

Histamiini-intoleranssi ja pseudoallergia – onko niitä?

Histamiini-intoleranssi (HIT) on kiistelty oireyhtymä, jossa elimistön uskotaan reagoivan tiettyjen ruoka-aineiden vapauttamaan histamiiniin. HIT:n oireita ovat muun muassa päänsärky, nokkosihottuma ja vatsavaivat. Pseudoallergeeneina on pidetty esimerkiksi monia hedelmiä, pähkinöitä, mausteita ja ruoan lisäaineita. HIT:n todentamiseksi ei ole olemassa objektiivista tutkimusta, joten diagnoosi perustuu oireisiin. HIT:tä ja pseudoallergeeneja koskevan kirjallisuuden perusteella paremmat kliiniset tutkimukset ovat tarpeen. Koska ilmiö on epäselvä, histamiini-intoleranssin ja pseudoallergeenien käsitteitä ei suositella käytettäväksi.

Histamiini-intoleranssista (HIT) on puhuttu vuosikymmeniä, ja Suomessa sitä pidettiin todellisenä ilmiönä vielä vuonna 1999 julkaisussa *Allergologia*-oppikirjassa (Terho ym.). Katsottiin, että histamiinin lisäksi myös muut niin sanotut biogeeniset amiinit, kuten tyramiini, fenyylityramiini, oktopamiini ja 5-hydroksitryptamiini, voivat aiheuttaa allergian kaltaisia oireita henkilöille, joilla on jokin reaktion syntymiseen tarvittava lisätekijä. Lisäksi epäspesifisinä histamiininvapauttajina pidettiin muun muassa mansikkaa, sitruksia, munanvalkuaista, tomaattia, ananasta, pähkinää, papuja ja äyriäisiä. Seuraavasta oppikirjasta käsitys oli näyttöön perustamattomana poistettu (Terho ja Hannuksela 2007). Monet keskieuropalaiset lääkärit pitivät edellä mainittujen ruoka-aineiden lisäksi monia muita ravinnon luonnollisia aineita, lisäaineita (väreistä säilytettäisiin) ja alkoholi-

juomia tärkeinä histamiinin vapauttajina eli pseudoallergeeneina. Myös useiden lääkkeiden sanotaan suurentavan histamiinin määrää veressä ja kudoksissa.

Muutamat saksalaiset tutkijaryhmät (esim. Bonnissa, Erlangenissa, Münsterissa ja Berliinissä) jatkavat kirjoittelua HIT:stä, mutta muualla tutkijat ovat suhtautuneet ilmiöön kriittisesti.

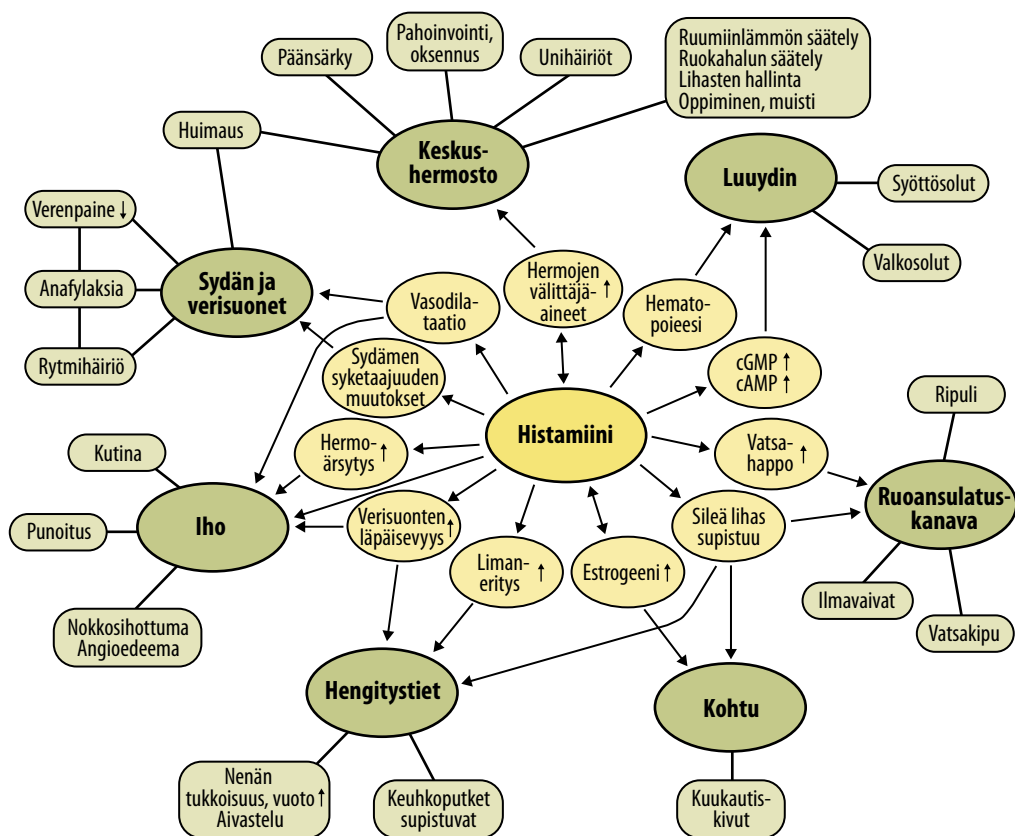
Histamiinin rooli elimistössä

Histamiinia eli 2(4-imidatsolyyli)-etyyliamiinia on kaikkialla kehossa, eniten ihossa ja limakalvoissa, joissa syöttösoluja on enemmän kuin muissa kudoksissa (Tuomisto 2001, Pesonen 2007). Sen lähtöaine on aminohappo l-histidiini, josta histidiinidekarboksylaasi pilkkoo karboksyyli-ryhmän pois. Histamiini pilkkoutuu ja muuttuu tehottomaksi pääasiansa kahdella tavalla. Veressä, suolistossa ja muualla solujen ulkopuolella on diaminioksidaasia (DAO) ja solujen sisällä histamiini-N-metyylitransferaasia (HNMT). Ensin mainittua pidetään tärkeämpänä histamiinimäärän säätelijänä kuin HNMT:tä (Maintz ja Novak 2007).

Histamiinilla on monia fysiologisia tehtäviä. Se toimii aivojen välittäjäaineena ja vaikuttaa elimistön vireystilaan, univalverytmiin, lihasten hienomotoriikkaan, neuroendokriiniseen järjestelmään ja immuunivasteen säätelyyn, vatsahapon eritykseen ja ruokahaluun. Sen haitat tunnetaan kuitenkin paremmin kuin hyödyt. Histamiinin vaikutuksia on esitelty KUVASSA.

Plasman histamiinipitoisuus on normaalisti alle 1 µg/l. Pitoisuuden pienikin suuren-





KUVA. Histamiinin vaikutuksia elimistössä.

tuminen ($1\text{--}2\text{ }\mu\text{g/l}$) lisää vatsahapon eritystä ja sydämen syketaajuutta. Suurempi määrä ($3\text{--}5\text{ }\mu\text{g/l}$) aiheuttaa nokkosihottumaa, kutinaa, ihon punoitusta, päänsärkyä ja sydämen nopearytmisyyttä. Vielä suurempi määrä ($6\text{--}12\text{ }\mu\text{g/l}$) laskee verenpainetta ja supistaa keuhkoputkia. On epäselvää, kuinka suuri histamiinimäärä johtaa fataaliin rytmihäiriöön. Se lienee noin $100\text{ }\mu\text{g/l}$ (Maintz ja Novak 2007).

Histamiini ja raskaus

Histamiinin ja HIT:n merkitystä raskaudelle on pohdittu perusteellisesti samassa bonnilaisessa työryhmässä, joka on julkaissut aiheeseen liittyviä yleiskatsauksia (Maintz ym. 2008). Histamiinipitoisuus veressä on normaali raskauden ensimmäisellä kolmanneksella mutta pienenee toisen kolmanneksen aikana

eikä palaa alkuraskauden arvoon vielä viimeisenkään kolmanneksen kuluessa. Kohdussa ja istukassa on runsaasti syöttösoluja, ja histamiini auttaa sikiön kiinnittymistä kohtuun. Histamiini lienee välttämätön sikiön normaalille kehitykselle. Odottavan äidin veren DAO-määrä suurentuu voimakkaasti ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ja pysyy suurena synnytykseen asti. Sen takia veren histamiinipitoisuus ei lisäännä normaalia suuremmaksi missään vaiheessa. Myös istukan suuri DAO-määrä suojelee sikiötä histamiinin haitoilta. Ellei odottavan äidin veren DAO-määrä suurene, veren histamiinipitoisuus lisääntyy ja raskauskomplikaatioiden vaara kasvaa (Maintz ym. 2008). Katsausartikkelin kirjoittajat eivät löytäneet tutkimuksia siitä, esiintyykö HIT:nä pidettyjä oireita raskauden aikana enemmän vai vähemmän kuin muuten.

Histamiini-intoleranssin yleisyys ja oireet

Elimistön vapaan histamiinin määrään vaikuttaa moni tekijä. Allergisessa reaktiossa sitä vapautuu ennen kaikkea syöttösoluista ja basofiileista. Histamiinipitoisen ruoan saatetaan suurentavan veren histamiinipitoisuutta huomattavasti. Samoin käy, jos DAO:n tai HNMT:n pitoisuus elimistössä on jostakin syystä pienentynyt.

Kirjallisuuden mukaan histamiini ei vaikuta jokaisen elimistössä yhtä voimakkaasti. Saksalaisten lähteiden perusteella histamiini-intolerantteja on noin prosentti väestöstä ja heistä 80 % on keski-ikäisiä naisia (Maintz ja Novak 2007, Zopf ym. 2009). Artikkeleissa viitataan kahteen eri lähteeseen, jotka ovat molemmat saman kirjan lukuja ilman tietoa alkuperäistutkimuksista. Atooppista ekseemaa sairastavilla väitetään ilmenevän HIT:tä muuta väestöä enemmän (Maintz ym. 2006). Väite perustuu veren DAO-määrityksiin. Tutkimuksessa oli mukana 62 atooppista ekseemaa sairastavaa potilasta, 124 terveihöistä niin sanottua HIT-potilasta ja 85 verrokkia. Veren DAO-määrä oli normaalia pienempi noin 20 %:lla niin atooppista ekseemaa sairastavista kuin HIT-potilaista. Muista maista ei ole tutkimuksia tai arvioita ilmiön yleisyydestä. Saksalaisissa lähteissä ei pohdita, miksi HIT:tä esiintyy pääasiassa keski-ikäisillä naisilla.

Histamiini-intoleranssin oirekuva muistuttaa muiden huonosti määriteltyjen sairaustilojen oirekuvia. Diagnoosi ei perustu objektiiviseen tutkimustulokseen vaan oireisiin (TAULUKKO). Yleensä kaksi oiretta tai enemmän on katsottu riittävän HIT:n diagnoosiin. Vatsaoireet kehittyvät tunneissa, muut oireet välittömästi ruoan nauttimisen jälkeen.

Pseudoallergeenit ja epäspesifiset histamiinin vapauttajat

Pseudoallergeenien ja epäspesifisten histamiinin vapauttajien käsitteet menevät paljolti ristiin, ja määrittely on riippunut tulkitsijasta. Epäspesifiseksi histamiinin vapauttajiksi mainitaan yleensä sitrushedelmät, mansikka,

TAULUKKO. Histamiini-intoleranssin oireet.

Oire	Erityispiirteitä
Päänsärky	Erityisesti migreenityyppinen särky viinistä ja juustosta
Nokkosihottuma, krooninen	Ruoan biogeenisista amiineista sekä lisäaineista ja muista ns. pseudoallergeeneista
Vatsakipu, ilma-vaivat, ripuli	Pidetään histamiini-intoleranssin pääoireina
Vetinen nuha, tukkoinen nenä	Ruoan histamiinista
Astmakohtaus	Yhdessä nenäoireiden kanssa
Anafylaksia	Laaja nokkosihottuma, mahdollisesti lisäksi angioedeema, astmakohtaus, rytmihäiriöt

papaija, ananas, puupähkinät, maapähkinä, tomaatti, pinaatti, kaakao ja suklaa, kala, äyriäiset, sianliha, munanvalkuainen, ruokien lisäaineet, lakritsi ja mausteet (Mainz ja Novak 2007). Varsin samanlainen on pseudoallergeenien luettelo. Ruokavalion koostaminen listan ruoka-aineita välttämällä on hankalaa, joten tällainen dieetti jää helposti noudattamatta. Kun nokkosihottuman ja muiden oireiden vaikeuden määrittäminen perustuu potilaan omaan arvioon, virhepäätelmien vaara on ilmeinen. Esimerkkinä on berliiniläisklinikasta Magerlin ym. (2010) tutkimus kroonisesta nokkosihottumasta. Heidän aineistoonsa kuului 140 potilasta, jotka noudattivat kolme viikkoa pseudoallergeenitonta ruokavaliota. Oireet lievittyivät selvästi 28 %:lla. Kun mukana ei ollut verrokkiryhmää, ruokavaliosta hyötyvien määrä oli siis yleistä lumehoidon luokkaa. Siitä huolimatta tutkijat pitivät ruokavaliota terveellisenä, halpana ja tehokkaana. Toinen, samantapainen koe tehtiin Münsterissä (Bunselmeyer ym. 2009). Siinä 153 kroonisesta nokkosihottumaa sairastavaa potilasta ohjattiin noudattamaan pseudoallergeenitonta ruokavaliota viisi viikkoa. Potilaista 104 jatkoi dieettiä koko jakson ajan. Heistä 17 % tuli oireettomaksi ja joka toisella oireet helpottuivat jonkin verran. Dieettijakson jälkeen pseudoallergeenien määrää ruokavaliossa lisättiin asteittain. Nokkosihottuma pahentui altistumisen aikana entiselleen 12:lla 14:stä oireetto-

maksi tullee potilaasta. Ruokavaliosta osittain hyötyneillä potilailla altistuskokeet eivät tuoneet esiin mahdollisia oireiden aiheuttajia.

Pseudoallergeenien joukkoon on ehdotettu myös ruoka-aineiden sisältämiä aromaattisia aineita (Zuberbier ym. 2002). Tutkijaryhmä on sama kuin Magerlin ym. (2010) tutkimuksessa. Aineistoon kuului 33 kroonista nokkosihottumaa sairastavaa henkilöä. Heistä kolme neljäsosaa reagoi tomaattiin ja useampi kuin joka toinen tomaatista tehtyyn höyryuutteeeseen. Lisäaineista ja yrteistä sai oireita joka toinen potilas, viinistäkin 44 %. Toista samantapaista koetta ei ole alan lehdissä julkaistu.

Kohu ruokien lisäaineiden haitallisuudesta velloo aika ajoin tieteellisissä lehdissä, useammin tavallisessa mediassa. Lisäaineilyherkkyyttä pidettiin merkittävänä kroonisen nokkosihottuman aiheuttajana jo 1960-luvulta 1980-luvun alkuun etenkin Englannissa ja Ruotsissa. Suomessa altistuskokeet jäivät kuitenkin tuloksiltaan kielteisiksi (Hannuksela ja Lahti 1986). Lisäainepelko laantui mutta heräsi uudelleen parikymmentä vuotta myöhemmin. Viime aikoina on keskusteltu natriumglutamaatista, joka on kiirehditty kieltämään joidenkin kuntien kouluruoissa. Pari vuotta sitten totesimme, että lisäaineilyherkkyys on melkein myytti (Hannuksela ja Haahtela 2009). Sen jälkeen ei ole tullut esiin mitään uutta, joka antaisi aiheutta muuttaa tätä käsitystä.

Altistuskokeet

Vuonna 2003 Jansen ym. julkaisivat katsauksen vuodesta 1966 lähtien HIT-epäilyjen yhteydessä tehdyistä perorallisista histamiini-altistuksista. He löysivät 13 tutkimusta, joista neljä täytti tieteellisen tutkimuksen kriteerit. Yhdessä niistä ei löytynyt yhteyttä suun kautta annetun histamiinin ja oireiden välillä. Yhdessä tutkittiin myös viini-intoleranssia, eikä oireiden ja viinien biogeenisten amiinimäärien välillä todettu yhteyttä.

Artikkelin julkaisemisen jälkeen on tehty joitakin asiallisia tutkimuksia. Itävaltalaiset Wöhrl ym. (2004) antoivat 75 mg histamiinia suun kautta kymmenelle terveelle naiselle. Viisi heistä sai samanlaisia oireita kuin

YDINASIA

- » Histamiini-intoleranssilla (HIT) tarkoitetaan elimistön yliherkkyyttä useiden ruoka- ja lisäaineiden vapauttamaa histamiinia kohtaan.
- » Nykytiedon mukaan HIT ei ole objektiivisesti todettava sairaus.
- » Pseudoallergeeneina on pidetty kirjavaa joukkoa ravintoaineita, jotka vapauttavat histamiinia syötö- ja muista soluista.
- » Histamiinia pilkkovan diamiinioksidaasin (DAO) tehosta HIT-oireiden hoidossa ei ole näyttöä.

HIT:ssä on kuvattu. Tutkituille ei kuitenkaan tullut samanlaisia oireita ruoista tai juomista. Kokeessa käytetyn histamiinin määrää tutkijat pitivät sopivana, sillä tavallinen ruoka-annos sisältää sitä saman verran. Itävallassa on tehty myös toinen kontrolloitu koe. Siinä HIT-oireista kärsiville potilaille annettiin suun kautta 75 mg histamiinia (Komericki ym. 2011). Altistus aiheutti HIT:lle ominaisia oireita 39 henkilölle. Heille tehtiin uusi altistus, mutta nyt sokkona. Oireita tuli niin sattumanvaraisesti, ettei HIT-diagnoosia voitu tehdä. Altistuskokeiden merkitystä on epäilty sen takia, että HIT-oireilijat pelkäävät kokeita paljon enemmän kuin muut (Hermes ym. 2006).

Histamiini-intoleranssia on epäilty lasten atooppisen ekseeman aiheuttajaksi. Eteläkoorealaisessa tapauselostuksessa kuusivuotiaan pojan taiveihottuma paheni toistuvasti, ja oireet yhdistettiin sianlihan syöntiin (Chung ym. 2011). Poika altistettiin 200 g:lla keitettyä sianlihaa. Ihottuma paheni seitsemän tunnin kuluttua. Altistus toistettiin muutama päivä myöhemmin 60 g:lla sianlihaa, mutta tulos jäi negatiiviseksi. Kirjoittajat esittivät, että ihottuman lehahtelujen syynä oli lihan histamiini. Koreassa sianliha sisältää histamiinia yhtä paljon kuin kalat, noin kaksi grammaa lihakiloissa, mikä on suunnilleen kymmenen kertaa enemmän kuin esimerkiksi suklaassa, mansikassa ja viineissä. Toisessa korealaistutkimuksessa

(Lee ym. 2011) atooppista ekseemaa sairastavilta lapsilta esitettiin kiellettäväksi muun muassa kaikki säilykeruoat, nuudelit, margariini ja makeiset. Tutkimuksessa oli mukana 13 lasta, jotka satunnaistettiin kahteen ryhmään. Toiselle ryhmälle annettiin vain tuoreita, teollisesti käsittelemättömiä ruoka-aineita, kuten kalaa, lihaa ja hedelmiä, toiselle myös teollisesti käsiteltyjä ruokia. Edellisessä ryhmässä seerumin eosinofiilisen kationisen proteiinin (ECP) määrä pieneni jonkin verran ja ihotuma väheni kahden viikon koeaikana. Muutosten syynä pidettiin natriumglutamaattia, jota lapset saivat teollisesti käsitellystä ruoasta noin 800 mg ja käsittelemättömästä ruoasta noin 400 mg päivässä.

Seerumin ECP:n määrä on verrannollinen atooppisen ekseeman vaikeuteen, mutta natriumglutamaan tai muiden lisäaineiden yhteydestä ECP-muutoksiin ei ole julkaistu muita tutkimuksia.

Diamiinioksidaasi ravintolisänä

DAO:ta pidetään tärkeimpänä histamiinin hajottajana ja sen määrää mitataan verestä, mutta aineen käytöstä histamiini-intoleranssin tai pseudoallergisten reaktioiden hoidossa ei ole luotettavia julkaisuja. Diaminiinioksidaasia myydään ennen kaikkea postimyynnissä ra-

vintolisänä, ja käyttöaiheina mainitaan histamiinipitoisten ruokien ja pseudoallergeenien nauttiminen sekä histamiini-intoleranssi. Mainoksissa suositellun päiväannoksen hinta on noin kolme euroa.

Lopuksi

Histamiini-intoleranssi on epämääräinen oireyhtymä, joille ei löydy muuta diagnostista keinoa kuin oirekysely; objektiivinen diagnostiikka puuttuu. Kansainvälisesti hyväksytyjä kriteerejä, luotettavia laboratoriotutkimuksia tai altistuskokeita ei ole kehitetty. Ei ole näyttöä, että HIT olisi todellinen sairaus, jonka oireet olisivat toistettavissa altistuskokeissa. Niin sanottujen epäspesifisten histamiinin vapauttajien ja pseudoallergeenien aiheuttamasta oireilusta ei ole myöskään kunnon näyttöä. Ravintolisänä myytävän diaminiinioksidaasin käytölle ei ole perusteita. Asiallisesti tehdyille tutkimuksille on silti selvä tarve. Rahoittajia ei liene kuitenkaan helppo löytää. ■

MATTI HANNUKSELA, LKT, professori, erikoislääkäri
TARI HAAHTELA, professori, ylilääkäri
 HUS, Iho- ja allergiasairaala

SIDONNAISUUDET
 Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

Summary

Histamine intolerance and pseudoallergy – do they exist?

Histamine intolerance (HIT) is a controversial syndrome, in which the body is believed to react to histamine released by certain foodstuffs. Symptoms include among other things headache, urticaria and abdominal discomfort. Several fruits, nuts, spices and food additives have been regarded as pseudoallergens. Since there is no objective investigation to prove HIT, the diagnosis is based on symptoms. On the basis of literature, better clinical studies are needed. Because the phenomenon remains unclear, use of the terms histamine intolerance and pseudoallergens is not recommended.

KIRJALLISUUTTA

- Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, Stanke M, Luger TA, Brehler R. Incremental build-up food challenge – a new diagnostic approach to evaluate pseudo-allergic reactions in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:116–28.
- Chung BY, Cho SI, Ahn IS, ym. Treatment of atopic dermatitis with a low-histamine diet. *Ann Dermatol* 2011;23 Suppl 1:S91–5.
- Hannuksela M, Haahtela T. Lisäaineilyherkkyys – melkein myytti. *Duodecim* 2009;125:527–32.
- Hannuksela M, Lahti A. Peroral challenge tests with food additives in urticaria and atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1986;25:178–80.
- Hermes B, Hein UR, Henz BM. Assessment of psychological aspects during systemic provocation tests in patients with pseudoallergic drug reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:800–3.
- Jansen SC, van Dusseldorp M, Bottema KC, Dubois AE. Intolerance to dietary biogenic amines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:233–40.
- Komericki P, Klein G, Reider N, ym. Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Wien Klin Wocheschr* 2011;123:15–20.
- Lee JM, Jin HJ, Noh G, Lee SS. Effect of processed foods on serum levels of eosinophil cationic protein among children with atopic dermatitis. *Nutr Res Pract* 2011;5:224–9.
- Maintz L, Benfadal S, Allam JP, Hagemann T, Fimmers R, Novak N. Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1105–16.
- Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1185–96.
- Maintz L, Schwarzer V, Bieber T, van der Ven K, Novak N. Effects of histamine and diamine oxidase on pregnancy: a critical review. *Hum Reprod Update* 2008;14:485–95.
- Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010;65:78–83.
- Pesonen U. Histamiini ja histamiinireseptoreihin vaikuttavat lääkeaineet. Kirjassa: Tuomisto J, Koulou M, toim. Farmakologia ja toksikologia. 7. painos. Kuopio: Medicina 2007. Luettavissa: www.medicina.fi
- Terho EO, Hannuksela M. Ruokaintoleranssi. Kirjassa: Haahtela T, Hannuksela M, Mäkelä M, Terho EO, toim. Ruokaintoleranssi. Allergia. 1. painos. Helsinki: Duodecim 2007, luku 16.06.
- Terho EO, Isolauri E, Juntunen-Backman K, Hannuksela M. Ruokayliherkkyys. Kirjassa: Haahtela T, Hannuksela M, Terho EO, toim. Allergologia. 2. painos. Helsinki: Duodecim 1999, s. 318–35.
- Tuomisto L. Histamiini ja histamiiniantagonistit. Kirjassa: Tuomisto J, Koulou M, toim. Farmakologia ja toksikologia. 6. painos. Kuopio: Medicina 2001, s. 265–78. Luettavissa: www.medicina.fi
- Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Rappersberger K, Jarisch R. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:305–11.
- Zopf Y, Baenkler HW, Silberman A, Hahn EG, Raithel M. The differential diagnosis of food intolerance. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:359–69.
- Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, ym. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:343–8.