

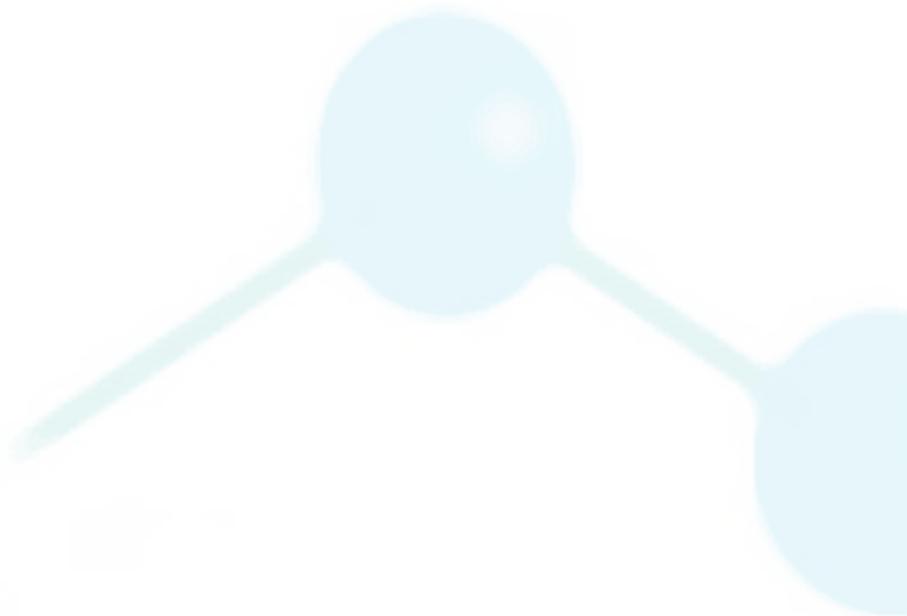
L'intolleranza all'istamina

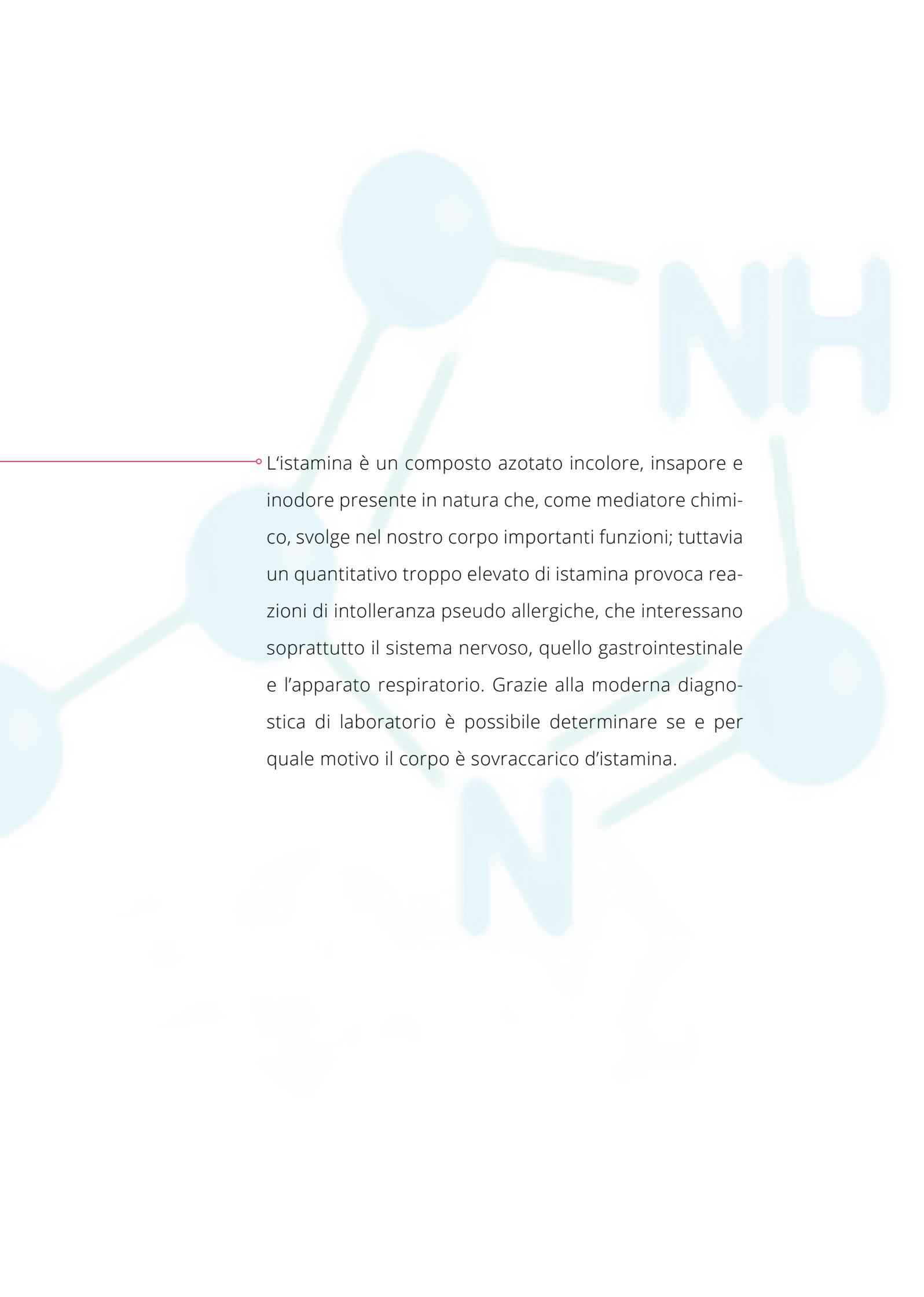


Alla ricerca dell'istamina –
grazie ai metodi della diagnostica moderna

L'intolleranza all'istamina

H₂N





◦ L'istamina è un composto azotato incolore, insapore e inodore presente in natura che, come mediatore chimico, svolge nel nostro corpo importanti funzioni; tuttavia un quantitativo troppo elevato di istamina provoca reazioni di intolleranza pseudo allergiche, che interessano soprattutto il sistema nervoso, quello gastrointestinale e l'apparato respiratorio. Grazie alla moderna diagnostica di laboratorio è possibile determinare se e per quale motivo il corpo è sovraccarico d'istamina.

L'istamina – Una sostanza importante

In primo luogo l'istamina è un'ammina biogena che viene prodotta a partire dall'amminoacido istidina; essa è presente nell'organismo umano, animale e vegetale. È immagazzinata prevalentemente nei mastociti ed è soprattutto nota come mediatore di difesa e dell'infiammazione nei confronti di sostanze dannose e di predatori. Chiunque sia mai venuto in contatto con i peli urticanti di un'ortica ha sperimentato la sua capacità di difesa: la parte cutanea interessata si arrossa, con sensazione di prurito e dolore e si gonfia.

Anche i soggetti allergici conoscono questo tipo di reazioni: il loro corpo rilascia istamina come protezione da sostanze presunte dannose ed estranee; ciò genera a sua volta reazioni soprattutto sulla cute, sulle mucose e nell'apparato gastrointestinale.

Oltre alle reazioni protettive di difesa e d'infiammazione, l'istamina, in qualità di neurotrasmettitore, ormone tissutale e mediatore chimico, svolge molteplici altre importanti funzioni, come la sollecitazione della produzione di acido gastrico, l'abbassamento della pressione sanguigna nonché la regolazione del ritmo sonno-veglia e dell'appetito ⁽¹⁾.

L'istamina nel corpo: come vi giunge e come si elimina

L'istamina ha sostanzialmente due modi per giungere nel corpo. Da una parte, l'istamina è prodotta in modo diretto dal corpo (sintesi endogena); dall'altra, essa viene introdotta dall'esterno (alimentazione esogena). Oltre alla sintesi endogena fisiologica, esiste anche una sintesi patologica con sovrapproduzione d'istamina (mastocitosi). L'introduzione esogena avviene mediante batteri produttori dell'istamina stessa che normalmente non sono presenti nell'intestino o solo in quantità minime (disbiosi dell'intestino) oppure mediante l'alimentazione ⁽²⁾.

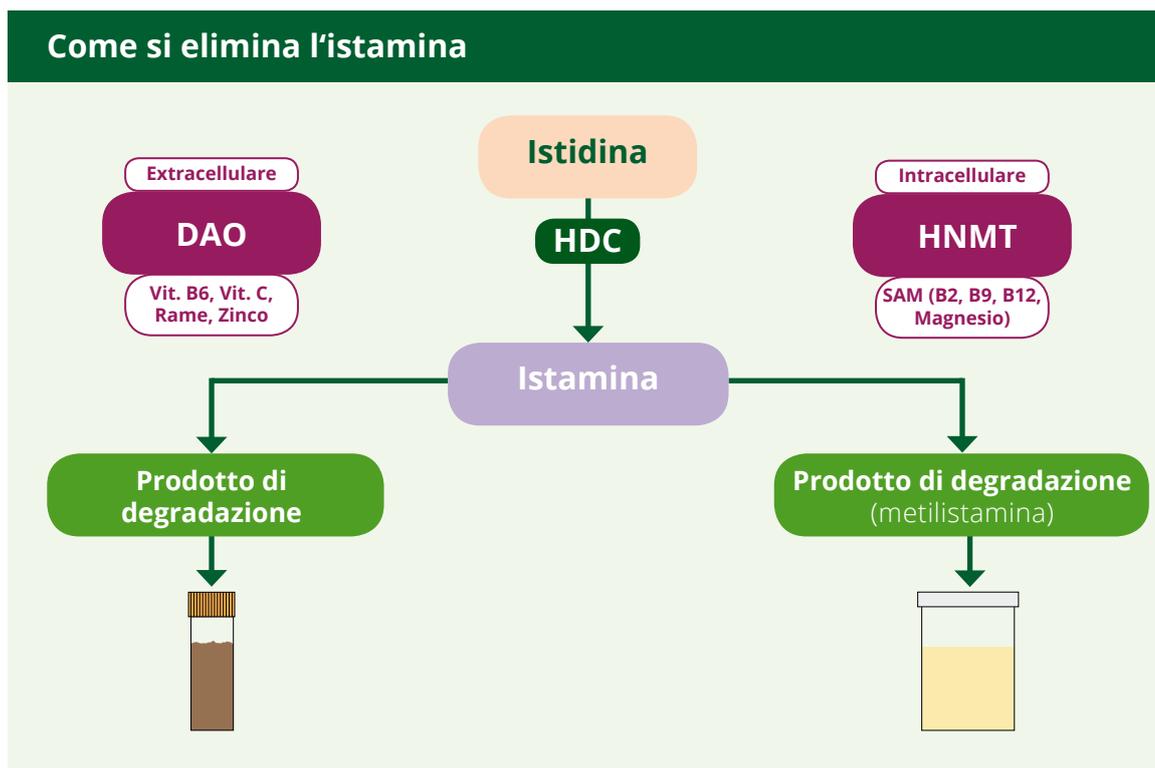
Per una persona sana, l'istamina accumulata non rappresenta un problema; normalmente il corpo è in grado, grazie ad appositi enzimi degradatori, di mantenere l'equilibrio tra l'immagazzinamento e l'eliminazione dell'istamina stessa. Tale equilibrio si può però anche incrinare. La causa può essere individuata nella sovraccarica capacità di eliminazione (concentrazione troppo elevata d'istamina, derivata p. es. dal consumo di pesce deteriorato

Una determinata dose d'istamina è importante. Tuttavia se essa è presente in eccesso, si generano disturbi – „È la dose che fa il veleno!“

= Intossicazione) ⁽²⁾ oppure in un'eliminazione ridotta della sostanza ⁽³⁾.

Due enzimi rivestono un'importanza centrale nel degrado dell'istamina (v. illustrazione 1): la diammina ossidasi (DAO) e l'istamina-N-metiltransferasi (HNMT). La DAO è prevalentemente attiva a livello extracellulare (nell'intestino) mentre la HNMT è attiva a livello intracellulare (nel fegato, nei polmoni, nei reni, nei bronchi, ecc.) ^(3, 4). La causa di una degradazione enzimatica limitata può derivare dal fatto che la quantità di enzimi e/o la capacità enzimatica sono troppo ridotte. Quest'ultima potrebbe essere originata da una carenza dei cosiddetti cofattori. Come cofattori della DAO si annoverano la vitamina B6, la vitamina C, il rame e lo zinco ⁽²⁾ mentre si considera la S-adenosil metionina (SAM) come fattore decisivo ⁽⁵⁾ per la HNMT anche se indiretto poiché subordinata al ciclo della metionina/omocisteina così come a quello dei folati, B12, magnesio, B9 ⁽⁶⁾ e B2 ⁽⁷⁾. Nel caso in cui la quantità o la capacità della DAO ossia della HNTM siano ridotte, l'istamina viene degradata in modo insufficiente accumulandosi così nel corpo. L'istamina in eccesso si ancora ai suoi recettori specifici (H1R, H2R, H3R e H4R) attivando determinati meccanismi dai quali posso derivare molteplici disturbi ^(2, 4).

Illustrazione 1.
Eliminazione enzimatica di istamina, (Mod. v. 4,7)



Istaminosi, ipersensibilità all'istamina o intolleranza all'istamina?

Parlando di istamina si impiegano diversi termini utilizzati con il valore di sinonimi. Tuttavia ciò non è del tutto corretto. Il termine "istaminosi" è il concetto generico che descrive la situazione "Nel corpo è presente troppa istamina"; non è però chiaro da dove essa derivi. Il termine „intolleranza all'istamina" è subordinato all'istaminosi e indica che la causa di un'elevata concentrazione istaminica risiede in un disturbo del rilascio o della degradazione o ancora di un'intossicazione d'istamina. Con "intolleranza" si descrive solitamente un difetto enzimatico o una carenza di enzimi ⁽⁸⁾. In caso di "intolleranza istaminica" gli enzimi necessari alla degradazione dell'istamina non sono in grado di funzionare o solo limitatamente oppure sono presenti in concentrazioni così ridotte, che l'istamina non è degradabile in modo sufficientemente rapido. In caso d'intolleranza all'istamina dunque è presente un disturbo comprovato della degradazione enzimatica. Ciò può essere la causa di un'intolleranza istamina, ma non lo deve per forza essere.

Sintomi caratteristici dell'intolleranza all'istamina

Che si tratti di istaminosi, ipersensibilità o intolleranza all'istamina, la conseguenza è sempre identica: nel sangue o nelle feci è presente un'elevata concentrazione di istamina ossia si rileva uno squilibrio tra la presenza e la degradazione dell'istamina. Nel seguente grafico sono illustrati i disturbi che ne conseguono:

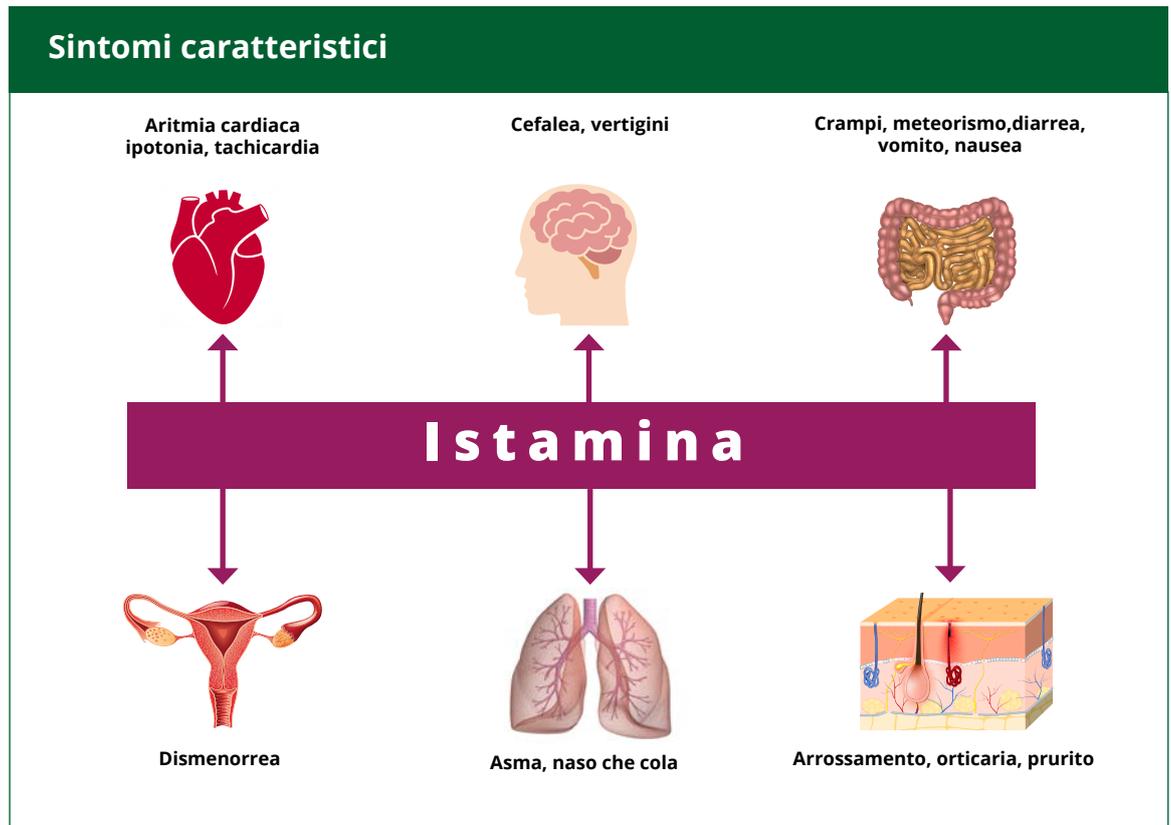


Illustrazione 2
Intolleranza istaminica - Sintomi possibili (Mod. v. 4,9)

Il percorso verso la diagnosi „intolleranza all’istamina“

In caso di pazienti che presentano i sintomi elencati (almeno due) e laddove si possa escludere un’allergia, una malattia autoimmune o una patologia intestinale, è necessario prendere in considerazione un’intolleranza istaminica. Tra le possibilità diagnostiche comprovate si annoverano:

Riscontro di elevata concentrazione istaminica nelle feci

Materiale: Test Set 909

L’istamina presente nell’intestino non degradata viene eliminata con le feci. La causa di un’elevata concentrazione d’istamina nelle feci può risiedere, tra le altre cose, nel consumo di alimenti ricchi della stessa ma anche in un’allergia alimentare, nell’alto livello di stress o nella degradazione alterata. In caso di risultato positivo del test si consiglia una diagnostica più approfondita per determinare esattamente la causa.

Riscontro di elevata concentrazione istaminica nelle urine

Materiale: Test Set 908

Un'eccessiva concentrazione di istamina nelle urine può essere ricondotta ad una degradazione ridotta di istamina da parte della HNMT. Tuttavia è anche possibile la presenza di un'allergia, di una malattia autoimmune (p. es. mastocitosi), di un'infezione parassitaria o di un tumore endocrino.

Riscontro di una ridotta capacità di degradazione totale di istamina (THAK)

Materiale: Siero

Alcuni pazienti che osservano un'alimentazione priva di istamine sono asintomatici. La causa non è tuttavia spiegabile sulla base di una quantità o una concentrazione ridotta di DAO. Si presume pertanto che esistano altre reazioni di degradazione e neutralizzazione finora sconosciute. In caso di capacità di degradazione totale non ci si limita a un determinato enzima, bensì si tengono presenti tutti i possibili meccanismi di degradazione. Per questo test non sono necessarie né una dieta speciale né una provocazione.

Riscontro di una concentrazione limitata di DAO

Materiale: Siero

Se la concentrazione di istamina nelle feci è elevata, si può presumere che la concentrazione di DAO sia troppo ridotta. Una volta confermato il sospetto, è necessario considerare che il luogo principale di produzione di DAO è l'intestino. Una carenza di DAO potrebbe pertanto essere l'indizio di una lesione della mucosa intestinale. Si consiglia assolutamente di escludere una menomazione o la sindrome dell'intestino gocciolante (Leaky gut) prima di intraprendere una terapia di sostituzione con DAO ⁽¹⁰⁾.

Riscontro di una concentrazione limitata di cofattori della DAO

Materiale: EDTA, Eparina

Una concentrazione elevata d'istamina nelle feci può essere causata da una limitata attività enzimatica della DAO. In caso di deficit dei suoi cofattori, si deve presupporre un'attività enzimatica ridotta. La DAO non è in grado di funzionare al massimo; le carenze relative dovrebbero essere compensate.

Riscontro di una concentrazione elevata di batteri produttori di istamina

Materiale: Feci

I batteri produttori di istamina sono in grado di trasformare l'istidina in istamina. Una concentrazione elevata di batteri produttori di istamina nell'intestino ⁽¹⁾, come tra gli altri *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Hafnia alvei*, può quindi essere causa di un'alta concentrazione di istamina nelle feci. Scopo principale della terapia è dunque il ripristino di una flora batterica intatta.

Intolleranza all'istamina: cosa eliminare

1. Alimenti contenenti istamina

L'istamina è contenuta in modo naturale in alcuni alimenti vegetali. Esistono anche prodotti che, in seguito a processi di elaborazione, di conservazione o anche di maturazione, divengono ricchi di istamina. Responsabili di ciò sono microorganismi che possiedono la capacità di trasformare l'istidina in istamina ⁽¹⁾. I microorganismi sono o già contenuti nel prodotto oppure vengono aggiunti durante il processo di produzione. Pertanto più un prodotto è fresco e naturale, tanto meglio esso è tollerato.

2. Ammine biogene

Diversi aminoacidi producono mediante una trasformazione enzimatica differenti ammine biogene. Responsabili di tale trasformazione sono alcuni batteri. Le ammine biogene si trovano principalmente in alimenti ricchi di proteine e fermentati ma anche in semi germogliati di cereali, noci, ananas e banane. Oltre all'ammina biogena denominata istamina esistono molte altre ammine biogene come la tiramina, la feniletilamina e la serotonina ⁽¹⁾. Tutte le ammine biogene vengono degradate attraverso la stessa via metabolica utilizzata dall'istamina; per questo motivo è presente una situazione di concorrenza. L'istamina ha un'affinità limitata nei confronti della DAO, pertanto altre ammine biogene vengono degradate più velocemente rispetto all'istamina stessa ⁽¹²⁾.



3. Alimenti istamino-liberatori

Alcune sostanze posseggono la capacità di rilasciare istamina dalle cellule della memoria endogene. Questi istamino-liberatori non posseggono direttamente istamina, ma attraverso il rilascio della stessa ne aumentano il livello nel corpo; in tal modo la capacità di degradazione è potenzialmente sovraccaricata. Alcuni esempi: alcol, determinati alimenti come fragole, noci, cioccolato e agrumi così come alcune sostanze attive medicinali ^(2,9).



4. Agenti bloccanti della diammino ossidasi

Gli agenti bloccanti della DAO inibiscono quest'ultima, così che la degradazione di istamina/ammine biogene viene limitata. Inibitori potenziali della DAO sono soprattutto alcol, nicotina e alcune sostanze attive medicinali ^(9,13).

Raccomandazioni nutrizionali in presenza di intolleranza istaminica

L'alimentazione da osservare in caso d'intolleranza istaminica dipende molto dalle singole soglie di tolleranza. Alcuni pazienti sviluppano sintomi già in presenza di concentrazioni limitatissime di istamina mentre altri sopportano l'uno o l'altro alimento contenente la sostanza. In generale si





consiglia di limitare il più possibile il consumo di alimenti contenenti istamina, ammine biogene o di alimenti istamino-liberatori. L'alcol rappresenta un caso particolare: non solo è istamino-liberatore bensì anche agente bloccante della DAO. Rilascia pertanto elevati quantitativi di istamina e al tempo stesso ne impedisce la degradazione. Si consiglia pertanto di rinunciare del tutto all'alcol. In caso di assunzione di un farmaco la cui sostanza attiva faccia parte del gruppo degli istamino-liberatori o degli agenti bloccanti della DAO è raccomandabile un consulto con il proprio medico per un possibile passaggio ad altro farmaco.

Bibliografia



- (1) Steneberg, A. Biogene Amine - Ernährung bei Histamin-Intoleranz. *Umwelt & Gesundheit*. 2 2007, S. 47-56.
- (2) Kovacova-Hanuszkova, E., et al. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol*. 2015, 43(5): 498-506.
- (3) Smolinska, S., et al. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014, S. 273-281.
- (4) Maintz, L. und Novak, N. Histamine and histamine intolerance. *American Society for Nutrition*. 07. 11 2007, S. 85: 1185 - 96.
- (5) Schwelberger, H.G., et al. Histamine Metabolism. [Hrsg.] Holger Stark. Histamine H4 receptor: a Novel Drug Target For Immunoregulation and Inflammation. *London : Versita*, 2013, S. 63-102.
- (6) Miller, A. L., N.D. und Kelly, G. S., N.D. Homocysteine Metabolism: Nutritional Modulation and Impact on Health and Disease. *Alternative Medicine Review*. 1997, S. 234-254.
- (7) McNulty, H., et al. Riboflavin, MTHFR genotype and blood pressure: A personalized approach to prevention and treatment of hypertension. *Molecular Aspects of Medicine*. Februar 2017, S. 2-9.
- (8) Reese, I., et al. Leitlinie zum Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin. *Allergo J Int*. 2017, S. 72-79.
- (9) Maintz, L., Bieber, T. und Novak, N. Die verschiedenen Gesichter der Histaminintoleranz - Konsequenz für die Praxis. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006, Jg. 103 Heft 51 - 52, Seite 3477 - 3483.
- (10) Gabriel, N. A. A. Untersuchungen zur histaminstimulierbaren Radikalproduktion im Mäusedarm: Funktionelle und morphologische Darstellung der Diaminoxidase im muralen Intestinum. *Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde der Medizinischen Fakultät*. 2015.
- (11) Pugin, B., et al. A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2017, 28.
- (12) Weiß, C. Biogene Amine. *Ernährungs Umschau*. 3 2009, S. 172-179.
- (13) Sattler, J., 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* 23. April 1988, S. 361-365.

Fonti iconografiche:

- © Tesgro Tessieri – stock.adobe.com
- © martialred – stock.adobe.com
- © designma – stock.adobe.com
- © Sebastian Kaulitz – stock.adobe.com
- © La Gorda – stock.adobe.com
- © Arcady – stock.adobe.com
- © Chistos Geourgliou – stock.adobe.com
- © rdnzl – stock.adobe.com
- © Natika – stock.adobe.com
- © Klemml25 – stock.adobe.com
- © mates – stock.adobe.com
- © ExQuisine – stock.adobe.com

biovis'

Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2
65555 Limburg
Tel.: +49/64 31/2 12 48-0
Fax: +49/64 31/2 12 48-66
info@biovis.de
www.biovis.de