

**PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER**

# Przydatność biomarkera DAO w trudnej alergii. Rozważania oparte na typowych przypadkach własnych

## Usefulness of DAO biomarker in difficult allergy. Consideration based on own typical cases

Krzysztof Buczyłko

Wydział Nauk o Zdrowiu, Państwowa Akademia Nauk Stosowanych, Włocławek, Polska

### STRESZCZENIE

Rola enzymu oksydazy diaminowej (DAO) w diagnostyce alergii i nietolerancji histaminy do niedawna była niejasna i nie przyciągała uwagi uczonych. Ostatnio liczba publikacji na ten temat stale wzrasta. W wiarygodnych próbach klinicznych stwierdzono znaczną redukcję objawów związanych z nietolerancją histaminy, dzięki doustnej suplementacji DAO (z nerek wieprzowych), a także niedawno opisano doświadczalne użycie rekombinowanej humanizowanej cząsteczki rhDAO o potencjalnie szerokim zastosowaniu terapeutycznym – w anafilaksji, astmie, pokrzywce i atopowym zapaleniu skóry. W artykule omówiono zespoły nakładania nietolerancji histaminy i alergii. Pomiar stężenia DAO może być pomocny w ocenie ciężkości alergii oddechowej, stanowić nowy biomarker do przewidywania skuteczności swoistej immunoterapii alergenem, interwencji dietetycznej (dieta niskohistaminowa) oraz stosowania antagonistów receptorów H1 i H2.

### SŁOWA KLUCZOWE

alergia, oksydaza diaminowa, nietolerancja histaminy, dieta.

### ABSTRACT

The role of the enzyme diamine oxidase (DAO) in the diagnosis of histamine allergy and intolerance have remained unclear until recently and has not attracted the attention of scientists. Not long ago, the number of publications has been steadily increasing. In reliable clinical trials, a significant reduction in all histamine intolerance-related symptoms has been proved, thanks to oral DAO supplementation (from pork kidneys), and recently the experimental use of a recombinant humanized rhDAO molecule with potentially wide therapeutic uses from anaphylaxis and asthma to urticaria and atopic dermatitis has been described. The syndromes of applying histamine intolerance and allergies are discussed. DAO measurement may be helpful in assessing the severity of respiratory allergy, represent a new biomarker for predicting the effectiveness of specific allergen immunotherapy; dietary intervention (low-histamine diet), and the use of H1 and H2 receptor antagonists.

### KEY WORDS

allergy, diamine oxidase, histamine intolerance, diet.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

Krzysztof Buczyłko, Wydział Nauk o Zdrowiu, Państwowa Akademia Nauk Stosowanych, Włocławek,  
Polska, e-mail: buczylo@centrum-alergologii.lodz.pl, krzysztof.buczylo@pans.wloclawek.pl

## WSTĘP – DEFINICJE

W dyskusjach zjazdowych autor spotkał się wielokrotnie z uznaniem, ale także z powątpiewaniem niektórych specjalistów w istnienie nietolerancji histaminy (NH) jako przyczyny objawów chorobowych podobnych do alergii lub z lekceważącym stosunkiem do zalecania suplementu diety zawierającego oksydazę diaminową. Enzym oksydaza diaminowa (DAO) został po raz pierwszy zidentyfikowany w 1929 r. przez Karola H. Besta w procesie autolizowania tkanki płucnej. Odkrywca nazwał go histaminazą ze względu na zdolność do degradacji histaminy [1]. Rola histaminy jest kluczowa w wielu aspektach. Biogenna histamina (2-[4-imidazolilo]etyloamina) jest przechowywana przez bazofile oraz komórki tuczne i może być szybko uwalniana po stymulacji z wewnątrzkomórkowych pęcherzyków spichrzowych. Nadmierne stężenie histaminy w osoczu powoduje objawy zespołu aktywacji komórek tucznych, mastocytozy lub anafilaksji [2]. Po aktywacji receptorów histaminowych 1 i 2 działa ona głównie na komórki śródbłonna naczyniowego, oskrzeli i mięśni gładkich, wpływa na układ sercowo-naczyniowy, skórę oraz przewód pokarmowy i oddechowy [3]. Leki przeciwhistaminowe są często niewystarczająco skuteczne [2]. Pierwsze naukowe odniesienia do NH pochodzą z ubiegłego wieku, lecz prawie 80% to prace z ostatniej dekady, co odzwierciedla rosnące zainteresowanie badaczy omawianym zaburzeniem [4]. W 2011 r. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) uznał NH za jedno z zagrożeń związanych z przyjmowaniem histaminy, klinicznie odróżniając ją od zatrucia tym hormonem tkankowym. Według EFSA tylko żywność o stężeniu histaminy poniżej granic wykrywalności jest bezpieczna dla osób z nietolerancją histaminy [5]. W praktyce klinicznej autora zasada ta nie potwierdza się, ponieważ wielu pacjentów bez problemu spożywa bezkarnie niewielkie ilości pokarmów zawierających histaminę, szczególnie pod osłoną suplementu DAO. W kolejnym wspólnym raporcie Światowa Organizacja Zdrowia i Organizacja Narodów Zjednoczonych do spraw Wyżywienia i Rolnictwa (FAO) podkreśliły, że poziom niepowodujący obserwowanych działań niepożądanych ustalony dla histaminy jest ważny tylko dla zdrowych ludzi, a nie dla członków wrażliwych populacji, takich jak osoby z NH [6]. Cytowane oficjalne publikacje pomijają zmienne w czasie stężenie DAO i histaminy, a więc naturalnie zmienną wrażliwość na pokarm. Nie określają też związków niedoborów DAO

z alergiami. Dla części badaczy rola pomiaru DAO w diagnostyce NH nadal jest niejasna, ale sprzeczne wyniki pojawiają się w literaturze coraz rzadziej [7]. Zdaniem autora (KB) może to wynikać z błędnej dotychczasowej definicji NH jako zespołu opartego na „wykluczeniu alergii” lub jej przeciwieństwo, określane „pseudoalergią”. W rzeczywistości NH może nie tylko symulować chorobę alergiczną, lecz także pogarszać jej przebieg (powstaje tzw. zespół nakładania) [8]. Ze względu na niespecyficzne objawy kliniczne (swędzenie, uderzenia gorąca, obrzęk, popoślukowe wzdęcia brzucha, biegunki, bóle brzucha i zaparcia, zawroty głowy, bóle głowy, niedociśnienie, tachykardia itp.) [9], NH była w przeszłości często błędnie diagnozowana jako inne choroby, np. alergia pokarmowa [4], zespół jelita drażliwego [9], inna nietolerancja pokarmowa, celiakia [10], eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit [11], pokrzywka, mastocytoza układowa [4].

## EPIDEMIOLOGIA

NH (*histamine intolerance* – HIT), znana również jako histaminoza jelitowa lub nadwrażliwość na histaminę w pokarmach, jest chorobą, która została odkryta i zdefiniowana dopiero w tym stuleciu [12]. W piśmiennictwie podaje się, że skumulowana częstość występowania NH wynosi 3–6% i pojawia się znacznie częściej u dzieci [13]. U dorosłych częstość występowania NH stanowi ok. 1% [14]. Ze względu jednak na najnowsze dane naukowe szacuje się, że realny niedobór DAO może być wyższy i może dotyczyć nawet 15% populacji lub więcej. Taką częstość występowania deficytu DAO można oszacować, zestawiając ze sobą m.in. następujące badania. W przypadku migreny u 87% pacjentów wykazano niedobór DAO [15] (12–15% osób na świecie cierpi na migrenę) [16], w przypadku objawów jelitowych u 31,4% badanych stwierdzono niedobór DAO [17] (40% populacji na świecie choruje na zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego) [18], w przypadku pokrzywki u 86% pacjentów odnotowano niedobór DAO [19] (1–2% na świecie cierpi na przewlekłą pokrzywkę) [20]. Jeśli uwzględnimy również mniejsze badania obserwacyjne, otrzymujemy taką właśnie wartość liczbową. Pokazuje to realny problem epidemiologiczny i potrzebę poszukiwania nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych pacjentów z NH. W dostępnej literaturze nie znaleziono danych na temat częstości współwystępowania alergii i NH.

## ETIOLOGIA

Stwierdzono, że NH jest uwarunkowana głównie genetyką [21], zaburzeniami mikrobiomu jelitowego [22], żywnością i lekami [9] oraz innymi pokrewnymi czynnikami, np. chorobami alergicznymi, chorobami jelit, przewlekłymi infekcjami i mastocytozą [4, 3]. Więcej danych na ten temat podają inne publikacje, w tym polskie [8, 10, 23–26].

## DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie NH ustalano zazwyczaj po wykluczeniu przyczyn uczulenia przy obecności co najmniej dwóch objawów klinicznych typowych dla alergii oraz ich poprawie lub remisji po próbnym zastosowaniu diety o niskiej zawartości histaminy [12]. Najnowsze badania sugerują w większości, że określenie aktywności DAO w surowicy może być pomocne w identyfikacji osób z objawami związanymi z NH [24]. Przykładowo Beltrán-Ortiz i wsp. [25], stwierdzili statystycznie istotne różnice w stężeniu i aktywności DAO między pacjentami z NH a grupą kontrolną. Dlatego pomiar stężenia i aktywności DAO jest dobrą strategią diagnostyczną dla podejrzanych przypadków. Jednoczesne stosowanie obu testów pozwala zmniejszyć liczbę wyników pozytywnie i negatywnie fałszywych, na przykład u pacjentów z prawidłowymi poziomami DAO, u których stwierdza się dysfunkcję w aktywności tego enzymu [25]. Dlatego stężenie i aktywność DAO mogą być stosowane jako metoda diagnostyczna dla NH [4]. Według wcześniejszych badań własnych stężenie DAO u pacjentów z NH było istotnie niższe niż u osób zdrowych [26]. Przytoczone dowody na celowość pomiarów aktywności DAO we krwi w diagnostyce NH nie są jednak ani obfite, ani rozstrzygające. W Raporcie naukowych towarzystw niemieckich [24] jedynie w trzech badaniach nie stwierdzono istotnego związku między historią kliniczną pacjentów z typowymi objawami NH a wartościami aktywności DAO we krwi, stwierdzając, że nie można zalecić tej techniki. Uważna lektura tych badań, wykonanych ok. 10–12 lat temu, ujawnia pewne problemy metodologiczne. Na przykład do grupy aktywnej zakwalifikowano tylko 11 pacjentów, których objawy kliniczne były „być może zależne od histaminy” (*possible histamine-induced symptoms*) [27], co określono na podstawie wywiadu chorobowego. W innej krytycznej pracy badano aż 207 pacjentów, w tym 77 z klinicznymi objawami NH, 67 z objawami „chyba związanymi z NH” i 61 zdrowych. Nie stwierdzono korelacji poziomu DAO z tak wybranymi grupami [28]. W kolejnym doniesieniu, w którym zastosowano przeciwciała monoklonalne specyficzne, nie było możliwe wykrycie odpowiednich ilości DAO w surowicy, lecz nadal było możliwe w takich tkankach jak

nerki, jelita i łożysko, a także w płynie nasiennym [24]. Obecnie na rynku dostępne są dwa rodzaje komercyjnych zestawów testowych z próbek krwi – jeden składający się z testu immunologicznego typu ELISA, a drugi z testu radioimmunologicznego wykorzystującego radioaktywnie znakowaną putrescynę [12]. Poza pomiarem DAO opisano dotychczas liczne metody, które mogą pomóc w identyfikacji NH, takie jak doustny test prowokacji histaminą [24], punktowy test skórny z oceną reakcji na histaminę po 50 minutach (PTSH50) [28], biopsja jelit, oznaczanie histaminy we krwi [29], wykrywanie histaminy i jej metabolitów w moczu [14, 30], terapia diagnostyczna [23], polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) do oceny genów DAO [21].

## OPIS I OMÓWIENIE ZESPOŁÓW NAKŁADANIA ALERGII I NH

Przypadki zostały pogrupowane narządowo w kolejności zgodnej z wciąż obowiązującą w Polsce Klasyfikacją ICD-10. Poniższe wybrane opisy pochodzą z ponad 300-osobowej grupy pacjentów z uporczywymi objawami alergii, poddanych badaniu stężenia DAO w Centrum Alergologii w Łodzi w ostatnich 4 latach. Szczegółowa analiza pozostałych chorych w zakresie innych korelacji wzajemnych będzie tematem kolejnej publikacji.

### J30 ALERGICZNY NIEŻYT NOSA. ZESPÓŁ NAKŁADANIA NH

#### Przypadek 1.

Chora, lat 40, szwaczka, zgłosiła się 5 listopada 2013 r. ze skargami na napadowe objawy kichania, swędzenia oczu i nosa, nasilające się od 3 lat w czerwcu. Jest uczulona na koty. Od dawna leczy się na rozpoznany przez gastrologa zespół jelita drażliwego – postać biegunkową, jest ciągle osłabiona, szkodzi jej wiele potraw, w tym jabłka i jajka. Przedmiotowo z odchyłem od normy: sucha skóra, zasinienie i obrzęk małżowin nosowych, przekrwienie spojówek, podkrążenie oczu. Płatkowe testy skórne (PTS): histamina 6/20 mm; kontrola ujemna 0; pyłki traw 6/20; leszczyna 8/30, brzoza 12/30, bylica 5/25, *Alternaria alt.* 5/5; pies 7/25; kot 14/30; inne 0 mm. Rozpoznanie: zespół jelita drażliwego K 58.0 Inne uczuleniowe zapalenie błony śluzowej nosa spowodowane pyłkami, sporami pleśni i sierścią. J30.3. 22.03.16 Sporadyczna biegunka nasilała się po ogórkach kiszonych, kupnym chrzanie i makreli wędzonej (bogate w histaminę). Po zmianie pościeli ustąpiły duszności. PTS histamina 50+ bąbel po 15 min 7/30, po 30 min 10/25; po 50 min 8/14 mm. Wizyta kontrolna 28 czerwca 2016 r.: dalsza poprawa. Chora zmieniła nawyki żywieniowe, schudła 2 kg, unika większej ilości

jajek. Wynik DAO – 2,3 (norma: 10,7–34,6 IU/ml). PTS zioła: histamina 6/16; oregano 7/12; mięta 6/10, tymianek 7/7, rozmaryn 5/5; bazylia 5/5. Omówienie przypadku 1.: Losy chorej uczulonej nie tylko na pospolite aero- i trofoalergeny odmieniły istotnie dopiero nowo odkryte zagrożenia – alergia na zioła i NH z niedoboru DAO. Poprawa następowała stopniowo, w ślad za kolejnymi badaniami diagnostycznymi, wynikającymi z wnikliwego wywiadu do ostatecznego ustalenia kilku mechanizmów i wielu przyczyn skarg. Podjęte działania przyniosły ustąpienie lub radykalne zmniejszenie wielonarządowych dolegliwości, głównie przez wybiórczą eliminację alergenów, haptenów i pokarmów bogatych w histaminę. Przedstawiony opis sugeruje uzupełnianie diagnostyki w kierunku niedoboru DAO oraz rangę PTS w diagnostyce przyczynowej jelita drażliwego i ustalaniu diety [10].

#### Przypadek 2. NH jako przerostowy i naczynioruchowy nieżyt nosa (NNN)

27 czerwca 2017 r., studentka grafiki. Cierpi na zatykający się nos, mimo że jest po koagulacji małżowin i operacji przegrody. Objawy cały rok. Kiedyś reakcja skóry po proszkach do prania i żelach. Czasami bóle brzucha po czosnku, często bóle gardła i zaleganie śliny. Podrażnienia pieprz. Przedmiotowo: blizny i zasinienie małżowin, przekrwienie spojówek. PTS wziewne; rynomanometria – norma. Dgn. J30.4. Nieokreślone uczuleniowe zapalenie błony śluzowej nosa. Zlecono Pronasal, Clatra 1 raz dziennie. 26 września 17 r. Częściowa poprawa po lekach. PTS pyłkowe – norma. Spirogram – norma. Przedmiotowo jak poprzednio. 14 listopada 2017 r. Bez zmian na lepsze. TP: parafenylendiamina ++, kobalt ++. Dgn. J30.0 NNN, L23.0 AKZS. Zalecono próbną eliminację haptentów, w tym w diecie (piwo, wątróbka, nerki, sałata są bogate w kobalt). Doraźnie Jovesto 1 raz dziennie. 31 lipca 2018 r. Poprawa, gdy zwraca uwagę na dietę bez kobaltu, ale nadal musi brać leki do nosa. Mniejszy, ale uporczywy katar, nadal schodzi na gardło, zapchany nos. Odruch wymiotny po LPH. Odstawiono. PTS natywne warzywa (–). Dgn. L23.0 AKZS, J30.0 Naczynioruchowy nieżyt nosa (NNN). Zlecono badanie DAO. 13 marca 2018 r. Dalsza zmienna poprawa – bez leków. Chora podjęła dietę niskohistaminową po uzyskaniu wyniku DAO (3,4, norma: 14–33) na podstawie wydanej listy produktów i sporadycznie suplementacja diety enzymem DAO. Dgn.: J30.0 Naczynioruchowy nieżyt nosa z niedoboru DAO. L23.0 AKZS. Pozostał problem emocjonalny – chora: „lubię krewetki, sery, wino i ryby wędzone, jak wszyscy, dlaczego nie mogę tego jeść?”. Omówienie przypadku 2. Autor (KB) uważa, że przedstawiony przypadek ilustruje znaczącą grupę „trudnych” pacjentów z zespołami nakładania alergii nosa i skóry z NH. Daje też podstawy do podjęcia dalszych badań

nad rolę kontaktowej alergii w błonie śluzowej nosa i przewodu pokarmowego. Na podobne zagadnienia zwracał już uwagę Zambetti i wsp. [31].

#### J45.0 ASTMA A NH

##### Przypadek 3.

Chora DG, lat 60. Położna. Skierowana z powodu astmy oskrzelowej, nadciśnienia i obrzęków ust oraz uczucia „oparzonego” gardła. Bezskutecznie leczona antybiotykami, PTS historyczne: *Cladosporium*++, histamina 8/20. Po operacji pęcherzyka żółciowego – po zabiegu dalej boli pod sercem, dziwnie. Woli zupy niż surówki. W sanatorium po lampce czerwonego wina bąble na ciele. „Sery mnie męczą”. Przedmiotowo bez istotnych zmian. Stosuje Alvesco 160 × 1, Monkasta 1×, Controloc. 11 kwietnia 2018 r. Poprawa! „Ustąpił ciężar na piersiach i refluks”. PTS natywne: kiwi, marchew surowa, winogrono (+++). Histamina H50 (+++). 17 kwietnia 2018 r. DAO 4,5 (norma: 14–33). TP Europejska Seria Podstawowa cz. 1. (ESP 1) norma. 13 czerwca 2018 r. Po diecie niskohistaminowej (wyliminowała puszkę z rybą, przedtem po łososiu częstoskurcze) normalizacja ciśnienia (120/60); było 150/70. Wystarcza Noliprel 5 mg (przedtem 10 mg). Ustąpił refluks, który był od dziecka, odbijanie. K13. Ustny zespół uczuleniowy (OAS) od awokado, kiwi, orzechów, histaminy w pokarmach. 45.0. Astma kontrolowana (przyczyny – NH, alergia na *Cladosporium*). I10. Samoistne nadciśnienie. L50. 8 Inna pokrzywka (po winie, serach twardych). Zalecono: unikanie szkodliwych pokarmów. Aplikacja APSIK – stężenie zarodników pleśni. Doustnie enzym DAO 15 min przed podejrzanym posiłkiem, Clatra doraźnie, Alvesco 160 1–2× dziennie, Monkasta. Omówienie przypadku 3. Astma atopowa z uczulenia na pleśnie po dalszych badaniach okazała się dodatkowo zależna od surowych oraz fermentowanych pokarmów. Opis skutecznego leczenia chorej sugeruje – poza przydatnością suplementu DAO – znaczenie NH w astmie atopowej, niezależnie od aeroalergenów oraz w OAS i pokrzywce. W podobnych przypadkach DAO może stać się nowym biomarkerem alergii oddechowej [32].

#### L23.0. ALERGICZNE KONTAKTOWE ZAPALENIA SKÓRY (AKZS) A NH

##### Przypadek 4.

Chora ML, lat 49. 11 lipca 2016 r. Skierowana do alergologa, rozpoznane atopowe zapalenie skóry (AZS). Kłopoty z cerą i jelitami, zaparcia, zajady. Nie nosi ozdób nieszlachetnych. Wyprysk dłoni po pracach domowych. TP niel ++, ++++. Miewa duszności i kataru „chyba nerwowe”.

PTS: histamina 7/20 mm; reszta ujemne. FENO norma. Przedmiotowo wyprysk i rumień skóry dłoni, obrzęk małżowin nosa. Dgn.: L23.0 Alergiczne kontaktowe nikłowe zapalenie skóry. J30.3 Inne uczuleniowe zapalenie błony śluzowej nosa. Zlecono: Aerius. 16 lipca 2018 r. Nagły obrzęk Quinckego, może po sosie lub ostrej papryczce „u Chińczyka”. Obecnie stosuje Encorton, Clatra. Przedmiotowo bez zmian. Fotografia chorej z dnia zaostrzenia: obrzęk warg i twarzy. Inhibitor C1 esterazy; tryptaza(-); C4 dopełniacza – norma. Zlecono dietę niskonikłową, pomiar DAO, doraźnie Contrahist 1 raz dziennie. 6 sierpnia 2018 r. Wykryto NH z niedoboru DAO. Przypomniano o diecie niskonikłowej i niskohistaminowej, ale aby nie była zbyt radykalna. Psychoterapia lęku przed śmiercią. sIgE E86 pióra kaczki 0,1. Jad pszczoły klasa 2 (oba na życzenie pacjentki). Zalecono suplement DAO, Rupafin 1× dziennie. 25 sierpnia 2018 r. Ogólnie jest dobrze, po diecie niskohistaminowej i bez nadmiaru niklu chorej udało się odstawić Encorton. Sporadycznie pojawia się obrzęk powieki OL. Omówienie przypadku 4. i dyskusja. Opisywany przypadek ujawnia możliwość nakładania się NH i AKZS, co przeczy dotychczasowej definicji „pseudoałergii”. Wykrycie niedoboru DAO obnażyło wysuwane przez innych diagnostów tło „nerwowe”, a stwierdzenie alergii kontaktowej na nikiel błędne rozpoznanie AZS, które chorej przypisywano dotychczas. W ostatnich latach coraz częściej wskazuje się na powiązanie zapalenia skóry z NH. Schnedl i wsp. [33] dokonali przeglądu objawów u 133 pacjentów z NH, w tym świądu, zaczerwienienia, obrzęku, rumienia, wyprysku i tak dalej, przy czym świąd był najczęstszy (48/133). Niektórzy mieli wiele objawów. U części wystąpiła wysypka podobna do bąbli pokrzywkowych.

#### L50.8 POKRZYWKA PRZEWLEKŁA

##### Przypadek 5.

13 czerwca 2018 r. Chory GK, 39 lat. Uporczywa pokrzywka, wielokrotnie leczony dermatologicznie. Rupafin, hydroksyzyna, metotreksat. TP – norma, tIgE 200, panel pokarmowy IgE(-). Nie potwierdzono podejrzenia NNLPZ. Inhibitor C1 esterazy dopełniacza – w normie. Miana dla boreliozy (+). Autoprzeciwiacza (-). Nie jada ślimaków, krewetek, serów z odorem, nie lubi ryb z puszeki. Zakwalifikowany do leczenia biologicznego, zastanawia się. Przedmiotowo typowe zmiany pokrzywkowe i rumieniowe, wzmożony dermografizm. PTS natywne orzechy włoskie i laskowe oraz ziemniak surowy (++) H 4/4. Dgn jw. Zlecono DAO. Uwaga na krochmal! Wyniki DAO potwierdziły NH. Dgn L50.8. Inna pokrzywka przewlekła (z niedoboru DAO i alergii pokarmowej na orzechy świeże (IgE orzechy ujemne, natywne PTS ++).

Zlecono: suplement z DAO przed posiłkami z nadmiarem histaminy, Rupafin na pokrzywkę. Wywiad tel. 19 września 2018 r.: poprawa tylko o 20%. Chory nie zrezygnował z ulubionych pokarmów bogatych w histaminę. Należy rozważyć inne przyczyny pokrzywki.

##### Przypadek 6. NH jako L50.8. Inna pokrzywka

29 czerwca 2018 r. Chora MM, lat 18. Ostra pokrzywka w Wielkanoc, podejrzany Bioracef. Panel IgE (-). Chora nie lubi ryb: „aż się robi niedobrze”. Nie jada owoców morza, nie pija herbaty, mało czekolady. Przedmiotowo bez istotnych odchyłeń, poza złuszczeniem opuszek palców. Według fotografii: typowa rozlana pokrzywka. 30 sierpnia 2018 r. Wzorowo prowadzona karta samoobserwacji. Wykluczono alergię na świeże ryby, potwierdzono NH. Zalecenia: stosuje doraźnie suplementację DAO przed rybą. Sporadycznie Clatra 1 raz dziennie. Wynik DAO 7,6 (norma: 14–33). Histamina 20,6 (norma: do 75). IgE: F 205 Śledź, F24 Krewetka, F3 Dorsz, F40 Tuńczyk po 0,10. W planie TP. Od rozpoznania remisja, niewykluczone, że samoistna.

##### Przypadek 7.

NH jako pokrzywka, leczona 2 lata biologicznie. Chora SS, lat 45, leczona od dawna jako L50.8 Inna pokrzywka, w tym do 5 marca 2018 r. prep. Xolair (2 lata) z powodu „puchnięcia jak zombie”. Chora samodzielnie wykonała test FABER (wynik prawidłowy). W badaniu DAO wykryto niedobór (4,1, norma: 14–33) oksydazy diaminowej. PTS (-), PTS H50 wydłużony ponad 50 min. Dgn. Pokrzywka nie-IgE-zależna. Nietolerancja histaminy z niedoboru DAO. Alergia kontaktowa na Ni. Poprawa po diecie oraz suplemencie z enzymem DAO przed posiłkami z nadmiarem histaminy. Doraźnie bilastyna.

Omówienie przypadków 5., 6., 7. i dyskusja. Przewlekła pokrzywka (CU) składa się z różnych fenotypów, a zatem w jej leczeniu uzasadnione jest przejście na precyzyjne podejście medyczne [33]. Przypadek 5. – atopowa alergia pokarmowa i NH, brak sukcesu mógł wynikać ze sceptycznej postawy pacjenta, lecz nie wykluczono ostatecznie innych mechanizmów pokrzywki. Przypadek 6. – tylko niskie DAO, obserwacja w toku. Przypadek 7. Rozpoznane nakładanie się alergii kontaktowej na nikiel i niskiego DAO plus dobra współpraca chorej dały wyraźną poprawę. Do badania Chiang i wsp. [34] włączono 78 pacjentów z CU. Zmierzono OB (odczyn Bierackiego), hemoglobinę, hematokryt, liczbę eozynofiliów, IgE, przeciwiacza przeciwdądrowe (ANA), stężenie DAO u pacjentów i porównano je z odpowiedzią pacjenta na leki przeciwhistaminowe drugiej generacji (nsLPH), kortykosteroidy, antagonistę receptora leukotrienowego, blo-

kery H2 i dietę o niskiej zawartości histaminy. Analiza regresji logistycznej dostosowana do wieku i płci wykazała, że osoby z czasem trwania CU > 3 lat i poziomem DAO < 10 J/ml były istotnie związane z dobrą odpowiedzią na nsLPH-1. Poziom DAO < 5,4 U/ml był istotnie związany z odpowiedzią H2-blokera. Ponadto jednoczesny obrzęk naczynioruchowy, wielokrotne wyzwalacze pokarmowe i poziom DAO < 5,4 U/ml były istotnie związane z odpowiedzią na dietę o niskiej zawartości histaminy [34]. DAO może być nowym biomarkerem do przewidywania skuteczności nie tylko interwencji dietetycznej, lecz także wpływu antagonistów receptorów H1 i H2 w przewlekłej pokrzywce.

## K52.2. OBJAWY JELITOWE (PATRZ RÓWNIEŻ PRZYPADK 1. I 3.)

### Przypadek 8.

Chory KW, lat 62, rolnik. 3 października 2018 r. Skierowany z powodu częstych wzdęć i bólów brzucha, nagłych wypróżnień, osłabienia. Unika wizyt u znajomych, bo zaraz musi korzystać z toalety. IgE w kierunku alergii pokarmowej kl. 2 białko jaja, seler. Pomimo unikania tych potraw nadal napadowe silne dolegliwości, gorzej przy alkoholu, „nawet po piwie”. Kolonoskopia: silne haustacje jelit, nieliczne uchyłki. Gastroskopia: niewielki stan zapalny, obecność *H. pylori*. PTS wziewne w normie. PTS natywne wątpliwe, zwracała uwaga duża i długotrwała reakcja na histaminę. TP w normie. 5 grudnia 2018 r. DAO 3,4. Zalecono dietę niskohistaminową, przed treningami posiłkami (w tym piwo) suplement z DAO. Po 3 tygodniach znaczna poprawa. 9 stycznia 2019 r. Udana święta Bożego Narodzenia. Nigdy w życiu się nie czuł tak dobrze. Może nawet czasami wypić jedno piwo, ale tylko „Lech Premium”. Dodatkowo ustąpiły duszności, które przedtem leczył u pulmonologa. Spirogram prawidłowy. Omówienie i dyskusja przypadku 8. Według wielu autorów pacjenci opisywali objawy przewodu pokarmowego jako najbardziej widoczne i ciężkie ze związanych z NH oraz podkreślali ich zmienne kombinacje [12]. Wykazano znaczną redukcję wszystkich objawów związanych z NH dzięki doustnej suplementacji DAO. Przed tym badaniem 79% włączonych pacjentów ma pełność poposiłkową, a 68% miało wzdęcia i bóle brzucha. Po 4 tygodniach przyjmowania DAO objawy te zostały znacznie zmniejszone do 50% wzdęć, 43% pełności poposiłkowej i 25% bólu brzucha. Wiedza i badania nad nietolerancją histaminy pomogły wyjaśnić wiele niepewności, które były klasycznie związane z zatruciem histaminą. Etiologicznie zidentyfikowano różne SNP w genie kodującym enzym DAO związany z jego niższą aktywnością. Co więcej, niektóre choroby zapalne jelit, które ograniczają

wydzielanie enzymów lub niektóre leki hamujące DAO, zostały również zidentyfikowane jako możliwe przyczyny niedoboru DAO. Ta nietolerancja objawia się mnóstwem niespecyficznym objawów żołądkowo-jelitowych i pozajelitowych [30].

## T78. WSTRZĄS ANAFILAKTOIDALNY

### Przypadek 9. Reakcja anafilaktoidalna w NH z niedoboru DAO

Chory WT, lat 30. 21 marca 2017 r. Czuje się słabo po niektórych potrawach. Czasem od razu albo następnego dnia. Katar, zaropiałe oczy, silne zmęczenie. Nie lubi i unika ryb, owoców morza. Skóra – rogowacenie przymieszkowe. Przedmiotowo – grudki wyprysku rozsiane. PTS HAL (-). Natywne nabiał (-). FENO bz. Dgn T78.0 Wstrząs anafilaktyczny wskutek reakcji na pożywienie, J30.4. Nieokreślony ANN. Założono TRUE test. Bez nowych leków. 10 kwietnia 2017 r. TP chrom (++) , tiomersal (+). Zalecono unikanie wykrytych haptenu (w tym dietę niskochromową). Uzupełniono dgn. T78.0 Wstrząs anafilaktyczny wskutek reakcji na pożywienie, J30.4. Nieokreślony ANN. L23.0 AKZS. Zlecono DAO. 3 kwietnia 2017 r. Potówki na skórze, nos zatkaany, najgorzej po pasztecie i szynce. Po wielu pokarmach swędzi dokuczliwie skóra głowy. Pomiar DAO 2,7 (n: 14–33). Histamina 98,5 ng/ml (n: 75). Dgn. JW + NH z niedoboru DAO. Zlecono: dieta niskohistaminowa, Xyzal. Suplement z DAO przed podejrzanym posiłkiem, Allergodil do nosa. 3 października 2017 r. Wyraźna poprawa po zastosowaniu diety niskohistaminowej, doraźnie Histasolv, czasami Lirra. Przedmiotowo b.z. Rynomanometria w normie. Kolejnej wizyty nie umawiano, chory miał zgłosić się w razie potrzeby. Dotychczas nie był. Omówienie przypadku 9. i dyskusja. Relacje NH wobec alergii atopowej uległy ostatnio pewnemu skomplikowaniu, a jednocześnie wyjaśnieniu. Klasyczna NH, czyli izolowana pseudoalergia (w odróżnieniu od alergii IgE-zależnej i kontaktowej), to sytuacja kliniczna, gdzie podwyższenie poziomu histaminy przebiega bez udziału układu immunologicznego. Innymi słowy to stan, gdy pomimo objawów łudząco podobnych do alergii ani swoiste IgE (sIgE) czy punktowe testy skórne (PTS), ani haptenu testy płatkowe (HTP) niczego nie wykrywają, poza silną i wydłużoną w czasie reakcją na histaminę (++++). Od niedawna pojawiają się prace o współistnieniu u jednego pacjenta różnych reakcji immunologicznych, lecz literatura tematu pozostawała do niedawna uboga [24]. Wcześniejsze doniesienia rzadko dotyczyły sytuacji, gdy wykryte alergeny były szkodliwe, lecz nie tłumaczyły w pełni objawów, więc należało podejrzewać NH u osoby z alergią. Przydatne do określenia podobnych problemów klinicznych terminem wydają się zespoły nakładania aler-

gii typu I i/lub IV i NH z niedoboru DAO [8, 26]. Być może w tej grupie są podobne do opisanych powyżej niektóre przypadki ciężkiej astmy, opornego na leki nieżyty nosa, zespołów jelita drażliwego, przewlekłych pokrzywek „idiopatycznych” czy zapaleń skóry.

## POSTĘPOWANIE

Obecnie główną strategią unikania objawów nietolerancji histaminy jest przestrzeganie diety o niskiej zawartości histaminy. Suplementacja egzogennym DAO jest nadal postulowana jako leczenie uzupełniające w celu zwiększenia degradacji histaminy w diecie u osób nietolerancyjnych, które mają niedobór tego enzymu w jelicie [9]. Dieta o obniżonej zawartości histaminy skutecznie łagodzi objawy i potencjalnie podnosi DAO w surowicy po około 2 miesiącach. W zależności od przestrzegania diety o obniżonej zawartości histaminy poprawę objawów związanych z NH wykazano u prawie 80% pacjentów. Dodatkowo poprawa objawów w połączeniu ze wzrostem wartości DAO w surowicy wystąpiła u ponad 50% pacjentów [23].

## DAO – BIOMARKER, BIOFARMACEUTYK CZY SUPLEMENT?

### DAO JAKO MARKER IMMUNOTERAPII ALERGENEM

Objawy kliniczne sezonowego alergicznego nieżyty nosa (SAR) były znamienne niższe, a proporcje bazo-filów DAO + CRTh2 + stymulowanych alergenami były znacząco wyższe u uczestników w grupach podskórnej i podjęzykowej immunoterapii alergenem w porównaniu z pacjentami w grupie SAR bez odczulania. Aktywność hamująca stężenie w surowicy dla IgE-FAB i uwalniania histaminy bazo-filowej była również istotnie większa we wszystkich grupach immunoterapii w porównaniu z grupą SAR. Wyniki te potwierdzają długoterminową tolerancję kliniczną i immunologiczną podczas i po immunoterapii pyłkiem traw. Wewnątrzkomórkowo znakowana ekspresja DAO przez bazo-file zasługuje na dalsze badania jako zastępczy biomarker do monitorowania immunoterapii [35]. Dodatkowo zaobserwowano również dodatnią korelację między odczynem Biernackiego (OB) a poziomem DAO [11]. Stwierdzono istotną korelację między IL-6, cytokiną prozapalną a poziomem DAO u pacjentów z przewlekłą pokrzywką, którzy byli uczuleni na *Anisakis*, co może być alternatywnym wyjaśnieniem istotnej korelacji między DAO a OB [11].

### DAO JAKO SUPLEMENT

Wcześniej Comas-Basté i wsp. [30] badali aktywność enzymatyczną *in vitro* 13 różnych partii produkcyjnych

ekstraktu białka nerki świń stosowanego w opracowywaniu suplementów diety, wykazując niewielki wpływ surowca (nerki świń) na aktywność DAO ekstraktu, średnia wartość  $0,23 \pm 0,01$  mU/mg [30]. Później Kettner i wsp. uzyskali surowy ekstrakt z nerek świń o aktywności DAO *in vitro*  $0,5 \pm 0,06$  mU/mg i opisali 10-krotny wzrost tej aktywności enzymatycznej poprzez zastosowanie kilku kolejnych etapów oczyszczania [4]. Jak już wspomniano, suplementacja DAO świń w celu wsparcia ludzkiego DAO w jelicie cienkim została oceniona w kilku badaniach klinicznych, które wykazały zmniejszenie objawów związanych z histaminą [12, 24]. Poza od dawna znanym i szeroko stosowanym naturalnym suplementem DAO z nerek wieprzowych (DAOpro) trwają intensywne programy biotechnologiczne nad uzyskaniem rekombinowanego enzymu (np. rhDAO z hodowli komórek chomika) lub DAO-1 z drożdży *Yarrowia lipolytica* [2, 36].

### DAO JAKO BIOFARMACEUTYK

Rekombinowana ludzka oksydaza diaminowa (rhDAO) może szybko rozkładać histaminę i dlatego stanowi obiecującą nową strategię leczenia różnych stanów z patologicznym stężeniem histaminy [2]. Pomyślnie zmniejszenie klirensu rhDAO w osoczu przez mutacje motywu wiążącego heparynę o niezmiennym działaniu rozkładającym histaminę stanowi pierwszy krok w kierunku rozwoju pierwszego w swojej klasie biofarmaceutyku do skutecznego leczenia chorób charakteryzujących się nadmiernym stężeniem histaminy w osoczu i tkankach [2]. Kolejne badania doświadczalne odnoszą się do rekombinowanej ludzkiej oksydazy diaminowej (rhDAO, hDAO) o zmniejszonym powinowactwie do wiązania glikozaminoglikanu (GAG), w którym rhDAO zawiera co najmniej jedną modyfikację aminokwasów w domenie wiążącej GAG. Zdaniem Boehm i wsp. [36] wynalazek ten odnosi się również do zastosowania w przyszłości rhDAO w leczeniu stanów związanych z nadmiarem histaminy, w szczególności w leczeniu przewlekłych chorób alergicznych, a dokładniej wstrząsu anafilaktycznego, ostrej i przewlekłej pokrzywki, astmy, alergicznego nieżyty nosa, alergicznego zapalenia spojówek, zatrucia histaminą, bólu głowy, atopowego zapalenia skóry, mastocytozy, zespołu aktywacji komórek tucznych i innych stanów [36]. Nowa oksydaza diaminowa (DAO-1) została niedawno odkryta w drożdżach *Yarrowia lipolytica* PO1f. Tabletki DAO-1 została przetestowana w biokonwersji histaminy w symulowanych warunkach jelitowych w obecności składników żywności, przy czym ok. 30% histaminy uległo degradacji w ciągu 90 minut. Ta ilość może być wystarczająca, aby pomóc osobom z NH. Badanie to wykazało po raz pierwszy, że mikrobiologiczna DAO-1 może mieć potencjał w leczeniu NH poprzez doustną suplementację.

Na stabilność DAO-1 w symulowanym płynie jelitowym wyraźnie wpływała ilość i rodzaj spożywanego pokarmu [4].

## DIETA O OBNIŻONEJ ZAWARTOŚCI HISTAMINY

Dieta o obniżonej zawartości histaminy skutecznie łagodzi objawy NH i potencjalnie podnosi DAO w surowicy po ok. 2 miesiącach. W zależności od przestrzegania diety ubogohistaminowej poprawę objawów wykazano u prawie 80% pacjentów. Dodatkowo poprawa objawów w połączeniu ze wzrostem wartości DAO w surowicy wystąpiła u ponad 50% pacjentów [37]. Uogólnione (czyli zbyt szerokie i nazbyt restrykcyjne – KB) ograniczenia dotyczące doboru żywności są istotne tylko do celów diagnostycznych i nie pomagają pacjentom dotkniętym chorobą w dłuższej perspektywie [12]. W NH zaleca się wprowadzenie diety niskohistaminowej, która wyklucza tylko te pokarmy i napoje, które zawierają znaczną ilość histaminy, są inhibitorami DAO bądź mają zdolności zwiększenia wydzielania histaminy. Pacjent nie powinien ślepo realizować żadnej z proponowanych w Internecie diet bez sprawdzenia własnej tolerancji lub nietolerancji na „zakazane” produkty. Na przykład na jednej z list widnieją banany. Najwyraźniej autor tej listy nie miał wiedzy o stężeniu histaminy w owocach świeżych (gdzie jest niska) wobec przejrzałych, gdzie może być znacznie podwyższona. Podobnych korekt dokonują moi pacjenci w przypadku ryb, owoców morza, mięs, nabiału itd. W jednym przypadku chora, lat 89 samorzutnie unikała od lat produktów, które chciałem jej zaproponować do sprawdzenia po ustaleniu wstępnego rozpoznania i uzyskaniu niskiego wyniku DAO. Objawy nasilały u niej zielona herbata, którą niedawno włączyła do diety. Manzotti i wsp. wykazali znaczny wzrost wartości DAO w surowicy ze względu na ścisłe przestrzeganie diety u pacjentów z NH. Następnie zgłoszono dowody korelacji między niskimi wartościami DAO, objawami nietolerancji histaminy i odpowiedzią na dietę o obniżonej histaminie i/lub doustną suplementację oksydazą diaminową [38].

## PODSUMOWANIE

Objawy identyczne jak w alergii przy PTS (–), TP (–) oraz sIgE (–) sugerują „klasyczną pseudoalergię”, czyli NH z niedoboru DAO. Jednak niektórzy chorzy z ewidentną alergią wykazują także niedobór DAO, co nasila ciężkość alergii i astmy. Rozpoznanie budują: wywiady, PTS H 50 (+) DAO poniżej 10 IU/ml, histamina powyżej 1,0 ng/ml. Weryfikacja NH: krótkotrwała dieta niskohistaminowa, skuteczność leczenia suplementem DAO zarówno w przypadkach NH izolowanej, jak i NH powiązanej z alergią.

*Część zamieszczonych przypadków była prezentowana podczas wykładu na XIII Międzynarodowym Kongresie PTA Mikołajki 2018.09.28-29.*

## KONFLIKT INTERESÓW

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Best CH. The disappearance of histamine from autolysing lung tissue. *J Physiol* 1929; 67: 256-63.
- Gludovacz E, Schuetzenberger K, Resch M, et al. Heparin-binding motif mutations of human diamine oxidase allow the development of a first-in-class histamine-degrading biopharmaceutical *eLife* 2021; 10: e68542.
- Jutel M, Akdis M, Akdis CA. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1786-800.
- Kettner L, Seitel I, Fischer L. Toward oral supplementation of diamine oxidase for the treatment of histamine intolerance. *Nutrients* 2022; 14: 2621.
- Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT. Histamine intolerance: the current state of the art. *Biomolecules* 2020; 10: 1181.
- Swiss Interest Group Histamine Intolerance (SIGHI) Therapy of Histamine Intolerance. 22 July 2020, <https://www.histaminintoleranz.ch/en/introduction.html>
- Cucca V, Ramirez GA, Pignatti P, et al. Basal serum diamine oxidase levels as a biomarker of histamine intolerance: a retrospective cohort study. *Nutrients* 2022; 14: 1513.
- Buczyłko K. Zespół niedoboru diaminooksydazy – nowe aspekty diagnostyki i leczenia. *Alergia* 2017; 2: 27-32.
- Schnedl WJ, Enko D. Histamine intolerance originates in the gut. *Nutrients* 2021; 13: 1262.
- Bartuzi M, Ukleja-Sokołowska N. Nietolerancja histaminy a dieta współczesnego człowieka. *Alergia Astma Immunol* 2021; 26: 82-8.
- Parfenov AI. Food intolerances and the small intestine. *Terapevticheskii Arkhiv* 2022; 94: 153-9.
- 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: 72-9.
- Hrubisko M, Danis R, Huorka M, et al. Histamine intolerance-the more we know the less we know. A review. *Nutrients* 2021; 13: 2228.
- Yacoub MR, Ramirez GA, Berti A, et al. Diamine oxidase supplementation in chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 176: 268-71.
- Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, et al. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *J Physiol Biochem* 2018; 74: 93-9.
- Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet* 2021; 397: 1485-95.



17. Enko D, Meinitzer A, Mangge H, et al. Concomitant prevalence of low serum diamine oxidase activity and carbohydrate malabsorption. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 4893501.
18. Abid S, Rehman H, Awan S, et al. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders using ROME III adult questionnaire, a population based cross sectional study in Karachi-Pakistan. *PLoS One* 2022; 17: e0268403.
19. Son JH, Chung BY, Kim HO, Park CW. A histamine-free diet is helpful for treatment of adult patients with chronic spontaneous urticaria. *Ann Dermatol* 2018; 30: 164-72.
20. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, et al. The challenges of chronic urticaria part I: epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J* 2021; 14: 100533.
21. Meza-Velázquez R., López-Márquez F, Espinosa-Padilla S, et al. Association between two polymorphisms of histamine-metabolising enzymes and the severity of allergic rhinitis in a group of Mexican children. *Allergol Immunopathol* 2016; 44: 433-8.
22. Schink M, Konturek PC, Tietz E, et al. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *J Physiol Pharmacol* 2018; 69: 579-93.
23. Piwowarek KŁ, Kruszewski J. Zespoły nietolerancji amin biogennych. Część I. Histamina i nietolerancja histaminy. *Lek Wojsk* 2017; 95 (3).
24. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, et al. Guideline on management of suspected adverse reactions to ingested histamine. *Allergologie Select* 2021; 5: 305-14.
25. Beltrán-Ortiz C, Peralta T, Ramos V, et al. Standardization of a colorimetric technique for determination of enzymatic activity of diamine oxidase (DAO) and its application in patients with clinical diagnosis of histamine intolerance. *World Allergy Organ J* 2020; 13: 100457.
26. Wagner A, Buczyłko K, Zielińska-Bliźniewska H, Wagner W. Impaired resolution of wheals in the skin prick test and low diamine oxidase blood level in allergic patients. *Adv Dermatol Allergol* 2019; 36: 538-543.
27. Schnoor HSJ, Mosbech H, Skov PS, et al. Diamine oxidase determination in serum. Low assay reproducibility and misclassification of healthy subjects. *Allergo J* 2013; 22: 108-11.
28. Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50-skin-prick test: a tool to diagnose histamine intolerance. *ISRN Allergy* 2011; 2011: 1-5.
29. Zhao Y, Zhang X, Jin H, et al. Histamine intolerance – a kind of pseudoallergic reaction. *Biomolecules* 2022; 12: 454.
30. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Sánchez-Pérez S, et al. In vitro determination of diamine oxidase activity in food matrices by an enzymatic assay coupled to UHPLC-FL. *Anal Bioanal Chem* 2019; 411: 7595-602.
31. Zambetti GP, Ciofalo A, Romeo R, al. Nasal histamine responses in nonallergic rhinitis with eosinophilic syndrome. *Allergy Rhinol* 2015; 6: e94-100.
32. Refaat MM, Abdel-Rehim AS, Elmahdi AR, et al. Diamine oxidase enzyme: a novel biomarker in respiratory allergy. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019; 9: 1478-84.
33. Schnedl WJ, Schenk M, Lackner S, et al Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci Biotechnol* 2019; 28: 1779-84.
34. Chiang HL, Chen CH, Koo M, et al. Predictors of response to oral medications and low-histamine diet in patients with chronic urticaria. *J Immunol Res* 2022; 2022: 5243825.
35. Shamji MH, Layhadi JA, Scadding GW, et al. Basophil expression of diamine oxidase: a novel biomarker of allergen immunotherapy response. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 913-21.
36. Boehm T, Jilma B, Borth N, et al. New recombinant diamine oxidase and its use for the treatment of diseases characterized by excess histamine. <https://patents.google.com/patent/WO2020169577A1/en>
37. Lackner S, Malcher V, Enko D, et al. 2019, Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance. *Eur J Clin Nutrition* 2019; 73: 102-4.
38. 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.