

# Histamina, Intoxicación e Intolerancia a la Histamina



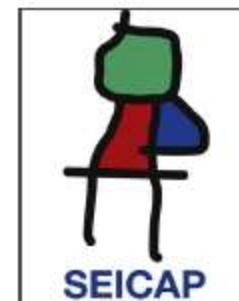
Dr. Mauricio Ernesto Flores Morales



## Allergologia et immunopathologia

Sociedad Española de Inmunología Clínica,  
Alergología y Asma Pediátrica

[www.elsevier.es/ai](http://www.elsevier.es/ai)



REVIEW

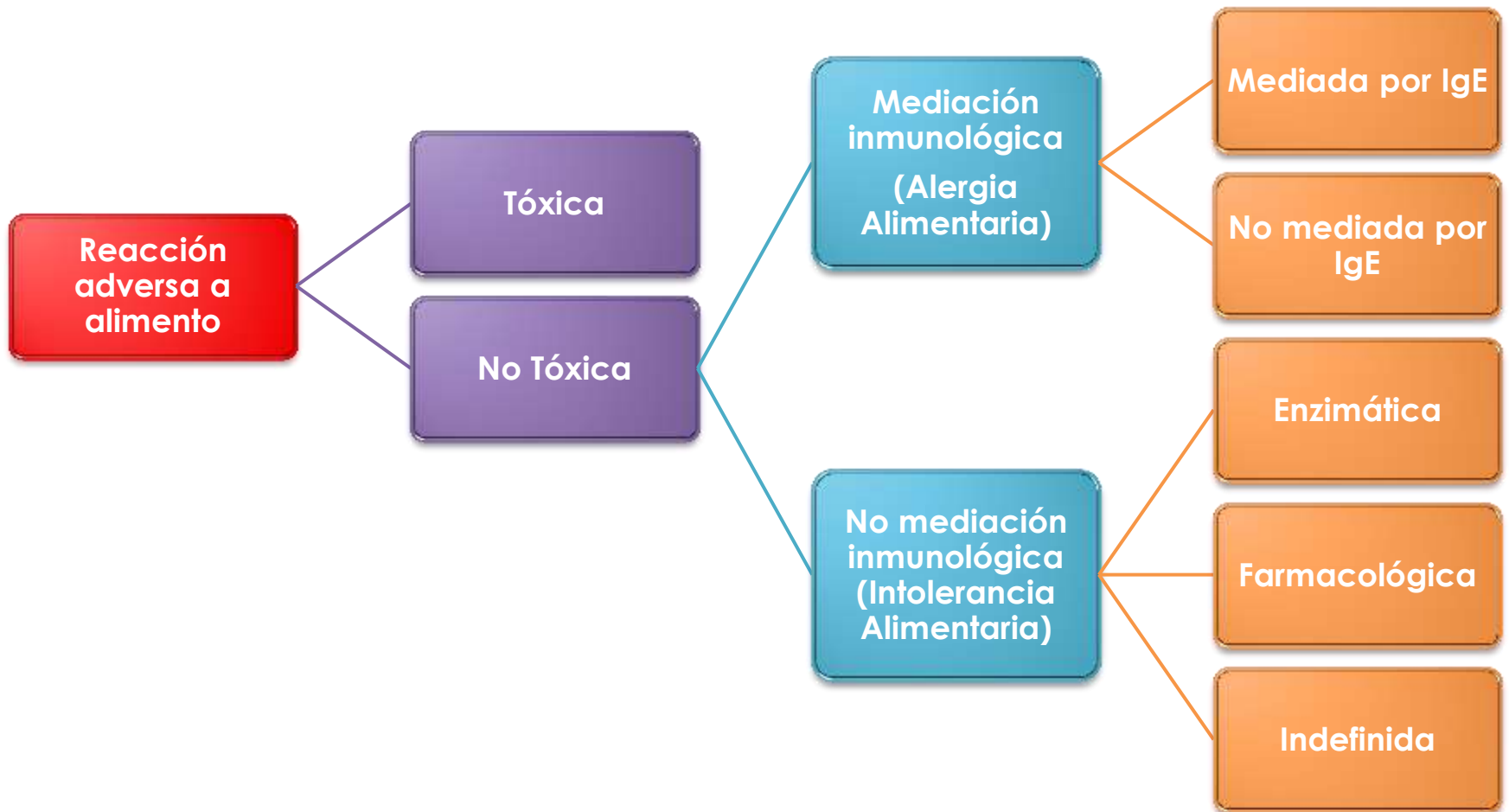
## Histamine, histamine intoxication and intolerance



E. Kovacova-Hanuszkova, T. Buday, S. Gavliakova, J. Plevkova\*

*Comenius University in Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine, Department of Pathophysiology, Mala Hora, 036 01 Martin, Slovakia*

Available online 1 August 2015



# Histamina

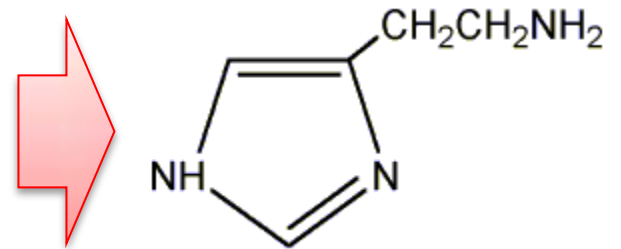
- Histamina: (2-[4-imidazolyl]ethylamine)



Sir Henry Dale



*Claviceps  
purpurea*



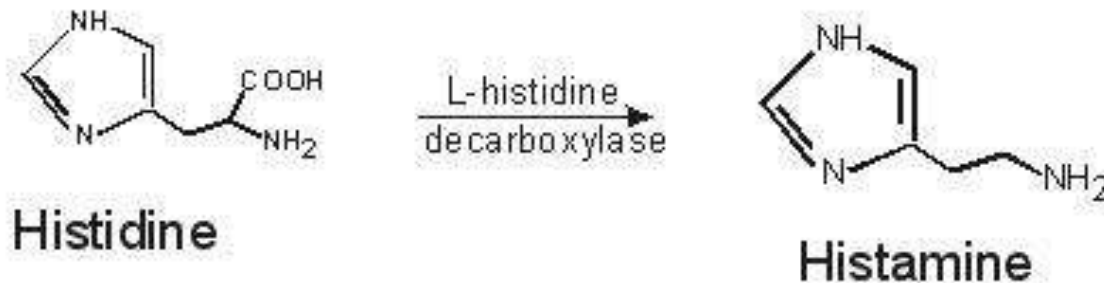
# Rol de la Histamina

- Importante papel en procesos fisiológicos y patológicos.
  - Musculo liso, vasos sanguíneos, mucosas, fibras nerviosas nociceptivas.
  - Efectos sobre neurotransmisión, inmunomodulación, hematopoyéticos, ritmo circadiano, angiogénesis, etc.

# Receptores de Histamina

- **RH1**: Musculo liso, Endotelio, Sistema Nervioso Central, Mastocitos.
- **RH2**: Gastrointestinal, Musculo liso, Mastocitos.
- **RH3**: Sistema Nervioso Central, Sistema Nervioso Periférico, Mastocitos.
- **RH4**: Médula ósea, Basófilos, Timo, Intestino delgado, Bazo, Cólon, Mastocitos.

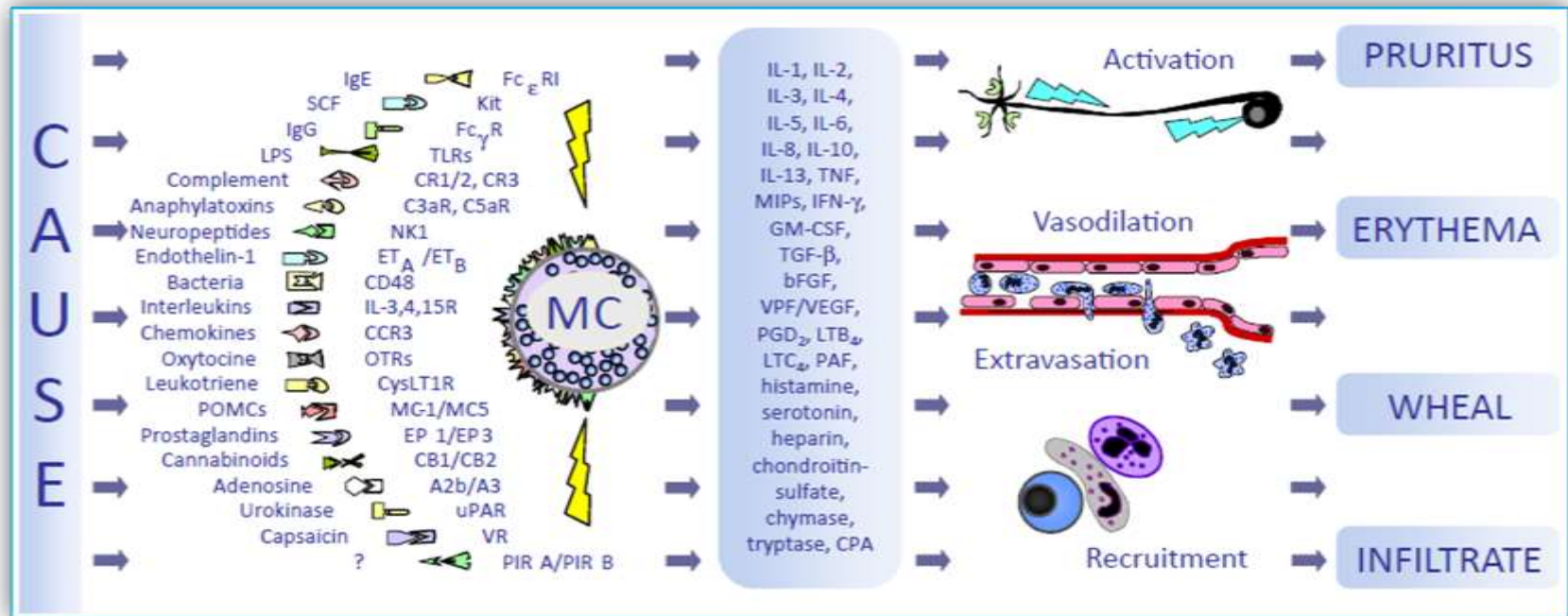
# Fuentes Endógenas de Histamina



- *Histos*: tejidos.
- 1927: Aislado de tejido hepático y pulmonar
- Presente en células gástricas, neuronas histaminérgicas, mastocitos y basófilos.

# Fuentes Endógenas de Histamina

- Activación diversa de mastocitos.





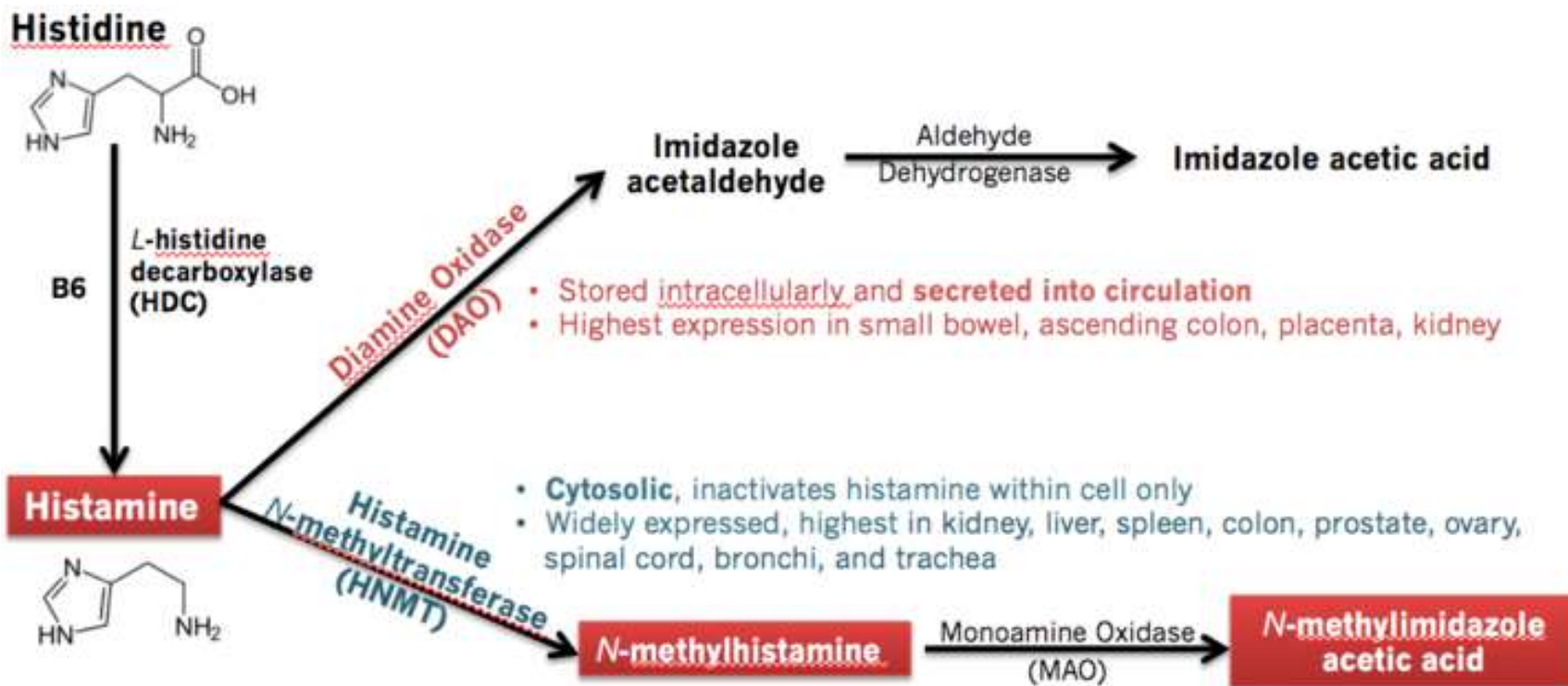
# Fuentes Exógenas de Histamina

- Alimentos ricos en histamina.
  - *Cocoa, Espinaca, Tomates, etc.*
- Por decarboxilación bacteriana de histidina (fermentación espontánea y dirigida).
  - *Bebidas alcohólicas (cerveza, vino)*
  - *Alimentos: vegetales fermentados, quesos, carne, yogurt, soya, etc.*

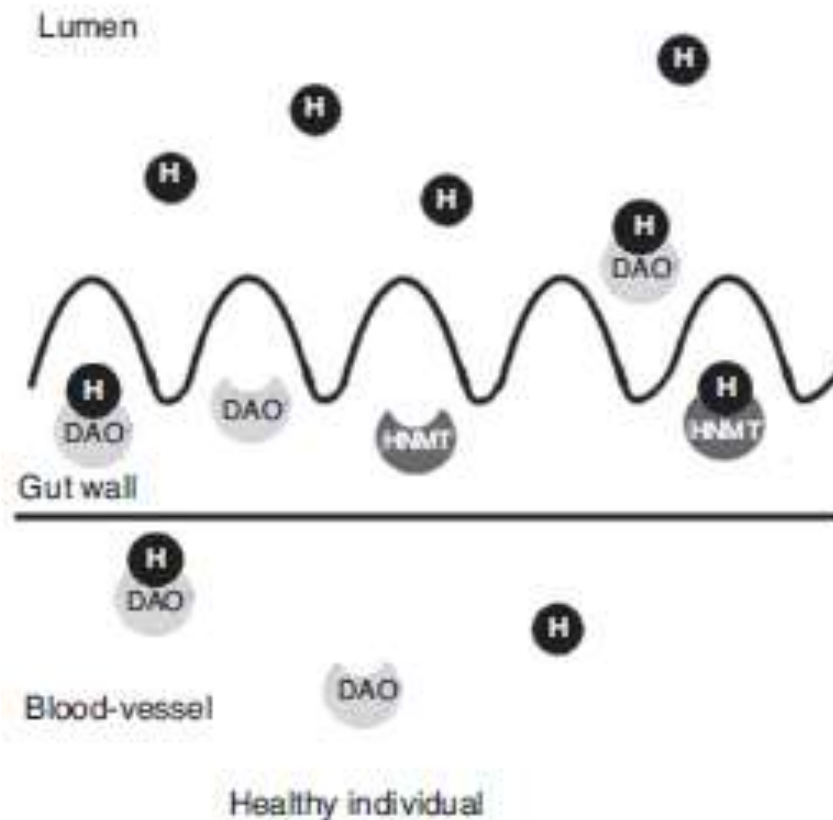
# Fuentes Exógena de Histamina

- Alimentos contaminados por bacterias.
  - **Pescados**
    - *Hafnia alvei*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella psychrotolerans*, *Photobacterium phosphoreum* y *Photobacterium psychrotolerans*.
  - **Alimentos fermentados**
    - *Oenococcus oeni*, *Pediococcus parvalus*, *Pediococcus damnosus*, *Tetragenococcus species*, *Leuconostoc species*, *Lactobacillus saerimneri* 30a, *Lactobacillus hilgardii*, *Lactobacillus buchnerii* y *Lactobacillus curvatus*.
  - **Vinos**
    - *Lactobacillus parabuchneri*, *Lactobacillus rossiae*

# Degradación de Histamina



# Degradación de Histamina

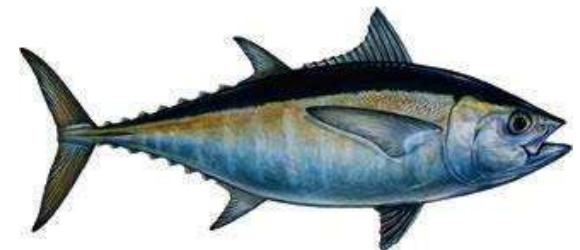


# Intoxicación por Histamina



# Intoxicación por Histamina

- Conocida como intoxicación pseudo alérgica por pescado, intoxicación escombroides, sobredosis de histamina o flush mahi-mahi.
- Sub orden: *Scombridae*
  - Atún, Marlin, Pez espada, Albacore, Bonito, etc.



# Intoxicación por Histamina

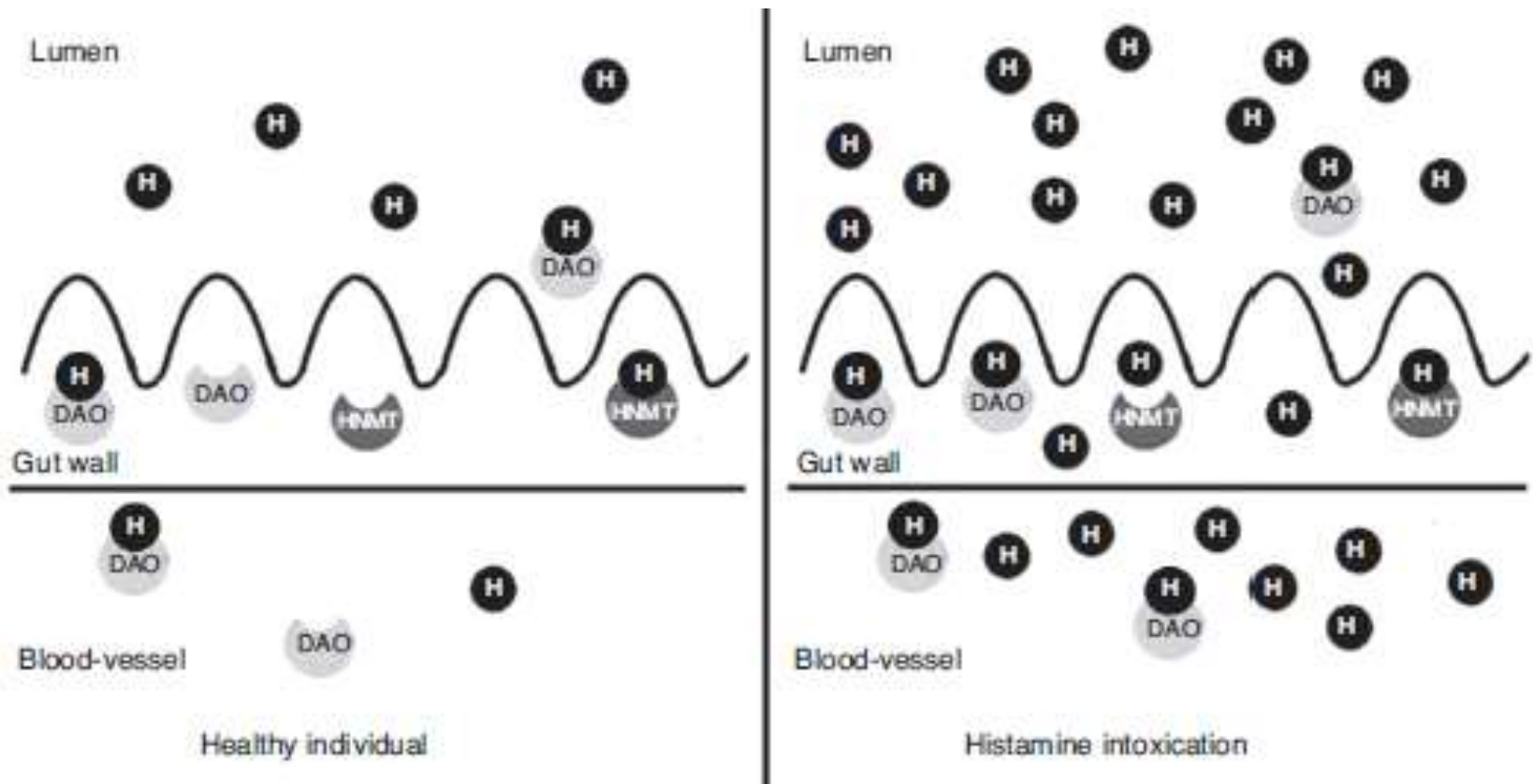
- Especies no escombroides.
  - Mahi-mahi, Sardina, Pez azul, otros.
- Decarboxilación natural de histidina por bacterias en pescados mal procesados y almacenados.
- Legislación Europea:
  - Pescado fresco: máximo 200mg/kg
  - Productos de pesca tratados enzimáticamente: máximo 400 mg/kg

# Patogénesis

- No solamente asociada a histamina *per se*.
  - Inhibición o potenciación de enzimas que controlan histamina,
  - Substancias que causen degranulación de mastocitos,
  - Presencia de agonistas de histamina e,
  - Intolerancia de histamina.
- Potenciación de toxicidad de histamina.
  - Cadaverina y Putrescina.



# Fisiopatología



# Síntomas

- Rash
- Eritema
- Sudoración
- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea
- Sensación de ardor en boca
- Edema facial y lingual
- Cefaleas
- Distrés respiratorio
- Palpitaciones
- Hipotensión

# Diagnóstico

- Confirmación por altas concentraciones plasmáticas de histamina en el paciente o en el alimento contaminado.
- Para diferenciar con Alergia Alimentaria la realización de mediciones de Triptasa sérica 1 a 2 horas posterior a los síntomas son de ayuda.

# Tratamiento

- Enfermedad autolimitada, usualmente leve.
- EN casos severos:
  - Líquidos endovenosos
  - Oxigenoterapia
  - Antihistamínicos orales
  - Broncodilatadores

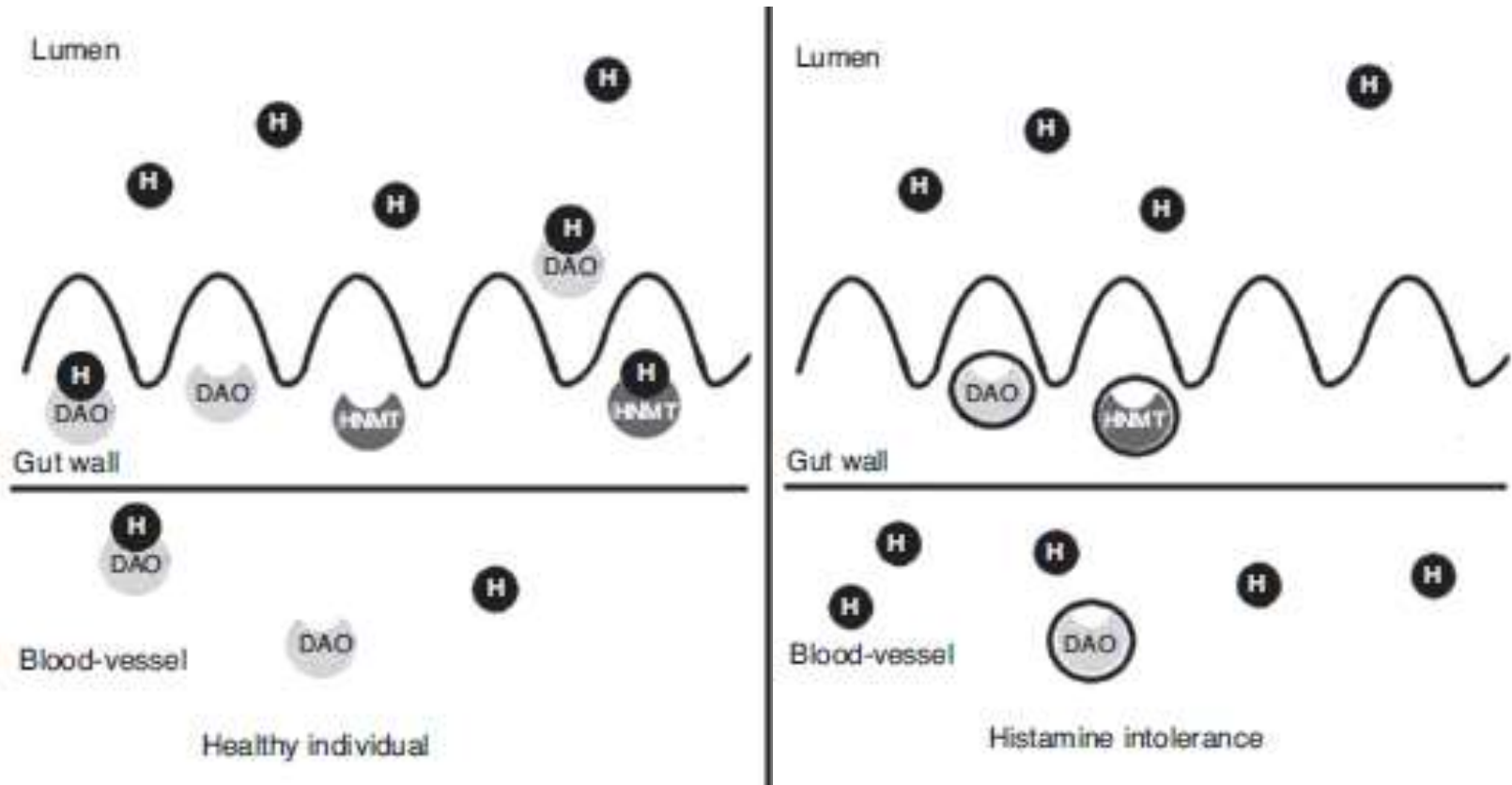
# Intolerancia a Histamina



# Intolerancia a Histamina

- Desproporción entre el consumo de histamina y la habilidad del organismo en eliminarla.
- Más común en adultos jóvenes, con prevalencia de 1%.

# Fisiopatología



# Fisiopatología

- Actividad insuficiente de DAO
  - Predisposición genética
    - Polimorfismos de genes
  - Enfermedades gastrointestinales
    - EII, Infecciones, parásitos, disbiosis, etc.
- Inhibición de DAO
  - Aminas biogénicas
  - Alcohol
  - Medicamentos



# Fisiopatología

- Reducción de actividad de DAO
  - Falla renal crónica, Hepatitis viral, Cirrosis, Urticaria crónica.
- Disminución de la capacidad de degradación de DAO
  - Falta de cofactores
    - Vit B6, Vit C, Cobre y Zinc
- Producción endógena de histamina
  - L- carnosina
  - Estrés

**Table 1** Sources of histamine and possible causes of increase of concentration in organism.

Naturally produced histamine, mostly in mast cells

Naturally occurring histamine in larger quantities	Tomatoes, eggplant, spinach, fish, chicken and every stored meat All fermented food (cheeses, sausages, sauerkraut, wine, beer, champagne ...)
Histamine liberators of natural origin	Pineapple, bananas, citrus fruits, strawberries, nuts, papaya, tomatoes, liquorice, spices, legumes, cocoa, alcohol; fish, seafood, pork, egg white
Histamine liberators of artificial origin	Additives (colourants, preservatives, stabilisers, taste enhancers, flavourings ...)
Bacteria and yeast contributing to histamine production	Foods with viable yeast – sourdough, fresh bread
Substances decreasing DAO activity in food	Alcohol
Substances decreasing DAO activity in medication	Antiarrhythmics (verapamil, propafenone), antibiotics (cefuroxime, cefotiam, acidum clavulanicum, doxycyclinum, isoniazid, framycetin), painkillers (metamizole), antidepressants, psychiatric medication (amitriptiline, diazepam, inhibitors MAO-1, haloperidol), antiemetics (metoclopramide), antihistamines (promethazine, cimetidine), antihypertensive drugs (dihydralazine), antimalarials (chloroquin), bronchodilators (aminophylline, theophylline), diuretics (furosemide), mucolytics (N-acetylcysteine, ambroxol), muscle relaxant (alcuronium, pancuronium, D-tubocurarin), antiseptics (acriflavinium chloride), chinidin
Histamine liberators in medication	Painkillers (morphine, pethidine, codeine, metamizole, antiflogistics (acetylsalicylic acid), antibiotics (D-cycloserine, chloroquin, pentamidine), anti-hypotensives (dobutamine), antihypertensive drugs (verapamil, alprenolol), antitussives (codeine), cytostatics (cyclophosphamide), diuretics (amilorid), iodine-containing contrast medium, local anaesthetics (mesocaine, procaine, marcaine, prilocaine), muscle relaxant (D-tubocurarin), narcotics – anaesthetics (barbiturates, thiopental)
Pyridoxine (vitamin B6) inactivating drugs	Antihypertensive drugs (hydralazine), antibiotics (D-cyklosporine, isoniazid), hormonal contraception (containing oestrogens)
Allergic reaction	IgE-mediated histamine release from mast cells
Substances potentiating allergic IgE-mediated histamine release	Painkillers – antipyretics (acetylsalicylic acid, diclofenac, flurbiprofen, indomethacin, ketoprofen, mefenamin, naproxen...)
Infection, trauma, shock	

# Síntomas

Table 2 Symptoms of histamine intolerance.

## Acute symptoms

Skin	Itching, redness, hives, swelling
Gastrointestinal tract	Pain – cramps, bloating, diarrhoea, gastro-oesophageal reflux
Oral cavity, upper airways	Itching and swelling of the lips, tongue, Eustachian tube, glottis, sneezing, watery discharge, swelling of the lining of the nose, phlegm, cough
Lower airways	Cough, respiratory distress, asthmatic symptoms
Cardiovascular system	Changes in blood pressure (increased release of catecholamines results in large amounts of histamine), palpitations, heart rhythm disorders
Nervous system	Headache (dependent on movement – the position of the head, migraine) dizziness and loss of consciousness

## Chronic symptoms

Chronic inappropriate fatigue  
Dysmenorrhoea  
Nervousness, sleep disturbances (insomnia)  
Anxiety, panic disorder, depression

Modified according to [29](#).

# Diagnóstico

- Difícil, no hay marcadores.
  - Presentación de al menos 2 o más síntomas típicos
- Diagnóstico diferencial
  - Alergia alimentaria, Intolerancia alimentaria, Mastocitosis, Enfermedades psicósomáticas o Reacciones secundarias a medicamentos.

# Diagnóstico

- Cuaderno de alimentación,
- Identificación de alimento causal,
- Determinación de la cantidad de histamina en el alimento,
- Exclusión de otras causas
  - Realización de evaluación alérgica *in vivo* o *in vitro*.
  - Medición de triptasa sérica

# Diagnóstico

- Reto doble ciego con alimentos ricos en histamina con mediciones séricas de histamina frente a apareamiento de síntomas.
  - Estandarización difícil.
  - Prueba positiva solo en el 50% de casos
- Medición intestinal de actividad de DAO y HNMT y determinación de polimorfismos genéticos.
  - Solo evalúa predisposición.
- Medición sérica de actividad de DAO y HNMT.
  - Concentraciones plasmáticas muy inestables
  - Actividad sérica de DAO disminuida solo en el 50% de pacientes.

# Diagnóstico

- Prick test de histamina con lectura a los 50 minutos (Kofler et al).
  - No diferencia de tamaño de pápula frente grupo control,
  - Diferencia en duración frente grupo control,
  - Tamaño de pápula debe de ser de al menos 3 mm.,
  - Suficiente especificidad y sensibilidad.

International Scholarly Research Network  
ISRN Allergy  
Volume 2011, Article ID 353045, 5 pages  
doi:10.5402/2011/353045

*Clinical Study*

## **Histamine 50-Skin-Prick Test: A Tool to Diagnose Histamine Intolerance**

**Lukas Kofler,<sup>1</sup> Hanno Ulmer,<sup>2</sup> and Heinz Kofler<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Private Allergy Clinic Hall i.T., Thurnfeldgasse 3a, 6060 Hall i.T., Austria*

<sup>2</sup> *Department of Medical Statistics, Informatics and Health Economics, Medical University of Innsbruck (MUI), Schöpfstraße 41/1, 6020 Innsbruck, Austria*

Correspondence should be addressed to Heinz Kofler, heinz.kofler@kofler-haut.at

Received 17 December 2010; Accepted 12 January 2011



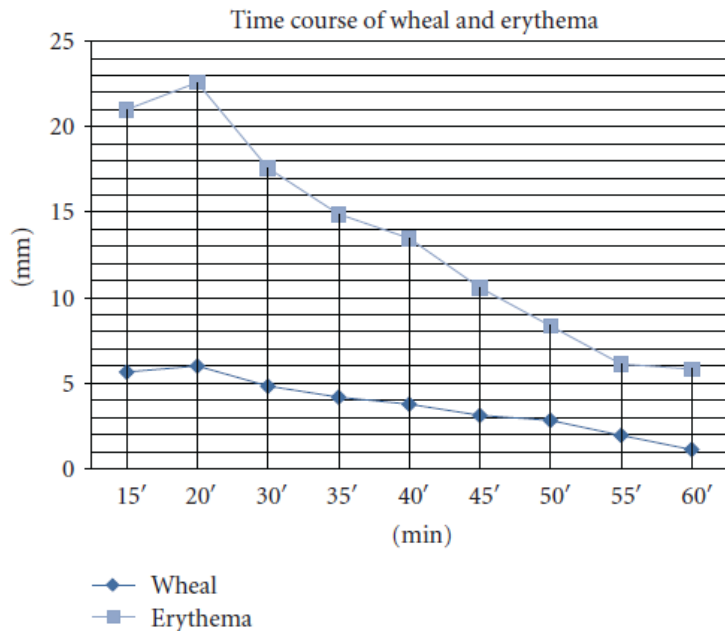


FIGURE 1:  $n = 17$  patients with histamine intolerance: skin prick test wheal size read from 15 to 60 minutes. Test substance: “pangramin prick positive control: active agent: 1% histamine dihydrochloride,” solution, (10 mg/ml), cut off level  $\geq 3$  mm.

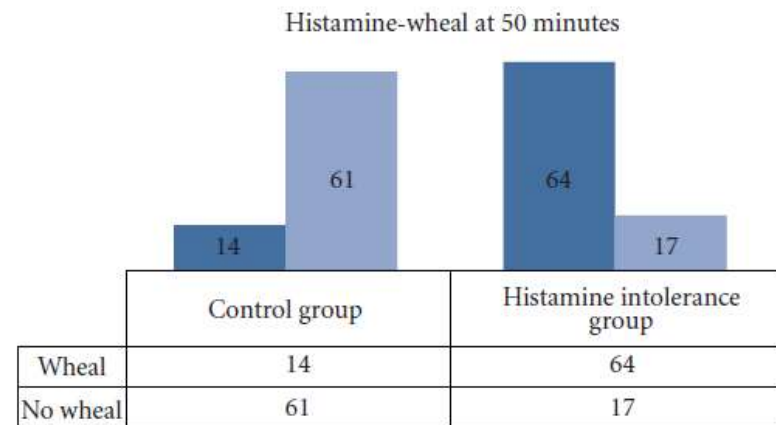


FIGURE 2: HIT group  $n = 81$ , control group  $n = 75$ ; wheal size was read 50 minutes after testing with a histamine standard prick-test, 78 /156 probands displayed a histamine-wheal  $\geq 3$  mm, 17,95% ( $n = 14$ ) from the control group and 82,05% ( $n = 64$ ) from the HIT group.

# Tratamiento

- Limitación de alimentos ricos en histamina.
  - Eliminación total es imposible.
  - Al menos 1 mes.
  - Reintroducción gradual de alimentos.
  - Permitir alimentos frescos.
- Limitación de sustancias que inhiben actividad de DAO y HNMT.
- Evitar sustancias liberadoras de histamina.
  - Estudios de contraste

# Tratamiento

- Casos severos
  - AntiH1 + AntiH2
  - Cromoglicato de sodio
- Suplementación
  - DAO
  - Zinc, cobre, Vit C y Vit B6



Supplement Facts		
Serving Size: 2 Capsules		
Servings Per Container: 10		
	Amount Per Serving	% Daily Value
Vitamin C (as ascorbic acid)	20 mg	33%
Diamine Diodase (from porcine kidney protein concentrate)	20,000 HDU	**
** Daily Value not established.		

**Other Ingredients:** Microcrystalline cellulose, HPMC (capsule), sucrose, rice starch, shellac, hydroxypropylcellulose, polyvinylpyrrolidone, hydrated magnesium silicate, acetylated cpn starch, sodium carboxymethylcellulose, titanium dioxide, and glycerol.

Hist-DAO is exclusively manufactured for healthcare practitioners under license of Scitec Diagnostic Technologies GmbH, Vienna, Austria. Patented in Austria. Patent pending in the United States.

