,6
Gesztenye	1	0,6	Babér	1	0,6	Fűszeres ételek	6	3,6
Mandula	1	0,6	Oregano	1	0,6	Hamburger, pizza	5	3,0
Szezámag	1	0,6	ÍZESÍTŐK, MÁRTÁSOK			Csípős, zsíros étel	4	2,4
ITALOK			Majonéz	6	3,6	Tartósítószeres élelmiszer	4	2,4
Kávé	10	6,1	Méz	2	1,2	Snack, "gyorsételek"	3	1,8
Bor	8	4,9	Mustár	1	0,6	Kínai leves	2	1,2
Alkoholos italok k.m.n.	7	4,2	Ecet	1	0,6	Hurka	2	1,2
Pálinka	5	3,0	Ketchup	1	0,6	Fasírt	2	1,2
Tea	3	1,8	GABONAFÉLÉK			Zacskós leves	2	1,2
Sör	3	1,8	Sütemény, kelt tészta	15	9,1	Burgonya köret	2	1,2
Pezsgő	2	1,2	Kenyérfélék	2	1,2	Panírozott étel	2	1,2
TOJÁS			Lisztet tart. ételek	2	1,2	Zsíros kenyér	1	0,6
	15	9,1	Kukorica	1	0,6	Tic Tac	1	0,6
			Rizs	1	0,6	Töltött paprika	1	0,6
			Rozs	1	0,6	Lasagne	1	0,6
			Zab	1	0,6	Székelykáposzta	1	0,6

5. táblázat

A betegek által provokáló faktornak tekintett élelmiszerek tételes megoszlása (n=165)

7,9%), zöldségnek a paradicsom (7/165, 4,2%), míg hüvelyesnek a földimogyoró (6/165, 3,6%) bizonyult. Az állati fehérjeforrások csoportjaiban (húsok, tej, tejtermékek, tojás) a füstölt húsok és húskészítmények (13/165, 7,9%), a tej (16/165, 9,7%), a sajtok (11/165, 6,7%), valamint a tojás (15/165, 9,1%) okozott leggyakrabban problémát. A magyaros konyha (fűszerpaprika) fogásai közül lecsó (3), gulyásleves (2), pörkölt (2), paprikás krumpli (2), halászlé (1), hortobágyi húsos palacsinta (1), és körözött (1) szerepelt a betegek által provokáló faktornak tekintett élelmiszerek között.

Megbeszélés

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológia Szakambulanciáján vizsgáltuk a hisztamin/biogén amin intoleranciával diagnosztizált betegek jellemzőit. Magyarországi adat hasonló témakörben eddig még nem került a látókörünkbe, így kiemelten fontosnak tartjuk e betegpopuláció jellemzőinek részletes tárgyalását bőrgyógyászati, allergológiai és táplálkozásélettani szempontból is.

A betegek között erős női dominancia (75,8%) volt kimutatható. Irodalmi adatok szerint is megfigyelhető, hogy az átlagpopuláció 1%-át érintő hisztaminintoleranciás esetek 80%-a nők körében fordul elő (9,10). A vizsgált populáció átlagéletkora 44,1 év volt, tehát jellemzően a középkorúakat érintette a biogén amin lebontás zavara.

A legtöbb beteg (50,3%) az alapellátás közvetítésével érkezett. A téma multidiszciplináris jelentőségét ugyanakkor alátámasztja az a tény, hogy emellett nemcsak bőrgyógyászok, hanem számos terület szakorvosai (gasztroenterológusok, belgyógyászok, sebészek stb.), is szükségesnek tartották betegek panaszai alapján a bőrgyógyászati-allergológiai konzultációt.

A betegek által felsorolt, különféle tüneteket provokáló élelmiszerek közül a paradicsom, spenót, hal, szárnyashús, a füstölt áruk és minden fermentált termék a hisztamint természetesen tartalmazzák. Ezek fogyasztása alacsony enzimszintek esetén, vagy normál enzimszint mellett nagy mennyiség fogyasztásakor vezet tünetekhez. A banán, a citrusok, a paradicsom, az eper, fűszerek, hüvelyesek, kakaó, alkohol természetes hisztamin és biogén amin liberátorként is működnek a szervezetben. Ilyen tulajdonsággal rendelkeznek még ételadalekanyagok (színezékek, tartósítószeres, stabilizálószeres, ízfokozók stb.) és gyógyszerek (metamizol, acetiszalicilsav, verapamil, jódtartalmú kontrasztanyagok) is. Frissen fogyasztott pékáruk, péksütemények élesztőtartalma is hozzájárulhat a szervezetben akkumulálódó hisztamin mennyiséghez (11).

A hisztamin fiziológiásan a szervezet hízósejtjeiben, valamint basophil granulocytáinak granulumaiban található meg. A lebontás történhet endogén úton, dekarboxiláz enzimekkel vagy exogén úton, a bélflóra mikroorganizmusai által termelt enzimekkel. A lebontás fő enzime a diamino-oxidáz, de az intracelluláris térben a hisztamin-N-metiltransferáz (citoszolikus protein) is közrejátsszik a folyamatban. A tünetek kialakulásához az enzim csökkent működésű genetikai variánsai is vezethetnek. A diamino-oxidáz aktivitását az alkohol, valamint bizonyos gyógyszerek (verapamil, propafenon, cefuroxim, klavulánsav, metamizol, amitriptilin, diazepam, furosemid) is csökkenthetik (11,12).

A hisztaminintolerancia oka a szervezetbe bevitt hisztaminmennyiség és a hisztamin lebontási kapacitás közötti diszkrépancia. Tünetei többek között fejfájás, viszketés, csalánkiütés, hasi fájdalom, hányás és hasmenés lehetnek. Veszélyeztetettek a légzőrendszeri, coronaria vagy hipertóniás betegek, akik érzékenyen reagálnak a biogén aminok vérnyomásemelő hatására. A panaszok kiváltásában az alkohollal, az oxidáz-blokkoló gyógyszereknek és olyan gastrointestinalis betegségeknek tulajdonítható fontos szerep, melyek a bél oxidáz koncentrációját csökkentik (gastritis, irritabilis bél szindróma, Crohn-betegség, fekély) (8,13).

Vizsgálatunkban jellemzően egyéneknél több tünet, átlagosan 2,7% (442/165) került említésre a betegek részéről. Ezek legtöbbször kombinációban fordultak elő, ami több szervrendszer érintettségére utalt. A tünetek spek-

truma hasonlóan bizonyult *Schnedl és mtsai.* (14) retrospektív adatokból nyert tünetskálájához. A proinflammatorikus tünetekért és a simaizom-kontrakció kiváltásáért (gastrointestinum) a kávé, tea, banán, citrom, szőlő, paradicsom és sárgarépa szalicilátartalma tehető felelőssé, mely a hízósejtek leukotrién termelésének túlműködését okozva váltja ki a fenti reakciókat (15,16). A borban, érett sajtokban, füstölt és feldolgozott húskészítményekben, halkonzervben előforduló hisztamin az alacsony amin-oxidáz szinttel rendelkezőknél szintén simaizom-kontrakciót okozhat (2). A koffeintartalmú élelmiszerek (vizsgálatunkban a kávé, tea, csokoládé) feltételezhetően a központi idegrendszert stimulálva, a gasztrikus neuroendokrin hormonok közvetítésével serkentik az emésztőenzim-elválasztást és a colonmotilitást (17).

Diagnosztika, kezelés

A hisztaminintolerancia diagnózisa, habár továbbra is egyértelműen kizárásos diagnózis és nem létezik gold standard módszer, a következő kritériumok kombinációja esetén mégis nagy bizonyossággal állítható fel: kettő vagy több tipikus tünet megjelenése (2. táblázat), hisztaminmentes diétára mutatott javulás, antihisztaminra mutatott javulás. A diamino-oxidáz és hisztaminszintek mérésének diagnosztikai haszna, valamint a lebontó enzimek genetikai polimorfizmusát vizsgáló tesztek alkalmazhatósága az irodalmat tekintve egyelőre nem egyértelmű, rutin alkalmazásuk nem javasolt (14, 18).

A terápiát tekintve az alacsony hisztamin/biogén amin tartalmú, illetve ezektől mentes étrend javasolható. Több vizsgálat eredménye alapján a mediátorodús étkezés előtt diamino-oxidáz enzim gyógyszerkészítmény bevétele szignifikánsan enyhített a tapasztalt panaszokon (19). Antihisztaminok (H1-receptor blokkolók) alkalmazása szintén segítséget jelenthet. Hosszú ideig tartó diétás megszorítás csak orvosi és/vagy dietetikusi felügyelettel folytatható (4).

A témát övező fokozott laikus érdeklődés miatt fontosnak tartunk megemlíteni néhány nem validált, nem bizonyítékokon alapuló diagnosztikus módszert, melyekkel kapcsolatos „élményekről” a betegek gyakran beszámolnak vagy kérdéseket tesznek fel ezek vonatkozásában. Az allergén-specifikus IgG vagy IgG4 *ELISA* (enzyme-linked immunosorbent assay) tesztekkel mérhető. Az ellenanyag-szintek az adott étellel szemben kialakult immunológiai toleranciát jelzik, emelkedett szintjüknek nincs klinikai relevanciája. A teszt szerinti diétamódosítások az étrend túlszabályozásához, nem kívánt testsúlycsökkenéshez és akár hiányállapotokhoz vezethetnek (20). A *citotoxikus tesztekkel* ételkivonat és teljes vér elegyítése során figyelik meg a leukociták által mutatott reakciókat, és ezekből következtetnek az egyéni toleranciára. A teszt nem reprodukálható, klinikailag nem releváns eredményeket ad (21). Az *elektrodermális teszt* során galvanométerrel mérik a bőrellenállás-változást, miközben a páciens a pozitív és negatív elektródokat tartja és egy alumínium tálcán váltakozva vizsgálják a különböző élelmiszer-kivona-

tokat. A módszer szintén nem alkalmas orvosi diagnózis felállítására (22).

A krónikus spontán urticaria gyakori betegséggént az átlagpopuláció 0,5-5%-át érinti (23). Ugyan nem életveszélyes kórkép, azonban az életminőséget nagyban befolyásolja (24). Több vizsgálat is foglalkozott krónikus spontán urticaria esetén a hisztaminmentes/biogén amin szegény étrend terápiás hatásosságával. Összefoglalva elmondható, hogy mind az urticaria aktivitása (UAS – urticaria activity score), mind pedig súlyossága (USS – urticaria severity score) csökkent 3-4 hetes étrendi módosítás hatására (25-27). Más vizsgálatok nem támasztják alá egyértelműen a krónikus urticaria javulása és a hisztaminszegény étrendnek köszönhetően bevitt kevesebb exogén hisztaminmennyiség közötti kapcsolatot, de a pszeudoallergén-szegény étrend jótékony hatását itt is leírják (28).

A másik terápiás opció, a diamino-oxidáz enzim szupplementáció klinikai hasznát tanulmányozta egy kettős vak placebo kontrollált vizsgálat 22 beteg részvételével. Placebohoz viszonyítva a terápia szignifikánsan csökkentette az urticaria aktivitását (UAS), valamint a betegek az antihisztamin adagjukat is csökkenteni tudták (29).

Összefoglalás

Vizsgálatunkban, hazánkban eddig tudomásunk szerint először, 165 olyan 18 éven felüli páciens adatait tekintettük át, akiknek beutaló iránydiagnózisuk „élelmiszer-allergia” volt, ám végül az anamnézis, a provokáló élelmiszerek és terápiás lehetőségekre adott válasz alapján biogén amin/mediátor/ hisztamin intolerancia került alapdiagnóziként megállapításra. Szembetűnő volt a nők magas részaránya (75,8%). A vizsgált betegpopuláció átlagéletkora 44,1 év volt. A leggyakoribb bőrgyógyászati diagnózisnak az urticaria bizonyult 56,4%-kal, a legtöbbször tapasztalt gastroenterológiai komorbiditás pedig a reflux betegség és a gastritis volt. A betegek által felsorolt provokáló élelmiszerek közül kiemelendők a magas biogén amin tartalmúak, úgy mint a kakaó/csokoládé, a tojás, a füstölt húсок, a banán, a sajt, a kávé, a narancs, a paradicsom, illetve az eper.

Tekintettel arra, hogy a mediátorintolerancia mellett 4 esetben klinikailag releváns pollen-gyümölcs/zöldség keresztreakciót igazoltunk, valamint egy, már korábban ismert nutritív allergiát megerősítettünk, fontos, hogy a sokszor diffúz, több szervrendszert érintő panaszokkal érkező, számos élelmiszert gyanúba vevő betegeket részletesen kikérdezzük. Egyéb (pl. gastroenterológiai) kivizsgálást, illetve mediátorszegény diétát igénylő panaszai között ugyanis, valódi allergiás mechanizmusú ételreakciók is megbújhatnak. Adataink alapján elsőrendű fontosságú a fent részletezett tünetekkel és anamnézissel rendelkező betegek társzakkákhöz történő irányítása, a problémakör interdiszciplinaritására reflektálva.

IRODALOM

1. Nowak-Węgrzyn A., Szajewska H., Lack G.: Food allergy and the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* (2017) 14(4), 241–257.
2. Lomer M.C.: Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther.* (2015) 41(3), 262–275.
3. Doeun D., Davaatseren M., Chung M.S.: Biogenic amines in foods. *Food Sci Biotechnol.* (2017) 26(6), 1463–1474.
4. Tuck C.J., Biesiekierski J.R., Schmid-Grendelmeier P. és mtsai.: Food intolerances. *Nutrients.* (2019) 11(7), 1684.
5. Turnbull J.L., Adams H.N., Gorard D.A.: Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* (2015) 41(1), 3–25.
6. Visciano P., Schirone M., Tofalo R. és mtsai.: Histamine poisoning and control measures in fish and fishery products. *Front Microbiol.* (2014) 5, 500.
7. Schnedl W.J., Lackner S., Enko D. és mtsai.: Non-celiac gluten sensitivity: people without celiac disease avoiding gluten-is it due to histamine intolerance?. *Inflamm Res.* (2018) 67(4), 279–284.
8. 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.
9. Jarisch R.: Histamin-Intoleranz. Thieme-Verlag: Histamin-Intoleranz und Seekrankheit. (2004) 1-196.
10. Affy S.M., Pali-Schöll I.: Adverse reactions to food: the female dominance - A secondary publication and update. *World Allergy Organ J.* (2017) 10(1), 43.
11. Kovacova-Hanusikova E., Buday T., Gavliakova S. és mtsai.: Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr).* (2015) 43(5), 498–506.
12. Maintz L., Yu C.F., Rodríguez E. és mtsai.: Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy.* (2011) 66, 893–902.
13. Manzotti G., Breda D., Di Gioacchino M. és mtsai.: Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int J Immunopathol Pharmacol.* (2016) 29(1), 105–111.
14. Schnedl W.J., Lackner S., Enko D. és mtsai.: Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res.* (2019) 17(3), 427–433.
15. Raitel M., Baenkler H.W., Naegel A. és mtsai.: Significance of salicylate intolerance in diseases of the lower gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol.* (2005) 56(5), 89–102.
16. Worm M., Vieth W., Ehlers I. és mtsai.: Increased leukotriene production by food additives in patients with atopic dermatitis and proven food intolerance. *Clin Exp Allergy.* (2001) 31(2) 265–273.
17. Rao S.S., Welcher K., Zimmerman B. és mtsai.: Is coffee a colonic stimulant?. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* (1998) 10(2) 113–118.
18. Reese I., Ballmer-Weber B., Beyer K. és mtsai.: German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI). *Allergo J Int.* (2017) 26(2), 72–79.
19. Schnedl W.J., Schenk M., Lackner S. és mtsai.: Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci Biotechnol.* (2019) 28(6), 1779–1784.
20. Stapel S.O., Asero R., Ballmer-Weber B.K. és mtsai.: Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* (2008) 63, 793–6.
21. Patriarca G., Schiavino D., Pecora V. és mtsai.: Food allergy and food intolerance: diagnosis and treatment. *Intern Emerg Med* (2009) 4, 11–24.
22. Teuber S., Porch-Curren C.: Unproved diagnostic and therapeutic approaches to food allergy and intolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2003) 3, 217–21.
23. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A. és mtsai.: The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* (2014) 133, 1270–1277.
24. O'Donnell B.F., Lawlor F., Simpson J. és mtsai.: The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol.* (1997) 136, 197–201.
25. Son J.H., Chung B.Y., Kim H.O. és mtsai.: A histamine-free diet is helpful for treatment of adult patients with chronic spontaneous urticaria. *Ann Dermatol.* (2018) 30(2), 164–172.

26. *Wagner N., Dirk D., Peveling-Oberhag A. és mtsai.*: A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction?. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2017) *31(4)*, 650–655.
27. *Guida B., De Martino C.D., De Martino S.D. és mtsai.*: Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *Eur J Clin Nutr.* (2000) *54(2)*, 155–158.
28. *Siebenhaar F., Melde A., Magerl M. és mtsai.*: Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2016) *30(10)*, 1774–1777.
29. *Yacoub M.R., Ramirez G.A., Berti A. és mtsai.*: Diamine Oxidase Supplementation in Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Int Arch Allergy Immunol.* (2018) *176(3-4)*, 268–271.

Érkezett: 2020.01.06.

Közlésre elfogadva: 2020.01.20.