



VADEMECUM DI NUTRIZIONE CLINICA

INTOLLERANZA ALL'ISTAMINA

DIETOTERAPIA NELLA PRATICA CLINICA

NCPODCAST.NET

A cura di
dott.ssa Palazzi Irene
dott.ssa Lazzaris Silvia

Settembre 2024

INDICE

1. **Cenni storici**
2. **Sintesi e metabolismo**
3. **Intolleranza all'istamina**
4. **Istamina negli alimenti**
5. **Dietoterapia**
6. **Nelle Donne**
7. **Bibliografia**

CENNI STORICI

Nei primissimi anni del novecento è stata scoperta l'istamina e inizialmente veniva chiamata con il suo nome chimico, β -imidazolylethylamine. Subito dopo, il nome "istamina" fu adottato per denotare la sua derivazione da istidina (dalla parola greca per tessuto "histos", ιστός). La sintesi chimica dell'istamina e la sua produzione dall'istidina da parte di batteri putrefattivi furono documentate nel primo decennio del XX

secolo, prima che fosse riconosciuto il suo significato biologico. Poco dopo, insieme al suo isolamento dall'estratto del fungo della segale, Sir Henry H. Dale, lavorando con George Barger e Sir Patrick Laidlaw presso i laboratori Wellcome di Londra, Regno Unito, ha aperto la strada all'indagine della fisiologia dell'istamina conducendo una serie di analisi biologiche su animali. Questo primo lavoro di Sir Henry H. Dale rappresenta uno dei pilastri fondamentali nella ricerca. L'interesse per l'istamina durante la prima metà del XX secolo si intensificò quando l'ammina endogena fu isolata dai tessuti sani, documentandone così la rilevanza fisiologica.

SINTESI E METABOLISMO

L'istamina è un'ammina biogena, potente mediatore immunologico, endocrino e neurologico. Essa può essere di sia natura endogena che derivare dall'ambiente attraverso l'alimentazione o prodotta dal microbioma intestinale (di batteri e lieviti).

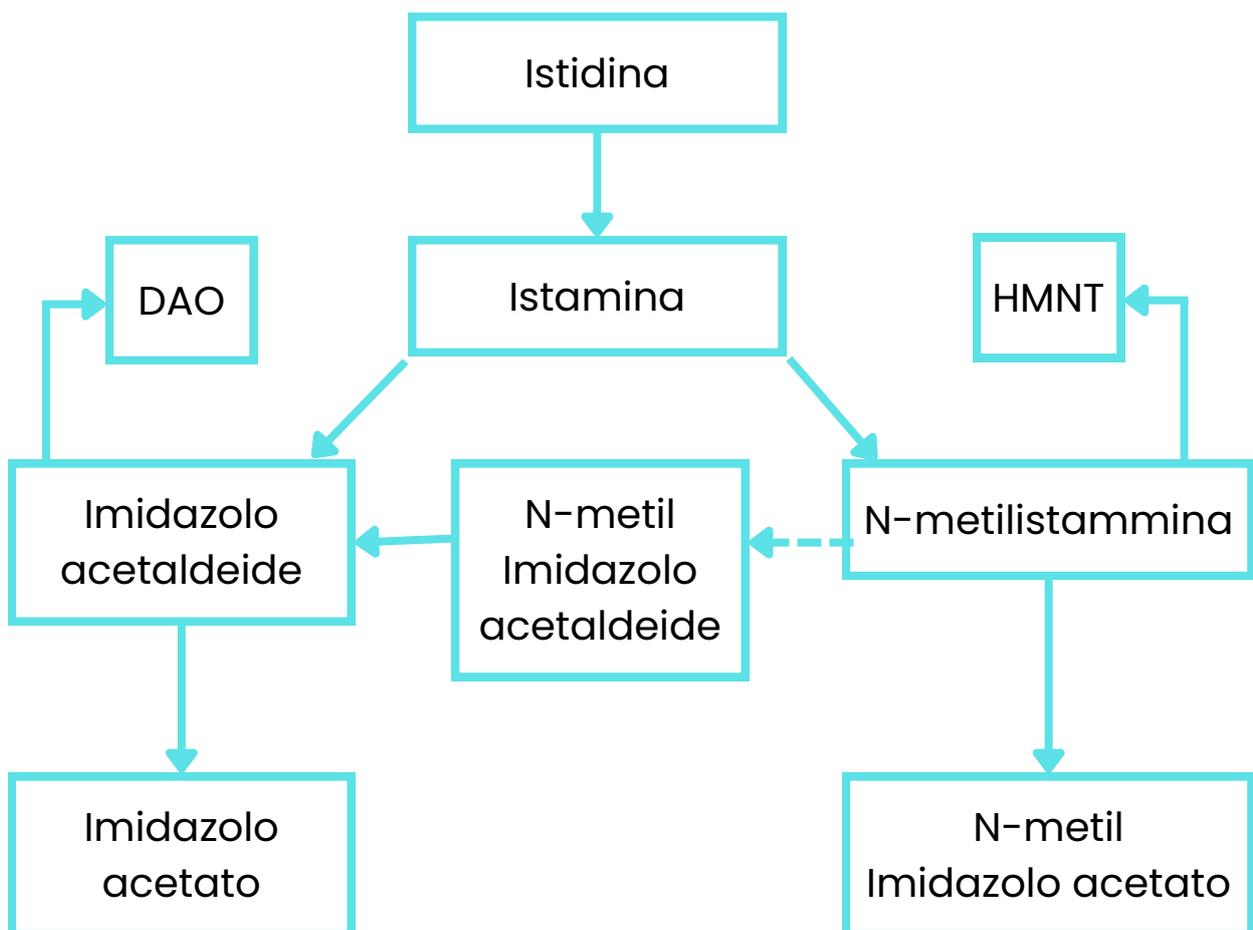
Dal punto di vista chimico è prodotta attraverso la reazione decarbossilazione dell'aminoacido istidina grazie all'enzima L-istidina decarbossilasi. Viene prodotta in maggior misura dalle cellule del sistema immunitario, ma anche dai neuroni istaminergici e dalle cellule enterocromaffini e pochi altri tessuti. Una volta prodotta viene prima immagazzinata e poi rilasciata secondo stimoli di varia natura come l'iperosmolarità, le lipoproteine, l'ipossia, da fattori fisici come traumi o estreme temperature o chimici come certe tipologie

di alimento, dai farmaci, dall'alcol. La concentrazione plasmatica dell'istamina fisiologica (circa 0.3-1 ng/ml), cioè la risultante tra la sintesi e la degradazione, è controllata a livello genetico, così come la codifica dei propri recettori distribuiti nei vari tessuti, sistemi ed apparati: tra i principali troviamo il cardiovascolare, respiratorio, neurologico, dermatologico, ginecologico, immunitario. L'emivita è relativamente breve, circa pochi minuti.

Sintesi e metabolismo o dell'istamina

Maintz L. Novak N. Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr 2007;85:1185-96

DAO - diamine oxidase HNMT- histamine-N-methyltransferase



Barriere

L'organismo, per mantenerne un bilancio tollerato di istamina, si oppone dapprima con lo strato di muco intestinale, soprattutto d'istamina esogena e poi con due principali enzimi degradativi: le deammino ossidasi (o DAO) e istamino-N-metiltransferasi. Il primo è una proteina sita per la maggior parte sulla membrana basolaterale degli enterociti, del colon ascendente, dei reni, della placenta e del timo; il secondo è una proteina citosolica ed espleta la sua azione solo nello spazio intracellulare degli organi che la esprimono.

INTOLLERANZA ALL'ISTAMINA

Si stima che la prevalenza dell'intolleranza all'istamina sia pari all'1% della popolazione e in genere si presenta più spesso nelle persone di mezza età.

La diagnosi di intolleranza all'istamina è clinicamente impegnativa perché causa vari sintomi clinici principalmente dopo l'ingestione di alimenti ricchi di istamina e questo è dovuto ad una ridotta attività dell'enzima deammina ossidasi. Semplificando è possibile affermare che è una condizione di squilibrio tra l'istamina introdotta dall'ambiente e la capacità dell'organismo di far fronte a tale quantità. Può essere accompagnata da deficit di funzionalità delle DAO. Gli effetti avversi che ne derivano sono proporzionali alla concentrazione plasmatica: da quelli di entità meno grave come orticaria, vampate, tachicardia ed emicrania fino ai più gravi come broncospasmo, collasso ipotensivo fino all'arresto

cardiaco se si superano i 100ng/ml.

Le cause di alterata funzionalità delle deamino ossidasi possono essere genetiche a livello di polimorfismi del gene che codifica per le DAO oppure reversibili per la temporanea l'assunzione di farmaci inibitori di uso molto comune come FANS, l'acido acetilsalicilico, acido clavulanico, verapamil e molti altri. Ci sono poi tutte quelle condizioni cliniche, acute o croniche che alterano la funzionalità dell'enterocita, con conseguente riduzione quali e quantitativa delle DAO. Altri fattori che contribuiscono all'intolleranza all'istamina sono l'etanolo con i suoi intermedi come l'acetaldeide, anch'essi potenti inibitori delle DAO. Ed ancora, stati di carenze micronutrizionali o di franca malnutrizione che per varia eziologia porterebbero ad una insufficiente disponibilità di vitamina C, rame e vitamina B6, cofattori enzimatici per le DAO.

Approcci diagnostici

Per fare una diagnosi corretta di intolleranza all'istamina, dato il ricco bouquet di sintomi ed organi coinvolti, è essenziale effettuare una diagnosi differenziale di esclusione per altre possibili cause che generano il quadro sintomatologico (ad es. le allergie IgE mediate, mastocitosi, ecc). Tra i vari approcci diagnostici si applica la dieta a basso tenore di istamina così strutturata: individuati almeno due o più sintomi da intolleranza manifestati dopo non più di 4 ore dall'ingestione dell'alimento scatenante, si imposta la dieta, cominciando da una prima fase di eliminazione di cibi ricchi di istamina della durata di due settimane, seguita da due fasi di reintroduzione graduale di circa 6 settimane, per un totale di 8.

E' utile raccomandare al paziente di compilare un diario alimentare (cartaceo ma anche avvalendosi di nuove app per smartphone), dove registrare il cibo consumato e gli eventuali sintomi manifestati. A conferma della diagnosi vi è il test da provocazione, un'eventuale biopsia intestinale per dosare le DAO mucosali ed analisi dei polimorfismi per il gene codificanti DAO (AOC1).

ISTAMINA NEGLI ALIMENTI

L'istamina è contenuta sia in alimenti di origine animale che vegetale in concentrazioni variabili come formaggi stagionati, alcuni tipi di pesce congelati o conservati soprattutto tonno sardine e sgombri, carni stagionate, alcuni prodotti fermentati con crauti, alcuni tipi di vino rosso, champagne, spinaci, pomodori. Inoltre, a questi si aggiungono gli alimenti detti "istamina liberatori" così denominati poiché la loro assunzione comporta il rilascio di istamina dal sistema immunitario, tra questi troviamo come agrumi, ananas fragole, papaya, noci, cioccolato, spinaci. Alcune altre amine biogene che sono presenti sia negli stessi cibi che contengono istamina che in alimenti differenti, aumenterebbero la liberazione di istamina a livello di mucosa intestinale per competizione con i siti di legame delle mucine o per saturazione delle DAO. La presenza di istamina e delle amine biogene nei cibi varia anche in relazione alla fonte alimentare, dal grado di maturazione, freschezza, tipologia, pH, contenuto in sale e in proteine (per il contenuto di istidina), contenuto microbico, lavorazione e

conservazione.

Contenuto di istamina negli alimenti

Maintz L. Novak N. Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr 2007;85:1185–96

ND, not detected

ALIMENTO	ISTAMINA (mg/Kg)
Pesce	
• Sgombro	1–20/1–1788/ND–210
• Aringa	1–4/5–121/1–479
• Sardina	ND/14–150/3–2000
• Tonno	ND/ND/1–402
Formaggio	
• Gouda	10–900
• Camembert	0–1000
• Cheddar	0–2100
• Emmental	5–2500
• Svizzero	4–2500
• Parmigiano	10–581
Carne	
• Salsiccia	ND–650
• Salame	1–654
• Prosciutto	38–271
Verdura e derivati	
• Crauti	0–229
• Spinaci	30–60
• Melanzane	26
• Ketchup	22
Aceto di vino rosso	4

DIETOTERAPIA

La LOW-ISTAMINE DIET ossia un'alimentazione a ridotto contenuto di istamina rappresenta il gold standard nel trattamento dell'intolleranza all'istamina. Data la grande varietà genetica individuale (SNPs) e del microbioma, alla quale si aggiunge il largo range di gradiente di concentrazione delle amine biogene negli alimenti, la dieta a basso contenuto di istamina non è computabile categoricamente, ma ci si può avvalere di una lista di alimenti che si divide per quelli tendenzialmente a maggior e minor contenuto.

Lo scopo di una dieta a basso tenore di istamina è di educare il paziente ad acquisire abitudini che lo proteggano dallo scatenamento degli effetti avversi dell'istamina. La dieta non deve essere né restrittiva né invalidare la qualità della vita, quindi il clinico deve saper guidare la persona a gestire l'alimentazione in modo consapevole, comprendendo l'integrazione corretta di vitamina C, B6 e rame ed in alcuni casi enzimi digestivi. In generale cuocere gli alimenti con bolliture o cotture alla griglia, non è risultato efficace come accorgimento per abbattere il contenuto di amine biogene in quanto esse sono termostabili. Anzi potrebbe aumentarne la disponibilità come nelle melanzane, carne e pesce grigliati. Tuttavia, la bollitura di carne e pesce in alcuni casi può ridurre il contenuto di istamina, come anche bollire gli spinaci ne ridurrebbe il contenuto dell'80% circa.

Nei casi più complessi o più gravi è utile la prescrizione da parte del medico di antistaminici da usare per un tempo limitato o la supplementazione delle DAO esogene derivate del

maiale. L'aderenza corretta alla dieta a basso tenore di istamina porta al miglioramento soprattutto delle manifestazioni gastrointestinali, cutanee e neurologiche. In ultimo ma non per minore importanza, stanno emergendo studi a supporto della tesi che correggere uno stato di disbiosi intestinale a sfavore dei ceppi istaminogenici più la somministrazione di ceppi non corredati di istidina decarbossilasi, potrebbe essere un valido adiuvante al trattamento dell'intolleranza all'istamina. Se non si osserva alcuna riduzione della sintomatologia, è raccomandando il proseguo dell'indagine clinica di competenza dei neurologi, gastroenterologi, endocrinologi, dermatologi o di natura psicosomatica.

NELLA DONNA

Le donne sono più soggette a soffrire di intolleranza all'istamina rispetto agli uomini. E coloro che ne soffrono vedono una ciclicità dei sintomi che seguono il trend delle fasi del ciclo mestruale. Nel tratto genitale femminile l'istamina è prodotta dai mastociti, cellule endoteliali, ed epiteliali di utero ed ovaie. Per un interplay tra istamina ed estrogeni, si osserva dismenorrea primaria per incremento le contrazioni uterine. Oppure si può osservare gonfiore ed aumento di taglia in corrispondenza della fase ovulatoria ed al picco estrogenico. Una nota, se vogliamo positiva, è l'aumento delle deaminoossidasi in una donna in gravidanza a livello placentare di circa 500 volte, aumentando l'efficienza di

degradazione dell'istamina fino a portare anche ad una remissione dell'intolleranza in questa fase di gestazione per chi ne soffre.

BIBLIOGRAFIA

Maintz L. Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1185–96

Kanny G. et al. No correlation between wine intolerance and histamine content of wine. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2001;107:375–378

Comas-Basté O. et al. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules* 2020;10, 1181

Enko D et. al. Concomitant Prevalence of Low Serum Diamine Oxidase Activity and Carbohydrate Malabsorption. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016;1-4

Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Costa-Catala J, Iduriaga-Platero I, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC and Latorre-Moratalla ML (2022) The Rate of Histamine Degradation by Diamine Oxidase Is Compromised by Other Biogenic Amines. *Front. Nutr.* 9:897028.

Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Duelo A, Veciana-Nogués MT, Berlanga M, Vidal-Carou MC and Latorre-Moratalla ML (2022) The dietary treatment of histamine intolerance reduces the abundance of some histamine-secreting bacteria of the gut microbiota in histamine intolerant women. A pilot study. *Front. Nutr.* 9:1018463.

Reese I. et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine. *Allergo J Int* (2017) 26:72–79

De Palma G. et al. Histamine production by the gut microbiota induces visceral hyperalgesia through histamine 4 receptor signaling in mice. *Sci. Transl. Med.* 2022; 14

Maintz L. et al. Effects of histamine and diamine oxidase activities on pregnancy: a critical review. *Human Reproduction Update*, 2008 Vol.14, No.5 pp. 485–495

Fioramani M et al. Histamine-producing bacteria and their role in gastrointestinal disorders. *Gastroenterologist Hepatol* 2023 Jul-Dec;17(7):709-718.

Balla Kohn J. Is There a Diet for Histamine Intolerance? *JOURNAL OF THE ACADEMY OF NUTRITION AND DIETETICS* 2014

Lackner S. et al. Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance. *European Journal of Clinical Nutrition* (2019) 73:102–104

Smolinska, S.; Winiarska, E.; Globinska, A.; Jutel, M. Histamine: A Mediator of Intestinal Disorders—A Review. *Metabolites* 2022, 12, 895.

Maintz L. et al. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1185–96.

Schnedl W.J. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res* 2019;17(3):427–433

Arih, K.; Đordžević, N.; Košnik, M.; Rijavec, M. Evaluation of Serum Diamine Oxidase as a Diagnostic Test for Histamine Intolerance. *Nutrients* 2023,

Sánchez-Pérez, S.; Comas-Basté, O.; Duelo, A.; Veciana-Nogués, M.T.; Berlanga, M.; Latorre-Moratalla, M.L.; Vidal-Carou, M.C. Intestinal Dysbiosis in Patients with Histamine Intolerance. *Nutrients*

Shulpekova, Y.O.; Nechaev, V.M.; Popova, I.R.; Deeva, T.A.; Kopylov, A.T.; Malsagova, K.A.; Kaysheva, A.L.; Ivashkin, V.T. Food Intolerance: The Role of Histamine. *Nutrients* 2021, 13, 3207.

Sánchez-Pérez, S.; Comas-Basté, O.; Veciana-Nogués, M.T.; Latorre-Moratalla, M.L.; Vidal-Carou, M.C. Low-Histamine Diets: Is the Exclusion of Foods Justified by Their Histamine Content? *Nutrients* 2021, 13, 1395.

Nazar, W.; Plata-Nazar, K.; Sznurkowska, K.; Szlagatys-Sidorkiewicz, A. Histamine Intolerance in Children: A Narrative Review. *Nutrients* 2021, 13, 1486.

Schnedl,W.J.;Enko,D. Histamine Intolerance Originates in the Gut. *Nutrients* 2021, 13, 1262.

Hrubisko,M.;Danis,R.; Huorka, M.; Wawruch, M. Histamine Intolerance—The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients* 2021,13,2228.

Enko D et al. Serum diamine oxidase activity is associated with lactose malabsorption phenotypic variation. *Clinical Biochemistry* 50 (2017) 50–53

