

# SOMATOFORMNÍ VEGETATIVNÍ DYSFUNKCE, NEBO HISTAMINOVÁ INTOLERANCE DÍKY GENETICKÉMU DEFEKTU DIAMINOXIDÁZY? ANEBO OD FENOMENOLOGICKÉ DIAGNÓZY FUNKČNÍ PORUCHY KE GENETICKY DETERMINOVANÉ KLINICKÉ JEDNOTCE

SOMATOFORM AUTONOMIC DYSFUNCTION OR HISTAMINE INTOLERANCE DUE  
TO GENETIC DEFECT OF DIAMINE OXIDASE?  
FROM THE PHENOMENOLOGICAL DIAGNOSIS OF FUNCTIONAL DISORDER  
TO GENETICALLY DETERMINED CLINICAL UNIT

MILOSLAV KOPEČEK<sup>1,2</sup>, JINDŘIŠKA KOPEČKOVÁ<sup>3</sup>, CYRIL HÖSCHL<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Národní ústav duševního zdraví, Klecany

<sup>2</sup>3. LF UK, Praha

<sup>3</sup>Homolka Premium Care a.s., Praha

## SOUHRN

Kazuistické sdělení popisuje případ mladého muže s příznaky gastrointestinálními, kožními a psychiatrickými. Tyto příznaky souvisely podle názoru autorů s histaminovou intolerancí (HIT), jejímž podkladem byla snížená sérová aktivita diaminooxidázy (DAO) a 3 mutace v genu AOC1, který kóduje DAO. DAO je enzym produkovaný ve střevě, který rozkládá histamin. Popsané mutace snižují efektivitu DAO a tím odbourávání histamINU, který je pro tělo toxicní. Příznaky HIT mají značný překryv s psychosomatickými poruchami a alergiemi. Pacient splňoval dg. kritéria mírné deprezivní poruchy, kdy intenzita deprezivity měřena sebehodnotícími škálami dosahovala klinické úrovně, jakož i intenzita úzkostních příznaků. Před průkazem organické etiologie pacient naplňoval diagnostická kritéria somatoformní vegetativní dysfunkce – dolní gastrointestinální trakt a podle gastroenterologů se jednalo o syndrom dráždivého tračníku. Je možné, že někteří pacienti s HIT, která není rozpoznána somatickými lékaři, se dostanou do psychiatrické péče s podezřením na psychosomatické onemocnění, které je však organického původu a pro tuto poruchu existuje specifická léčba. Otázky na HIT, v případě podezření na ni pak i průkaz biomarkerů HIT, by se měly stát součástí lékařské praxe u tzv. psychosomatických poruch, jež mají s HIT symptomatický překryv. Uvedená kazuistika ilustruje příklad, jak by bylo možné v některých případech dekonstruovat popisnou diagnózu funkční poruchy do geneticky determinované klinické jednotky.

**Klíčová slova:** histaminová intolerance, diaminooxidáza, genetika, úzkost, deprese, somatoformní vegetativní dysfunkce, dráždivý tračník, psychosomatika, dieta

## SUMMARY

The case study describes young man suffering with gastrointestinal, skin and psychiatric symptoms. These symptoms were associated with histamine intolerance (HIT) that was induced by low serum activity of diamine oxidase (DAO) and due to 3 mutations in AOC1/DAO gene. DAO is the enzyme produced by the intestines that breaks down histamine. These mutations decrease effectiveness of DAO and break down of histamine, which is toxic for body. The symptoms of HIT have large symptomatic overlap with psychosomatic disorders or allergies. Our patient did fulfill diagnostic criteria for mild depressive disorder. The intensity of depressive symptoms measured by self-evaluation scales was clinically significant as well as intensity of anxiety symptoms. The patient fulfilled diagnostic criteria for Somatoform autonomic dysfunction – lower intestinal tract and irritable bowel syndrome before the proof of histamine intolerance (HIT). It is possible that some patients with HIT who are not recognized by somatic doctors may enter psychiatric care with suspicion of psychosomatic disease, which is in fact of organic origin and can be specifically treated. Questions on HIT, and if suspected, then the identification of HIT biomarkers, should become part of the medical practice of so-called psychosomatic disorders that have symptomatic overlap with HIT. The presented case report is an example how we would deconstruct the phenomenological diagnosis of functional disorder to genetically determined clinical unit.

**Key word:** histamine intolerance, diamine oxidase, genetics, anxiety, depression, somatoform autonomic dysfunction, irritable bowel syndrome, psychosomatic disorders, diet

### Kazuistické sdělení

**Šestadvacetiletý muž** přichází k diagnostické hospitalizaci do Národního ústavu duševního zdraví (NUDZ) pro výrazný váhový úbytek a únavu k vyloučení depresivní poruchy. Jde o první hospitalizaci na psychiatrii.

**RA:** Rodinná anamnéza je z psychiatrického pohledu negativní.

**OA:** Pacient byl od předškolního věku léčen pro alergii. Uzávře se např. osypal po pomeranči. V dětství převažovaly příznaky senné rýmy a dýchacích obtíží. Pacient byl hospitalizován a operován pro tříselnou kýlu ve 13 letech. Pro střevní obtíže je sledován na gastroenterologii od roku 2019, kde udával průjmovitou a nepravidelnou stolicu bez příměsi krve a hlenu spolu s bolestmi břicha křečovitého charakteru. Úbytek hmotnosti udává přibližně od září 2018. Sonografie břicha provedená v květnu 2019 byla bez patologického nálezu. Kolonoskopie byla provedena v květnu 2019 a endoskopický nález byl normální. Laboratorní vyšetření nepotvrdila nesnášenlivost na lepek a mléko (negativní transglutamáza, nepřítomnost IgM, IgG a IgE proti kravskému mléku). Z dosavadních nálezů byly zvýšené celkové IgE bez další specifikace a hraničně zvýšené IgA na kravské mléko. Ostatní laboratorní parametry byly v mezích normy. Stav byl gastroenterologem uzavřen jako dráždivý tračník.

**Abúzus:** Pacient přestal kouřit cigarety v říjnu 2019, v tu dobu přestal také pít alkohol, protože ten zhoršoval jeho gastrointestinální (GIT) příznaky. Do té doby se jednalo z pohledu psychiatrie o bezproblémové pití. Od 15 let kouří marihuanu. Preferuje variantu indica a skunk, poslední dobou kouří každý den. K hospitalizaci si marihuanu nevzal, na skautský tábor si ji také nebral a vydržel to bez obtíží. Jiné drogy neguje, gambling 0.

**SPA:** Pacient pracuje jako asistent pedagoga, práce ho baví. Napsledy byl v práci před nástupem k hospitalizaci. Po ZŠ studoval gymnázium, pak 2× nedokončil studium na VŠ, vždy ukončil po 1. ročníku. Nakonec absolvoval bakalářské studium na zemědělské univerzitě, obor vzdělávání a poradenství.

**FA:** K hospitalizaci přichází s balíčkem léků. Nyní užívá jen Dithiafen (bisulepin) na noc, protože ho svědí kůže. Relvar (flutikason furoát, vilanterol trifénát) užívá pouze v případě dušnosti, dlouho ho nepotřeboval. Ostatní léky, co si vzal s sebou, nyní neužívá. Šlo o antialergika na kůži, roztoky proti sekreci a zánětu nosní dutiny, rehydratační roztok při průjmech.

**Koničky:** Ve volném čase hraje videohry 2–3 hod denně. Dříve byl aktivní ve skautu jako vedoucí oddílu, nyní pracuje ve skautu na jiné pozici.

**PA:** Z psychiatrické anamnézy zmiňuje ADHD od dětství, které nebylo léčeno. Ve 4 letech utrpěl trauma, když jeho otec zahynul při výkonu povolání. Od té doby vychováván se 3 staršími sourozenci pouze matkou. Ve 3. třídě měl snad příznaky deprese a noční děsy. Ríkali mu, že je dyslekтик, dysgrafik, obojí měl v lehké formě. Projevy ADHD byly podle pacienta: hyperaktivita, agresivita, roztřkanost, neumí si organizovat čas, to zůstává dodnes. Nyní je schopen se lépe soustředit. Zůstávají však rezidua ADHD. Např. skáče do řeči, přestane se po delší době soustředit. Má problém věci dotaňovat do konce.

**NO:** Úbytek hmotnosti za poslední 2 roky je cca 20 kg. Nyní váží 63 kg. Vysadil lepek, pak vysadil i mléko. Poslední měsíc jí jenom kaše, resp. ty tvoří asi 50 % stravy, protože to je jediná věc, po které mu není špatně. Poslední dobou nemá průjmy, které ho v minulosti sužovaly. Stolici má však neformovanou, trhavou. Dříve mívá křeče v bříše, budil se v noci, potil se, cítil nadýmání. Břicho je nyní klidnější než před rokem, ale stále to není dobré. Na nechutenství si nestěžuje, ale bojí se jist, aby neměl bolesti břicha a necítil se špatně. Od října 2019 má výrážku na kůži, kterou měla rovněž přítelkyně. Výrážku má lokalizovanou na bříše

i končetinách, svědí ho, a to nejvíce v noci, kdy se potí a budí se „horkostí“. Potěšení mu přináší smysluplná práce, práce s dětmi, zlepšování partnerského vztahu. Práce ho moc baví. Rád dělá věci pro druhé, ale sebe rád nemá.

**Psychometrické škály:** V Beckově stupnici pro hodnocení deprese (BDI-IA) hodnotil depresivitu 19 body (Beck et al., 1979). V BDI skóroval 3 body (nejvyšší skóř) v položkách: smutek (jsem nešťastný, že to nemohu snést), únavnost (únavu mi zabírá cokoliv dělat), ztráta hmotnosti a starost o tělesný stav (moje bolesti a těžkosti mě vyčerpávají). Jeden bod skóroval v položkách: pesimismus (obávám se budoucnosti), pocit neúspěchu (v životě jsem měl více smůly), neuspokojení z činností (věci mě tak netěší), vina (často míval pocit viny), nenávist sebe sama (zklamal jsem se v sobě), pláčivost (pláču nyní častěji) a podrážděnost (jsem častěji podrážděný). V sebeposuzovací rychlé škále depresivní symptomatiky [QIDS-SR16 (Rush et al., 2003)] dosáhl 10 bodů.

V Beckově inventáři úzkosti (BAI) skóroval nejvíce 2 body, což znamená střední intenzitu, která byla „nepříjemná, ale dalo se to vydržet“, v položkách: neklid, nervozita, třes, panika, trávicí obtíže (Beck et al., 1988). Celkové skóre BAI bylo 17 bodů, což je u mužů významná hladina úzkosti (Kamarádová et al., 2016). Skála celkového dojmu CGI byla hodnocena jako 4 – středně silně nemocen (Guy, 1976).

**SPP:** Psychický stav v době přijetí byl lucidní, orientovaný, spolupracující, klidný, bez poruch vnímání, psychomotorické tempo v normě, myšlení bez obsahových poruch, katathymně zkreslené, hodně soustředěné na téma bezpečné stravy a tělesné obtíže, únavu, vyčerpanost, bolesti břicha, pocit nadýmání a plnosti břicha. Nálada byla pokleslá, ale odklonitelná. Afektivita byla labilní. Při otázkách na dětství měl oči v slzách. Dále popisoval neklid, nervozitu, občas podrážděnost s plačivostí. Spánek hodnotil spíše dobře, ale zmiňoval občasné buzení v noci kvůli horkosti a svědění. Spontánně udává rezidua ADHD: špatná organizace času, impulzivita, netrpělivost, potíže s udržením pozornosti a vytrvalosti. Je přítomen značný úbytek hmotnosti v posledních dvou letech s akcelerací za poslední rok. Není přítomno nechutenství, najedl by se i rád, ale obává se tělesného i psychického post-prandiálního efektu. Pacient byl bez auto a heteroagresy. Náhled na obtíže byl zachován.

**SSP:** Vstupní hmotnost činila 63,7 kg, výška: 175 cm, BMI 20,8, pulz: 80 min, TK 113/82. Na bříše a končetinách měl svědív diseminovaný papulosní exantém (obr. 1).

**Závěr:** Pracovní diagnóza zněla somatoformní vegetativní dysfunkce – dolní gastrointestinální trakt, dráždivý tračník, svědív exantém, škodlivé užívání THC, rezidua ADHD a alergické onemocnění dýchacích cest v anamnéze. Diferenciálně diagnosticky jsme zvažovali alergické onemocnění GIT a depresivní poruchu se somatizacemi.

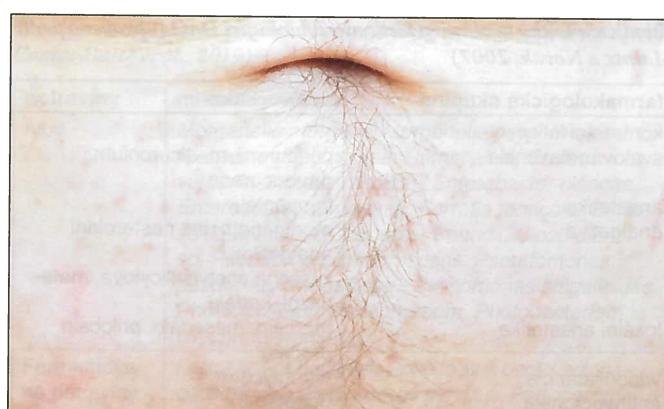
Protože mimo svědění dominovaly stížnosti na průjmy, úbytek hmotnosti a anxiózně-depresivní ladění, zahájili jsme léčbu amitriptylinem, který byl titrován do dávky 50 mg per die. Dále jsme doporučili úplnou abstinenci od THC.

Laboratorní odběry vyloučily alergii na lepek (endomysium, gliadin, transglutamináza – vše negativní), β-laktoglobulin a sóju, anemii, celkový záňet (CRP, sedimentace, leukocyty), zánečlivé onemocnění střeva (ASCA IgG i IgA) či malabsorpci vitaminů (B9, B12). Hladina vitamínu D byla nižší – 40,9 nmol/l, ale vzhledem k zimnímu období nebyla využitelná jako primárně klinicky významná. Funkce ledvin (urea, kreatinin) a jater (bilirubin, ALT, AST, GMT) byly intaktní. V laboratorních nálezech dominovaly zvýšené celkové IgE protilátky (469 kU/l, norma <150 kU/l), eozinofilie (absolutní počet  $0,11 \times 10^9/l$ , norma  $<0,065 \times 10^9/l$ ) a zvýšený eozinofilní kationtický protein  $109 \mu\text{g}/\text{ml}$  (norma  $<13,3 \mu\text{g}/\text{ml}$ ).

Mimo alergické etiologie se nabízela možnost parazitárního onemocnění, jež bylo vyloučeno opakováně negativním



Obrázek 1: Papulózní exantém před léčbou



Obrázek 2: Výbled exantému při propuštění z hospitalizace

vyšetřením stolice. Příklady potravin, které způsobovaly pacientovi těžkosti, byly česnek, citrusy, vajíčka a alkohol. Protože pacient udával svědění na kůži a výsev papul také v závislosti na některých jídlech (popisoval zároveň pálení GIT, pocit slabosti, únavy a nižší tlak krve), pojali jsme podezření na souvislost mezi kožními a GIT příznaky způsobené histaminem (viz tab. 1 a 2), který nemusí souviset jen s alergickými reakcemi. Depresivní příznaky jsme považovali za sekundární, přestože pacient naplňoval anamnesticky formální kritéria mírné depresivní poruchy, během hospitalizace byl emočně živý a afektivita spíše reagovala na GIT problematiku. Amitriptylin pacient toleroval dobře, pasáž se zpomalila, hmotnost po týdnu podávání amitriptylinu 50 mg p. d. narostla o 1,3 kg, pacient si pochvaloval kvalitnější spánek, ústup svědění, ale pocit plnosti a břišní nepohody přetrval. Konziliární kožní vyšetření popsallo na trupu a horních končetinách papulózní exantém, celkem ohrazený, místy ve dvojicích. Stav byl uzavřen jako susp. scabies a lékařka doporučila pacienta přeléčit Infectoscabem (permetrinum), kdy by jeho rychlý efekt znamenal průkaz infekce. Podezření na scabies bylo vyvráceno absencí jeho efektu. Poté byl kožní lékařkou doporučen Belogent (gentamycin+betametason) lokálně na ložiska 2× denně 1. týden, 1× denně 2. týden a dále ob den. Po 3 týdnech léčby došlo k výbledu exantému na břiše (obr. 2) i končetinách, trvalo však intermitentní svědění v noci v návaznosti na stravu, která rovněž nadýmala.

Konziliární gastroenterologické vyšetření stav uzavřelo jako dráždivý tračník a algický břišní syndrom a doporučilo léčbu sulpiridem. V rámci vyšetření proběhla konzultace s nutriční terapeutkou, která pacienta poučila o dietě LOW-FODMAP. FODMAP je zkratka pro skupinu krátkých řetězců uhlvodísků. Konkrétně se jedná o Fermentovatelné Oligosacharidy (sem spadá například lepek, cibule, česnek...), Disacharidy (laktóza), Monosacharidy (fruktóza) a Polyoly (alkoholové cukry). Jsou to karbohydráty, které jsou velmi špatně absorbovány v tenkém střevě. Ty pak

nestravené putují do tlustého střeva, kde dochází ke kvašení. To způsobuje u jedinců se syndromem dráždivého tračníku obtíže, jako jsou nadýmání, křeče v břiše a průjem. Tato dieta a bezpečné potraviny v ní uvedené nebyly zcela konzistentní se zkušenostmi pacienta. Některé nerizikové potraviny ve FODMAP (např. vejce, losos, citrusy) mu způsobovaly obtíže, a tak jsme se s hypotézou o původu obtíží vznikajících pouze na základě fermentovatelných oligosacharidů nespokojili. Protože přetrvaly příznaky břišního dyskomfortu a pálení i svědění kůže, sílilo podezření na histaminovou etiologii obtíží (tab. 1 a tab. 2). Zvažovali jsme možnost 1. alergické reakce, 2. histaminové intolerance (HIT) na podkladě nedostatečné funkce diaminooxidázy (DAO), 3. systémové mastocytózy nebo 4. syndromu aktivace žírných buněk. DAO je na mědi závislý enzym, který je zodpovědný za oxidativní deaminaci diaminů, jako je např. histamin, cadaverin a putrescin (Wolvekamp a DeBruin, 1994). V případě systémové mastocytózy či syndromu aktivace žírných buněk (Afrin et al., 2015) dochází k uvolnění histaminu z mastocytů. Pro alergickou reakci svědčily laboratorní výsledky, ale nenašli jsme jednotný alergen, který by alergii způsobil. Protože amitriptylin může inhibovat aktivitu DAO stejně jako jiné léky (tab. 3), vysadili jsme ho před plánovaným odběrem DAO a nahradili jsme ho nízkou dávkou sulpiridu, která byla doporučena gastroenterology. O sulpiridu nejsou informace o jeho ovlivnění DAO. Byly provedeny krevní odběry na tryptázy (ukazatel mastocytózy či aktivace žírných buněk), stanovení hladiny DAO v séru a stanovení variant v genu AOC1 (Amine Oxidase, Copper Containing 1), který je zodpovědný za sníženou produkci

Tabulka 1: Efekt histaminu v závislosti na plazmatické koncentraci (upraveno podle Maintz a Novak, 2007)

koncentrace histaminu (µg/ml)	klinický efekt
0,3–1	norma
1–2	zvýšená sekrece žaludečních štáv, zv. pulzu
3–5	tachykardie, bolest hlavy, kopřívka, svědění
6–8	snižení tlaku
7–12	bronchospasmus
100	srdeční zástava

Tabulka 2: Potraviny obsahující či uvolňující histamin (upraveno podle Maintz a Novak, 2007)

rostlinné	živočišné	další
citrusy	ryby	víno, zvláště červené
jahody	korýši	pivo, zvláště kvašené
ananas	vepřové maso	alkohol
ořechy	vaječný bílek	kvasnice
arašídy	fermentované salámy a sýry	ocet
rajčata	uzené, sušené, solené maso	aditiva
špenát	paštiky	lékořice
fermentovaná zelenina (např. kysané zelí)		koření
čokoláda		

Tabulka 3: Látky uvolňující histamin či blokující DAO (upraveno podle Maintz a Novak, 2007)

farmakologická skupina	účinná látka
kontrastní látky svalová relaxancia	pancuronium, alcuronium, d-tubocurarin
anestetika analgetika	thiopental morfín, pethidin, nesteroidní analgetika, kyselina acetylsalicylová, metamizol, kodein
lokální anestetika	marcain, mesocain, prilocain, procain
vasodilatancia antihypotonika antihypertenziva	nitroglycerin dobutamin verapamil, alprenolol, dihydralazin, clonidin
antiarytmika diureтика prokinetika antibiotika/anthelmintika/ chemoterapeutika	propafenon amilorid metoklopramid cefuroxim, cefotiam, doxycyclinum, chloroquin, imidazol, isoniazid, kys. klavulanová, levamisol, pentamid, thiazol, trimethoprim
mukolytika broncholytika H2-blokátory cytostatika antidepresiva antihistaminika	acetylcystein, ambroxol aminophyllin cimetidin cyclophosphamid amitriptylin, bupropion promethazin

DAO. Po vysazení amitriptylinu se objevily znova průjmy, svědění, zhoršení spánku, kterým sulpirid nedokázal zabránit. Po odběrech krve zahájil pacient eliminační dietu (eliminuje vliv histamINU) a v základu kombinuje pouze brambory a suchou rýži, které jsou histamin neutrální. Zpočátku se zdálo, že je dieta efektivní, ale v jejím průběhu si pacient opět stěžoval na GIT dyskomfort. Po podrobném rozboru potravin jsme zjistili, že vznik obtíží při eliminační dietě byl způsoben požitím čaje s citronem a vypitím mešního vína. Citron i víno patří mezi histaminové liberátory (tab. 2). Vyhledali jsme a pacientovi předali seznam potravin, které jsou rizikové pro histaminovou intoleranci, aby se předešlo další expozici histaminu ze stravy či jeho liberátorů. Protože bylo obtížné eliminační dietu udržet, vrátili jsme se k amitriptylinu, který měl parciální symptomatický efekt. Pro stížnost na únavu a tendenci k zácpě byl amitriptylin redukován na 25 mg p.d. Před dimisí bylo skóre BDI-IA 8 bodů (redukce z původních 19 bodů, tedy o více než 50 %, která je hodnocena jako odpověď na léčbu depresivních příznaků). BAI 11 bodů (mírná redukce úzkostních příznaků z původních 17 bodů). Na zlepšení psychického stavu se mimo eliminační diety mohla dále podílet abstinence od THC, léčba amitriptylinem či režim oddělení. Protože v době ukončení hospitalizace nebyly výsledky odběru krve k dispozici a organická složka nebyla potvrzena, stav byl uzavírána jako somatoformní vegetativní dysfunkce – dolní GIT, dráždivý tračník, svědívý exantém, škodlivé užívání THC s aktuální abstinencí, rezidua ADHD a alergické onemocnění dýchacích cest v anamnéze.

Získané výsledky odběru krve jsme zhodnotili následovně. Negativní výsledek tryptáz nepotvrdil hypotézu systémové mastocytózy či aktivace žírných buněk. Snížená sérová aktivita DAO 5,7 U/ml (norma > 10 U/ml) poukázala na HIT. Vyšetřením genetické predispozice k HIT metodou polymerázové řetězové reakce v reálném čase (real-time PCR) byla potvrzena přítomnost mutací v genu AOC1 ve 3 alelách ze 4 analyzovaných polymorfismů (rs 10156191, rs 2052129, rs 2268999 nikoliv v rs 1049742). Tím byla potvrzena genetická predispozice ke snížené aktivitě DAO.

Diagnóza byla pozměněna na F54 psychické a behaviorální faktory spojené s poruchami při K58 dráždivém tračníku a L27.2 ekzemu, protože diagnóza HIT na podkladě vrozené snížené aktivity DAO není uvedena v 10. revizi Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10). Pod kódem T61 se v MKN-10 vyskytuje diagnostické jednotky, které jsou nazývány toxicí účinek škodlivých látek požitých v mořské potravě. Další diagnózy byly F12. 1. škodlivé užívání THC a rezidua ADHD.

Doporučili jsme pokračovat v dietních opatřeních, jejichž efekt je u HIT prokázán (Lackner et al., 2019). Dále bylo doporučeno podávání doplňku stravy DAO (Izquierdo-Casas et al., 2019; Schnedl et al., 2019; Yacoub et al., 2018), který je volně prodejný v lékárnách pod názvem Daosin. Daosin obsahuje DAO pocházející z ledvin veprů. Studie s otevřeným uspořádáním ukázala u pacientů s HIT zlepšení příznaků z oblasti GIT, kardiovaskulárního, respiračního i kožního systému po čtyřtýdenním užívání DAO doplňku a zhoršení příznaků po jeho čtyřtýdenním vysazení (Schnedl et al., 2019). Dále jsme doporučili snížit či zcela vysadit amitriptylin, protože může inhibovat DAO (tab. 3).

## Diskuse

Histamin je biogenní amin, který byl objeven v roce 1910 Dalem a Laidlawem a v roce 1932 byl identifikován jako mediátor anafylaktické reakce (Steinhoff et al., 2004). Histamin je syntetizován v žírných buňkách, bazofilech, krevních destičkách, histaminergních neuronech a enterochromaffiných buňkách, kde je skladován intracelulárně ve vezikulách a v případě podnětu je z nich uvolněn.

První případy otravy histaminem byly popsány ve 40. letech 20. století po požití ryb z čeledi Scombridae (Makrellovité) a Scomberosidae a byly v odborné literatuře nazývány jako scombrotoxicosis, scombroidní rybí otrava, pseudoalergická rybí otrava, histaminové předávkování či mahi-mahi zarudnutí (flush). Tyto stavy byly původně spojovány s otravou po makrele, tuňákově, bílé tuňákově a pelamidě obecné (Comas-Basté et al., 2019). V roce 1980 doporučila WHO používat termín histaminová otrava nebo intoxikace pro stavy spojené s konzumací i jiných ryb či potravin (Taylor et al., 1985). Příznaky histaminové otravy jsou obvykle mírné. Objevují se po 30 minutách po požití rizikové potravy a vymizí do 24 hodin. Někdy však mohou přejít až do anafylaktické reakce a vyžadují lékařskou intervenci. Nadbytek histaminu vyvolává příznaky, které napodobují alergickou reakci (není zde však přítomen alergen) a může se projevit jako palpitace, bolest břicha či hlavy, průjem, zduření nosní sliznice, bronchospasmy, hypotenze, arytmie, kopřivka, svědění, zarudnutí kůže v závislosti na hladině histamINU v krvi (tab. 1). Histamin je přítomen v potravinách především v důsledku procesu zrání a fermentace, jelikož vzniká působením bakterií (tab. 4), které dekarboxylací z histidinu tvoří histamin. Většina čerstvých ryb obsahuje histamINU málo, ale jejich pozdním zpracováním a nevhodným skladováním v nich díky množicím se bakteriím roste obsah histamINU. Některé potraviny primárně histamin neobsahují ve velkém množství (např. citrusy či čokoláda), ale jsou označovány za tzv. liberátory, které spouštějí uvolnění histamINU ze zásob. Příklad rizikových potravin uvádí tab. 2.

HIT, historicky nazývaná jako střevní histaminóza či senzitivita na histaminovou potravu je definována jako nesoulad mezi množstvím histamINU a jeho odbouráváním enzymem DAO. HIT se v odborné literatuře popisuje od konce 90. let 20. století (Sattler et al., 1988).

HIT trápí v současnosti asi 1 % populace (Jarisch et al., 2004). Jedná se o poruku, která vzniká při porušení rovnováhy mezi přísunem a odbouráváním histamINU v těle a jeho následným

hromaděním (Sattler et al., 1988; Maintz a Novak, 2007). Tato nerovnováha může být způsobena zvýšeným přísnem histamenu potravou nebo jeho uvolněním (tab. 2), vlastní nadprodukci histaminu či sníženou schopností histamin odbourávat (Maintz a Novak, 2007). Snížená degradace histaminu může nastat v důsledku snížené aktivity DAO (Manzotti et al., 2016; Mušič et al., 2013), která je primární či sekundární. Primárně snížená aktivita DAO je genetického původu (Ayuso et al., 2007; Maintz et al., 2011). Sekundárně snížená aktivita DAO vzniká v důsledku 1. poškození střevního epitelu při celiakii, laktázové intoleranci, Crohnové chorobě; 2. sníženého vstřebávání či karence mědi a zinku, vitaminu B6 a vitaminu C nebo je inhibována alkoholem (Wantke et al., 1994; Zimatkina et al., 1999) či některými léky (tab. 3). Ženy mají zvýšenu senzitivitu k histaminu v premenstruačním období, což je spojováno s redukcí DAO (Hamada et al., 2013), bolesti hlavy a bolestivými stahy dělohy v úvodu menses (dysmenorrhea). Naopak zvýšení DAO až 500× je popsáno v průběhu těhotenství, díky produkci placenty, která tím chrání stahování dělohy, která je jinak velmi senzitivní na histamin. V těhotenství dochází k ústupu příznaků HIT (Maintz et al., 2008).

Příznaky při histaminové intoleranci jsou obdobné jako při histaminové otravě, ale na rozdíl od ní se opakují. Pokud příznaky nastupují bezprostředně po jídle, je souvislost se stravou zjevná. Obtíže mohou nastat ale i po 6 a více hodinách, někdy i v noci a souvislost se stravou nemusí být zřetelná. Jejich nepravidelnost, individuální rozmanitost (tab. 5) a neočekávaný vznik mohou být považovány za alergickou reakci, záхват úzkosti či vegetativní dráždění nejen v oblasti GIT, ale i v systému respiračním, srdečně-cévním, kožním a nervovém. Histamin působí přes 4 podtypy receptorů (H1-4), které se nacházejí v celém těle. Histamin způsobuje bronchokonstrikci, kontrakci hladkých svalů střeva, dilataci cév a zvýšení jejich permeability, zvyšuje sekreci hlenu, způsobí tachykardii, palpitace, změny krevního tlaku, zvyšuje sekreci žaludeční štávy a vede k dráždění nociceptivních nervových vláken.

Klinická diagnóza HIT je stanovena na základě nízké sérové aktivity DAO (<10 U/ml), 2 a více GIT příznaků typických pro HIT (tab. 5) a redukcí příznaků během eliminační diety. Aktivita DAO v séru sice plně neodpovídá aktivitě DAO ve střevě (Reese et al., 2017), ale její stanovení může být podporou pro diagnózu HIT (Mušič et al., 2013; Lackner et al., 2019). Aby se předešlo zbytečné celoživotní dietě, je třeba ověřit, zda jde o nedostatek DAO způsobený geneticky a ne sekundárními vlivy. I proto je genetický test nepostradatelný u jedinců se sníženou aktivitou DAO v séru, která neinformuje o tom, zda jde o postižení primární či sekundární.

Gen pro DAO je umístěn na chromozomu 7q35 a je exprimován ve střevě, ledvinách a placentě (Schwelberger 2004). Jsou popsány 4 polymorfismy DAO genu, které jsou spojeny s nižší aktivitou DAO (rs 10156191, rs 1049742, rs 2052129, rs 2268999) a 1 spojený s vyšší aktivitou (rs 1049748) (Ayuso et al., 2007; Maintz et al., 2011). Byly popsány jednonukleotidové polymorfismy (SNP) v genu DAO, které jsou spojeny se zánětlivými (García-Martín et al., 2006) a nádorovými onemocněními střeva (Petersen et al., 2005), migrenózní bolesti hlavy (García-Martín et al., 2015) či hypersenzitivní reakcí na nesteroidní antirevmatika (Agúndez et al., 2012).

## Závěr

Naše sdělení popisuje případ mladého muže, jehož příznaky HIT způsobené vrozenou nedostatečností DAO souvisely podle názoru autorů s gastrointestinálními, kožními a psychickými příznaky. Pacient splňoval dg. kritéria mírné depresivní poruchy, kdy intenzita depresivity měřena sebehodnotícími škálami dosahovala klinické úrovně, jakož i intenzita úzkostních příznaků.

*Tabulka 4: Histamin produkovující mikroorganismy (upraveno podle Comas-Basté et al., 2019)*

potraviny	mikroorganismy
ryby	<i>Morganella morganii</i> , <i>Morganella psychrotolerans</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Hafnia alvei</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Serratia fonticola</i> , <i>Serratia liquefaciens</i> , <i>Citobacter freundii</i> , <i>Clostridium sp</i> , <i>Pseudomonas fluorescens</i> , <i>Pseudomonas putida</i> , <i>Aeromonas spp.</i> , <i>Plesiomonas shigelloides</i> , <i>Photobacterium phosphoreum</i> , <i>Photobacterium psychrotolerans</i>
Fermentované potraviny (sýry, maso, víno)	<i>Lactobacillus buchneri</i> , <i>Oenococcus oeni</i> , <i>Lactobacillus hilgardii</i> , <i>Pediococcus parvulus</i> , <i>Pediococcus damnosus</i> , <i>Lactobacillus bavaricus</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> , <i>Lactobacillus curvatus</i> , <i>Lactobacillus parabuchneri</i> , <i>Lactobacillus rossiae</i> , <i>Lactobacillus saerimneri 30a</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>H. alvei</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>M. morganii</i> , <i>S. liquefaciens</i> , <i>Tetragenococcus spp.</i> , <i>Leuconostoc spp.</i>

Během hospitalizace jsme však vyhodnotili, že jde spíše o důsledek suspektního organického postižení GIT. Bez průkazu organické etiologie by pacient naplňoval diagnostická kritéria somatoformní vegetativní dysfunkce – dolní gastrointestinální trakt. Popsaná případová studie může být raritním případem, kdy symptomatika HIT má také psychiatrické projekty, případně může jít o interakci s nezpracovaným traumatem v raném děství a perzistencí symptomatiky ADHD. V tab. 5 je popsán nejčastější výskyt a frekvence příznaků u pacientů s HIT, který má však významný překryv především se somatoformní vegetativní dysfunkcí, ale i např. záхватem paniky. Při pohledu na výčet a frekvenci příznaků spojených s HIT bylo s podivem, kdyby se tyto fyzické příznaky neodrážely v psychice pacientů a při delším trvání nevedly k příznakům sekundární duševní poruchy. Na základě nálezů snížené sérové aktivity DAO, genetické predispozice k HIT a příznaků typických pro HIT usuzujeme, že se příznaky HIT podílely na psychickém i fyzickém

*Tabulka 5: Četnost příznaků spontánně popsaných u pacientů s histaminovou intolerancí (upraveno podle Schnedl et al., 2019)*

Příznaky okruhu	příznaky	četnost
Gastrointestinální systém	Nadýmání	92 %
	Postprandiální plnost	73 %
	Průjem	72 %
	Bolest břicha	68 %
	Zácpa	55 %
	Kolika	53 %
Kůže	Svědění	48 %
	Zrudnutí	34 %
	Ekzém	27 %
Kardiovaskulární/nervový systém	Závrat	66 %
	Bolest hlavy	65 %
	Palpitace	47 %
	Hypotonie	32 %
	Kolaps	8 %
Respirační systém		
	Zvýšená sekrece z nosu	48 %
	Nosní kongesce	48 %
	Kýchání	48 %
	Dušnost	28 %

stavu pacienta. K definitivnímu průkazu souvislosti mezi HIT a psychickým stavem chybí jasný průkaz efektu eliminační diety, jež nebyl zatím pacient schopen dlouhodobě udržet, a dále pak teoretický návrat příznaků po zatížení histaminem.

Je možné, že někteří pacienti s HIT, jež není rozpoznána somatickými lékaři, se dostanou do psychiatrické péče s podezřením na psychosomatické onemocnění, které je však organického původu a existuje na něj efektivní léčba. Otázky na HIT by se měly stát součástí lékařské praxe u tzv. psychosomatických poruch, které mají symptomatiky překryv s HIT. Při podezření na příznaky HIT je vhodné provést a vyhodnotit efekt eliminační diety, vysadit léky uvolňující histamin či blokující DAO, změřit aktivitu DAO v séru a při její nižší aktivitě vyšetřit funkční polymorfismy DAO. Mimo terapeutický efekt diety lze doporučit DAO jako doplněk stravy. Další výzkum v této oblasti může ukázat, jak je častý překryv HIT s některými psychosomatickými poruchami a zavést u nich

etiologickou léčbu. Uvedená kazuistika ilustruje příklad, jak by bylo možné dekonstruovat popisnou diagnózu funkční poruchy (psychiatrické i gastrointestinální) do geneticky determinované klinické jednotky.

*Tato publikace vznikla díky podpoře projektu číslo LO1611 za finanční podpory MŠMT v rámci programu NPU.*

MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.  
Národní ústav duševního zdraví  
Topolová 748  
250 67 Klecany  
E-mail: Miloslav.kopecek@nudz.cz

Do redakce přišlo: 25. 2. 2020  
K publikaci přijato: 25. 3. 2020

## LITERATURA

- Afrin LB, Pöhla D, Raithel M, Haenisch B, Dumoulin FL, Homann J, et al. Mast cell activation disease: An underappreciated cause of neurologic and psychiatric symptoms and diseases. *Brain Behav Immun.* 2015; 50: 314–321.
- Agúndez JA, Ayuso P, Cornejo-García JA, Blanca M, Torres MJ, Doña I, et al. The diamine oxidase gene is associated with hypersensitivity response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *PLoS One.* 2012; 7: e47571.
- Ayuso P, García-Martin E, Martínez C, Agúndez JA. Genetic variability of human diamine oxidase: occurrence of three nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 687–693.
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. Cognitive therapy of depression. New York: Guilford. 1979.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1988; 56: 893–889.
- Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. Histamine and Other Biogenic Amines in Food. From Scombroid Poisoning to Histamine Intolerance. *Biogenic amines*, 2019. Intech Open Limited.
- Dale HD, Laidlaw PD. The physiological action of iminazolylethylamine. *J Physiol (Lond)* 1910; 41: 318–44.
- García-Martín E, Mendoza JL, Martínez C, Taxonera C, Urcelay E, Ladero JM, et al. Severity of ulcerative colitis is associated with a polymorphism at diamine oxidase gene but not at histamine N-methyltransferase gene. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 615–20.
- García-Martín E, Martínez C, Serrador M, Alonso-Navarro H, Ayuso P, Navacerrada F, et al. Diamine oxidase rs10156191 and rs2052129 variants are associated with the risk for migraine. *Headache.* 2015; 55: 276–86.
- Guy W. „Clinical Global Impressions“. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology—Revised. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; Public Health Service, Alcohol; Drug Abuse, and Mental Health Administration; National Institute of Mental Health; Psychopharmacology Research Branch; Division of Extramural Research Programs. 1976, 218–222.
- Hamada Y, Shinohara Y, Yano M, Yamamoto M, Yoshio M, Satake K, *Biogenic Amines*, et al. Effect of the menstrual cycle on serum diamine oxidase levels in healthy women. *Clinical Biochemistry.* 2013; 46: 99–102.
- Izquierdo-Casas J, Comas-Baste' O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gasco'n M, Duelo A, Soler-Singla L, et al. Diamine oxidase (DAO) supplement reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: A randomized double blind trial. *Clin. Nutr.* 2019; 38: 152–158.
- Jarisch R, Götz M, Missbichler A, Raithel M, Wantke F. Histamin-Intoleranz. Histamin und Seekrankheit, 2 edn. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG, 2004.
- Kamarádová D, Praško J, Látalová K, Panáková L, Švancára J, Ocisková M, et al. Validizace české verze Beckova inventáře úzkosti. Česká a slovenská psychiatrie. 2016; 112: 153–158.
- Leitner R, Zoernpfennig E, Missbichler A. Evaluation of the inhibitory effect of various drugs/active ingredients on the activity of human diamine oxidase *in vitro*. *Clin Transl Allergy* 4, 2014.P23.
- Lackner S, Malcher V, Enko D, Mangge H, Holasek SJ, Schnedl WJ. Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance. *Eur J Clin Nutr.* 2019; 73: 102–104.
- Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 1185–96.
- Maintz L, Yu CF, Rodríguez E, Baurecht H, Bieber T, Illig T, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy.* 2011; 66: 893–902.
- Maintz L, Schwarzer V, Bieber T, van der Ven K, Novak N. Effects of histamine and diamine oxidase activities on pregnancy: A critical review. *Human Reproduction Update.* 2008; 14: 485–495.
- Manzotti G, Breda D, Di Gioacchino M, Burastero SE. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016; 29: 105–11.
- Mušič E, Korošec P, Šilar M, Adamčík K, Košnik M, Rijavec M. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr.* 2013; 125: 239–43.
- Petersen J, Raithel M, Schwelberger HG. Characterisation of functional polymorphisms of the human diamine oxidase gene. *Inflamm Res* 2005; 54: S58–9.
- Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, et al. 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: 72–79.
- Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry.* 2003; 54: 573–83.
- Sattler J, Hafner D, Klötter HJ, Lorenz W, Wagner PK. 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: 361–365.
- Schnedl WJ, Schenk M, Lackner S, Enko D, Mangge H, Forster F. Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci Biotechnol.* 2019; 28: 1779–84.
- Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, Holasek SJ, Mangge H. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res.* 2019; 17: 427–433.
- Schwelberger HG. Diamine oxidase (DAO) enzyme and gene. In: Falus A, ed. Histamine: biology and medical aspects. Budapest, Hungary: Spring Med Publishing, 2004; 43–52.
- Steinhoff M, Griffiths C, Church M, Lugar TA. Histamine. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's textbook of dermatology*. Oxford, United Kingdom: Blackwell Science, 2004; 9.50–2.
- Taylor SL. Histamine Poisoning Associated with Fish, Cheese and Other Foods. Report VPH/FOS/85. 1. Geneve: World Health Organisation Press 1985; 1–48.
- Yacoub MR, Ramirez GA, Berti A, Mercurio G, Breda D, Saporiti N, et al. Diamine Oxidase Supplementation in Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018; 176: 268–271.
- Wantke F, Gotz M, Jarisch R. The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for food intolerance. *Allergy Proc* 1994; 15: 27–32.
- Wantke F, Proud D, Siekierski E, Kagey-Sobotka A. Daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H1 and H2 blockers: a critical approach to routine diamine oxidase assessment. *Inflamm Res* 1998; 47: 396–400.
- Wolvekamp MC, de Bruin RW. Diamine oxidase: an overview of historical, biochemical and functional aspects. *Dig Dis.* 1994; 12: 2–14.
- Zimatkina SM, Anichtchik OV. Alcohol-histamine interactions. *Alcohol Alcohol* 1999; 34: 141–7.