



# HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN LIÊN CHI HỘI HEN - DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG TP.HCM 2023

## Histamine và bất dung nạp Histamin

---

PGS.TS.BS. PHAN HỮU NGUYỆT DIỄM  
GVCC . BM NHI ĐHYD TP HCM

# NỘI DUNG

1

ĐN BẤT DUNG NẠP  
HISTAMIN

3

TCLS + XN

2

NGUYÊN NHÂN

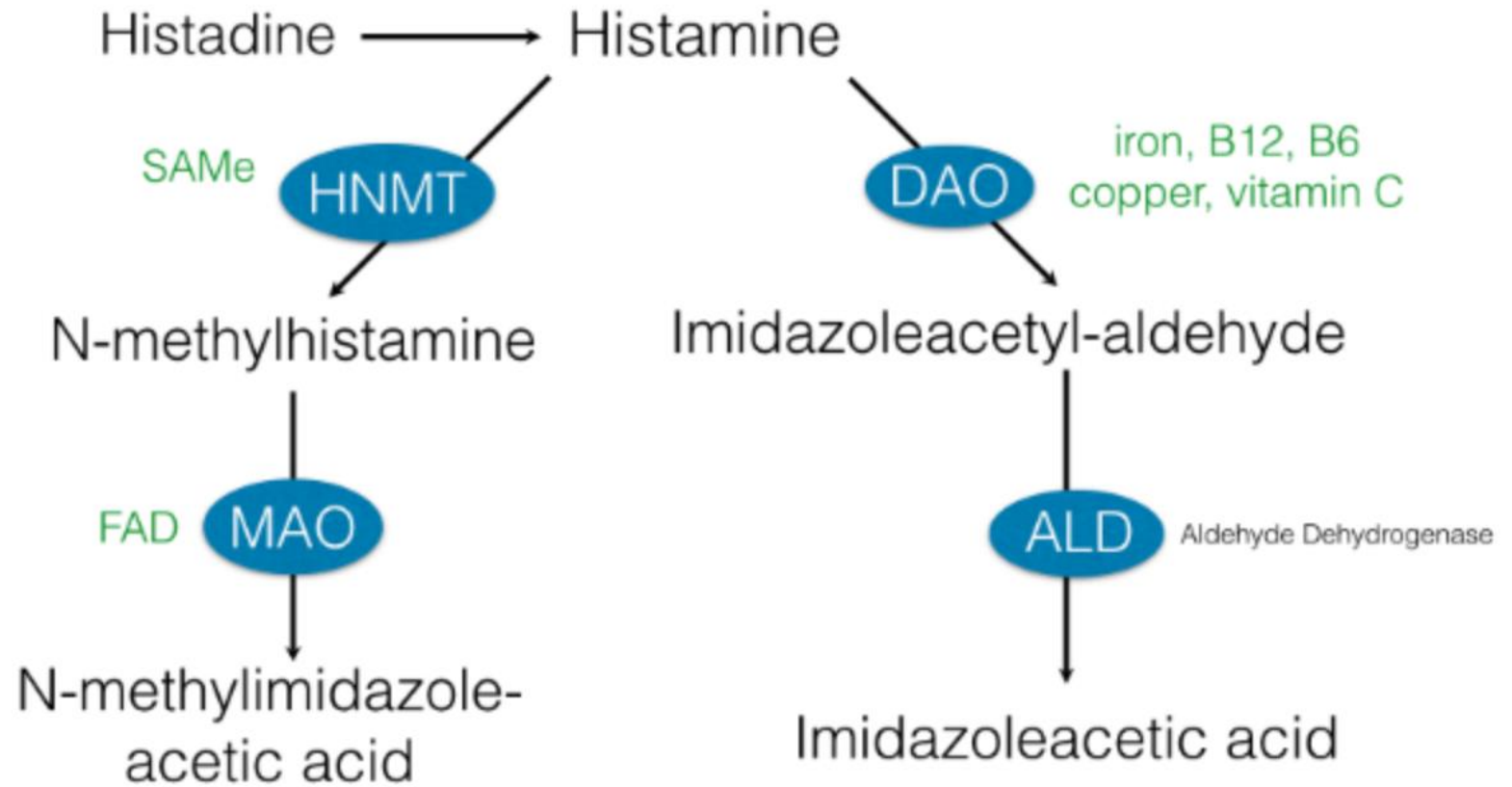
4

ĐIỀU TRỊ



MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

## Con đường chuyển hoá HISTAMIN



Histamine-N-methyltransferase (HNMT)  
Oxidative deamination (DAO)

# Histamine intolerance is not a dietary issue



# Bất dung nạp Histamine ( HIT )

- Bệnh chỉ được phát hiện và xác định trong thế kỷ này
- Chiếm 3-6% trẻ em
- Phản ứng non-immune
- Biểu hiện **giả dị ứng** do mất cân bằng giữa Histamin hấp thu và thoái giáng Histamin trong cơ thể

## Food sensitivities:

- phản ứng IgG hoặc IgM
- chậm, xảy ra trong vài ngày
- không kích hoạt con đường histamine.

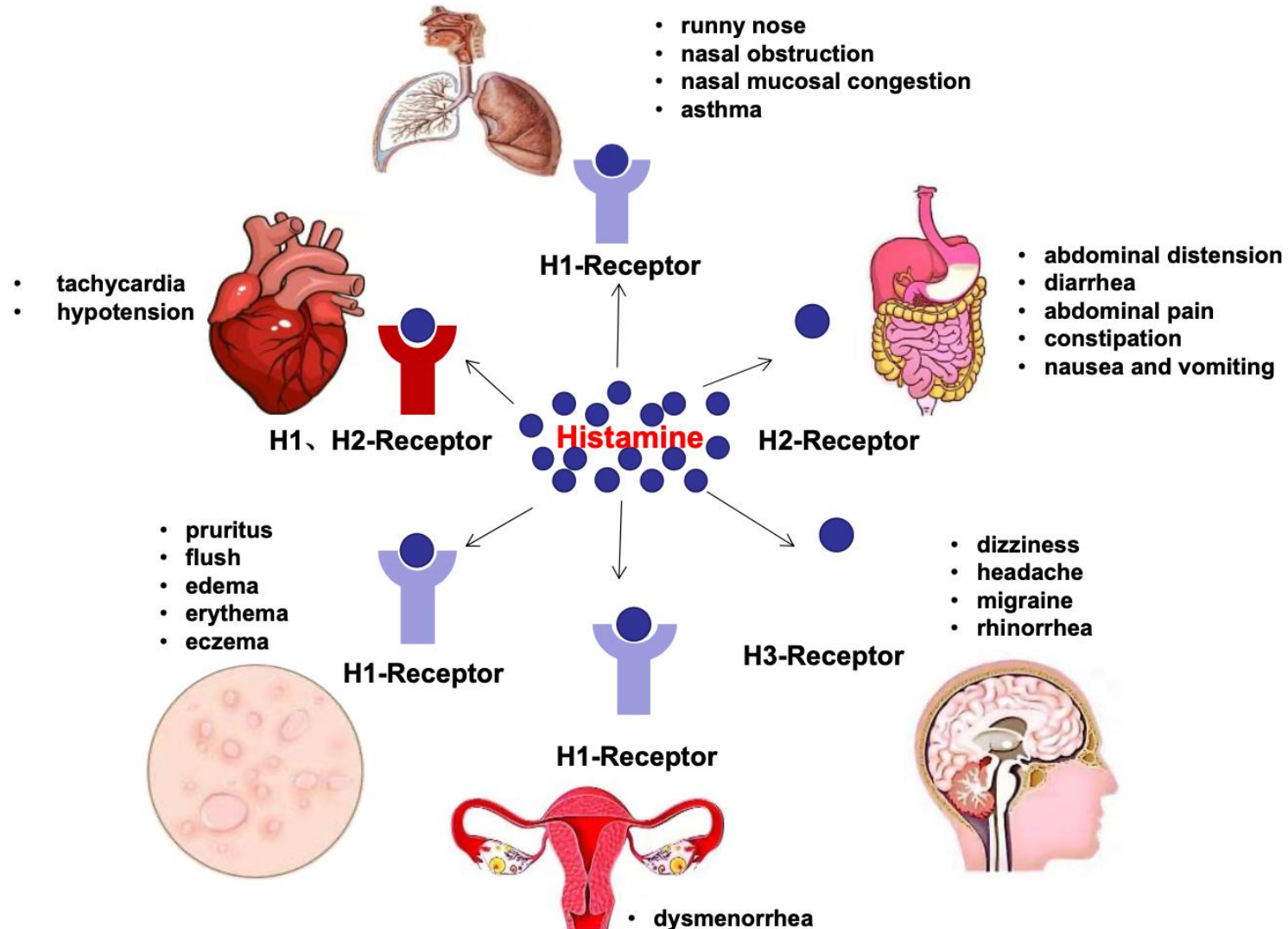
## Food allergies:

- phản ứng IgE, dị ứng với một loại protein có trong thực phẩm
- xảy ra ngay trong vòng 2-3 phút.
- TB mast kích hoạt-> phóng thích các chất TGHH bao gồm histamin.



MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 20...

# BIỂU HIỆN THƯỜNG GẶP CỦA BẤT DUNG NẠP HISTAMIN



# BIỂU HIỆN THƯỜNG GẶP CỦA BẤT DUNG NẠP HISTAMIN

## Skin problems

- Skin rashes, itchiness
- Eczema
- Urticaria (hives)
- Acne (pimples)



## Chest area /cardiovascular

- Asthma
- Cardiac arrhythmia, such as a fast beating or irregular heart beat
- Low blood pressure

## Mood

- Sudden psychological changes (e.g. aggressiveness, inattentiveness, lack of concentration)
- Anxiety/depression
- Sleep issue (insomnia / early waking)

## Digestive tract

- Irritable bowel syndrome (constipation / diarrhoea)
- Flatulence and feeling of fullness
- Stomach cramps /stomach ache
- Nausea / vomiting

## Symptoms affecting head and face

- Flushing of face and /or chest (very common symptom)
- Headaches / migraine
- Runny nose and weepy eyes (with no clinical sign of allergies)
- Dizziness
- Extreme tiredness, fatigue (often feeling cold/shivery)
- Oedema (swellings mostly appearing around eyes and lips, sometimes in the area of the throat)

## Women

- Dysmenorrhoea (severe period pains)
- HIT symptoms go away during pregnancy and return after birth of child



---

Nguyên  
nhân

Do di truyền

HIT

Thức ăn nhiều histamin

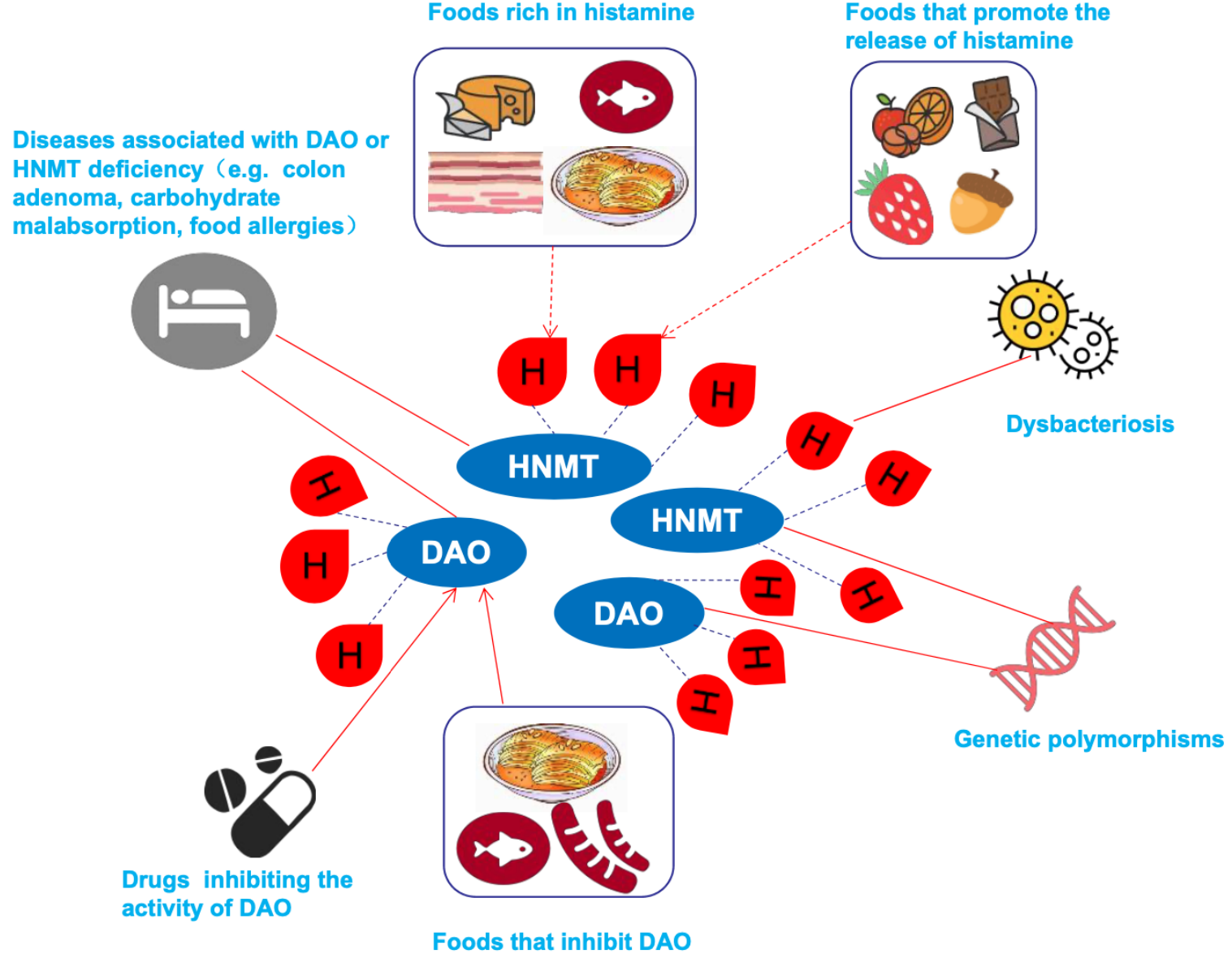
Loạn khuẩn đường ruột,

Dùng thuốc

Bệnh nhiễm trùng mãn tính

Stress ..

---



**Figure 2.** The causes of HIT. The red drop with H represents the histamine. The etiology of HIT is mainly related to genetic polymorphisms of DAO or HNMT, diseases associated with DAO or HNMT deficiency, dysbacteriosis, drugs that inhibit DAO activity, foods that are rich in histamine, foods that inhibit DAO, and foods that promote histamine release.

# HIT do di truyền



Gen DAO nằm ở 7q35

Gen HNMT nằm ở 2q22.

HIT chủ yếu do SNP (Single nucleotide polymorphism) trong gen DAO gây ra.

Biểu hiện của gen này : thay đổi quá trình sx protein làm hoạt động của enzyme thấp hơn bt

# HIT liên quan đến rối loạn vi khuẩn



Một số VK tổng hợp và tiết ra histamin

Schink et al. NC 64 người :

- ❖ 8 bn HIT
- ❖ 25 bn quá mẫn cảm với thực phẩm,
- ❖ 21 bn bị dị ứng thực phẩm
- ❖ 10 người khỏe mạnh

Hệ vi sinh vật nhóm HIT: số lượng *Proteus*, *Roseburia* tăng lên > rối loạn sinh thái và rối loạn chức năng hàng rào ruột.

# HIT liên quan đến thức ăn



**Table 2.** Foods that cause HIT.

|  |   |
|--|---|
| <b>Foods Rich in Histamine</b>                     | Fish, sauerkraut, smoked meat products and cheeses  |
| <b>Foods that Promote the Release of Histamine</b> | Citrus fruits, papaya, strawberries, egg whites, chocolate, nuts, fish, pork, cheese, fermented sausage, green peppers, wheat germ and bean sprouts |
| <b>Foods that Competitively Inhibit DAO</b>        | Fish, fermented sausage, and sauerkraut   |

Histamine Intolerance—A Kind of Pseudoallergic Reaction Ying Zhao, , Xiaoyan Zhang, Hengxi Jin , Lu Chen Jiang Ji , and Zhongwei Zhang *Biomolecules* **2022**, 12,454.

# THUỐC GIẢM HOẠT ĐỘNG DAO HAY HMNT

## **Non-steroidal anti-inflammatory drugs**

*Ibuprofen & aspirin*

## **Antidepressants**

(Cymbalta, Effexor, Prozac, Zoloft)

## **Immune modulators:**

*Humira & Enbrel:* rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, Ankylosing spondylitis, Crohn's disease, ulcerative colitis, chronic psoriasis

*Plaquenil:* Malaria & rheumatoid arthritis

**Antiarrhythmics** (propranolol, metoprolol, Cardizem, Norvasc)

**Antihistamines** (Allegra, Zyrtec, Benadryl)

## **Histamine (H2) blockers:**

*Tagamet:* duodenal and benign gastric ulceration

*Pepcid & Zantac:* heartburn

**Ambroxol, N-acetylcystein**

**Acid clavulante cạnh tranh với DAO**

# Oestrogen và Histamin

↑ Oestrogen -> ↓ hoạt động DAO -> ↑ HISTAMIN

Mast cell nhạy cảm với Oestrogen -> ↑ HISTAMIN

Nhau thai sx một lượng lớn DAO-> triệu chứng HIT biến mất khi có thai



MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

# Stress và Histamin

## Mental stress:

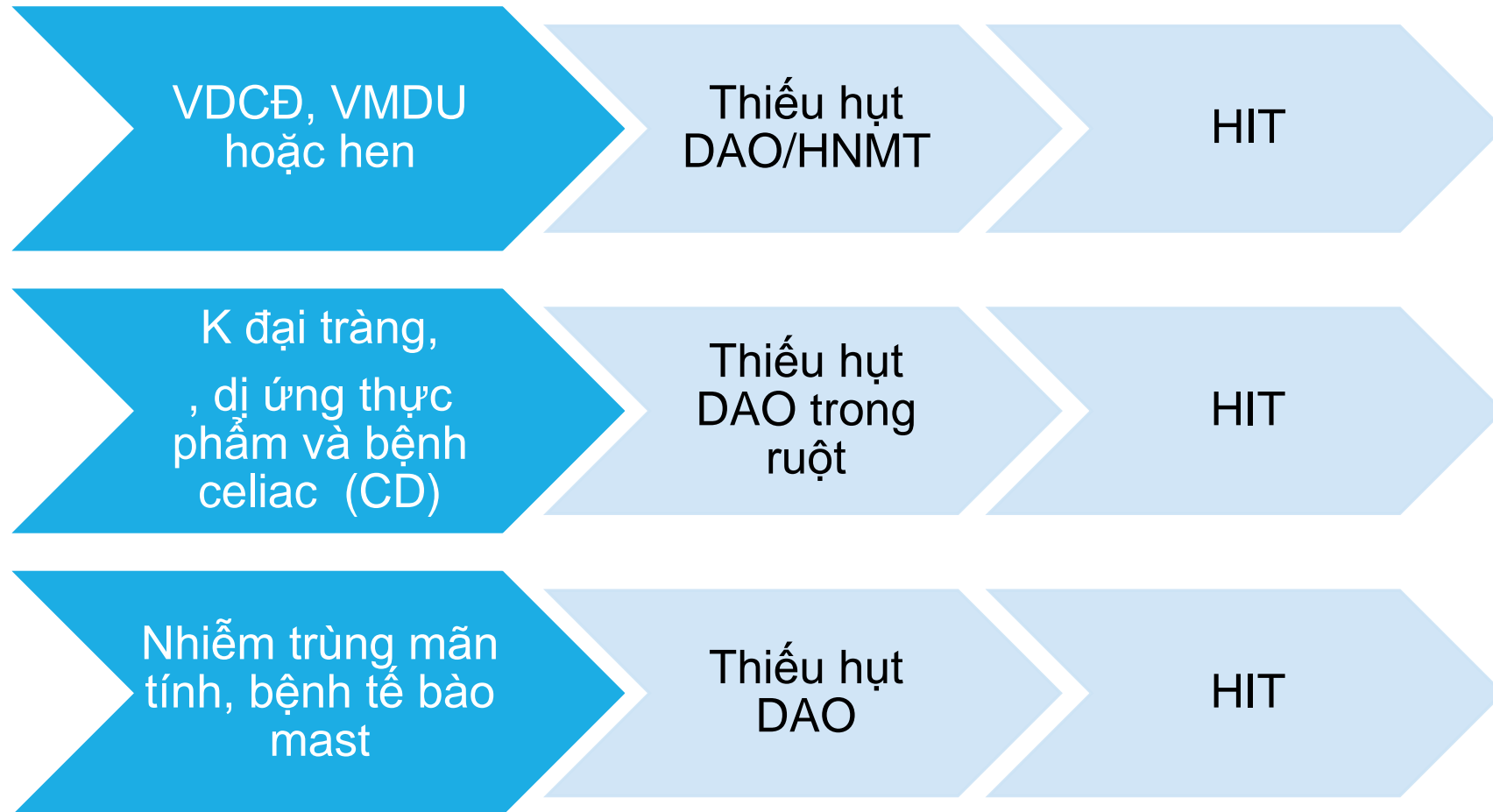
- Stress làm rlcn dd ruột do tăng hoạt động mast cell
- Histamin tăng phóng thích khi lo lắng, đau buồn
- Histamin gắn vào H3 receptor ở não gây đau đầu, chóng mặt

## Physical stress

- Hoạt động thể lực, chấn thương do thể thao gây phóng thích histamin
- L-carnosine phóng thích trong lúc hđ thể lực sẽ chuyển thành histamin



# HIT do các bệnh liên quan gây ra



# Viêm da dị ứng (AD)

HIT xảy ra thường xuyên hơn ở một số bệnh nhân AD do giảm hoạt động của DAO và tăng nồng độ histamine.

Các triệu chứng của AD và HIT đều thuyên giảm nhờ chế độ ăn ít histamine

Ring, J. Plasma histamine concentrations in atopic eczema. *Clin. Allergy* **1983**, 13, 545–552.

# Mề đay mãn tính (Chronic urticaire )

- Histamine là chất trung gian chính gây ra phát ban và phù mạch
- HIT : được coi là nguyên nhân hoặc yếu tố góp phần gây ra MĐ mãn tính .
- Các TC của một số bệnh nhân MĐ mãn tính có thể hết sau chế độ ăn ít histamine
- TC của MĐ mãn tính có thể giảm bằng liệu pháp bổ sung DAO

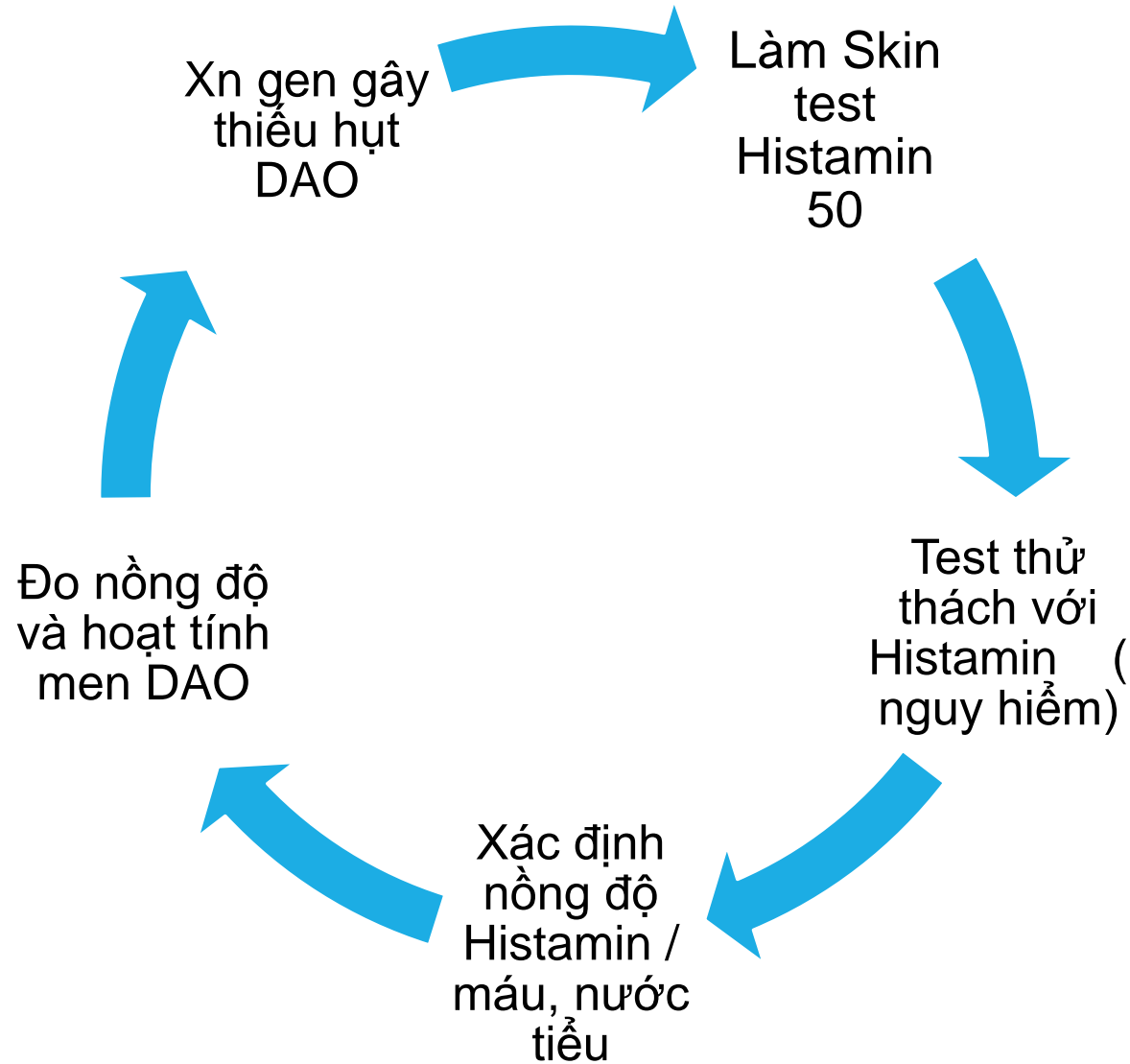
# Histamin và thiếu dinh dưỡng

CÁC VITAMIN VÀ KHOÁNG CHẤT LÀ “ KEY COFACTOR” CỦA MEN

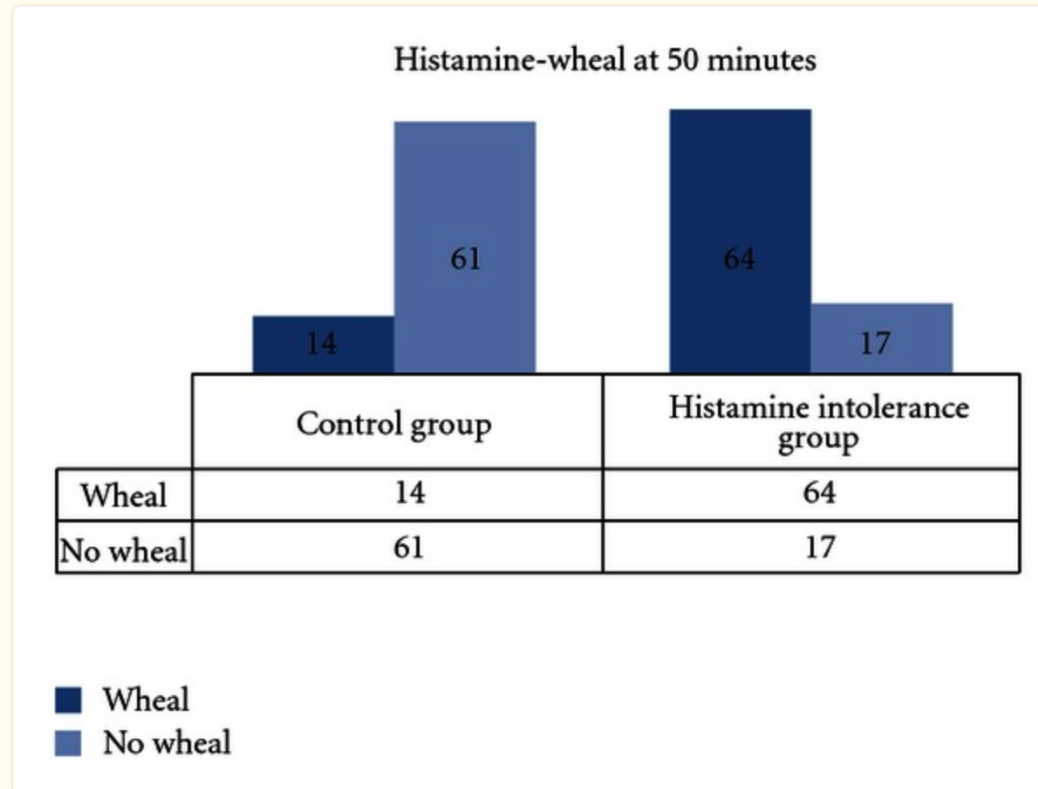
Vitamin B cần thiết cho hoạt động của men HNMT

Vitamin B 6, C, Copper cần thiết cho hoạt động của men DAO

# Xn giúp chẩn đoán HIT



Skin test Histamin 50  
 Chích Histamin 1%  
 Chờ 50 ph  
 (Wheal > 3 mm /50 ph)  
 Độ nhạy : 79%  
 Độ đặc hiệu : 81%



[Figure 2](#)

HIT group  $n = 81$ , control group  $n = 75$ ; wheal size was read 50 minutes after testing with a histamine standard prick-test, 78 /156 probands displayed a histamine-wheal  $\geq 3$  mm, 17,95% ( $n = 14$ ) from the control group and 82,05% ( $n = 64$ ) from the HIT group.

Kofler, L.; Ulmer, H.; Kofler, H. Histamine 50-skin-prick test: A tool to diagnose histamine intolerance. *ISRN Allergy* **2011**, 2011, 353045.

# Testing for DAO activity

Cambridge Nutritional Science offer £66 – home test

Biolab

Genova

TDL Pathology

Medichecks.com offer £99 - home test

- Normal DAO Activity >10U/mL (Histamine Degradation Units)

# Cambridge Nutritional Science

## LABORATORY REPORT

### DAO Screen

#### CLIENT DETAILS

Name:

Address:

Postcode:

Date of Birth:

Sex:

ID Number:

Sample Collection Date:

Sample Collection Time:

Date Received:

Test Date:

Report Date:

Assay Number:

Test Ref. Number:

#### TEST RESULTS

| Test       | Result | Units | Normal Range |
|------------|--------|-------|--------------|
| DAO Screen |        | U/ml  | >10 U/ml     |

#### RESULT INTERPRETATION

| Result    | Interpretation                 |
|-----------|--------------------------------|
| <3 U/ml   | Histamine intolerance likely   |
| 3-10 U/ml | Histamine intolerance probable |
| >10 U/ml  | Histamine intolerance unlikely |

# Xác định Histamine và các chất chuyển hóa trong nước tiểu.

- Phát hiện histamin và chất chuyển hóa histamin ( 1-methylhistamine) trong nước tiểu
- So với việc xác định nồng độ DAO, pp này thuận tiện hơn, dễ chấp nhận, là một pp chẩn đoán tiềm năng / thực hành Is.

# Chẩn đoán phân biệt

## Differential diagnosis

- 1 Food allergy**
  - Food allergy is caused by an allergic reaction.
  - Patients with food allergy may have elevated IgE.
  - The gold standard of food allergy is the oral food challenge test.
- 2 Irritable bowel syndrome**
  - Food antigens (including but not limited to histamine) are responsible for approximately 80% of GI symptoms in patients with IBS.
  - IBS seems more appropriate to be defined as a comprehensive term for GI-related disorders.
- 3 Other food intolerances**
  - Patients with lactose and fructose intolerance showed a positive H<sub>2</sub> breath test.
  - Identification can be made based on the type of food consumed and serum DAO level.
- 4 Celiac disease**
  - CD was confirmed histologically by serological examination (antibodies against tissue transglutaminase with IgA ELISA) and duodenal biopsy.
  - Refractory CD may be combined with HIT.
- 5 *Helicobacter pylori* infection**
  - HP infection can be confirmed by a C<sub>13</sub> breath test, serological antibody test, and gastrointestinal endoscopy combined with GI mucosal histological evaluation.
  - HP infection can be cured by the specific antibiotic.
- 6 Eosinophilic Gastroenteritis**
  - EGE is mainly caused by eosinophils infiltrating into the GI mucosa.
  - ECE can be alleviated by the administration of corticosteroids.
  - Clinical diagnosis can also be made by measuring the levels of serum trypsin and DAO.
- 7 Urticaria**
  - In laboratory examination, the DAO concentration is decreased in HIT.
  - Patients with HIT often have a history of eating foods rich in histamine.
- 8 Systemic mastocytosis**
  - HIT is associated with a decrease in DAO and changes in serum trypsin, which are absent in systemic mastocytosis.

---

## ĐIỀU TRỊ

Kháng Histamin,

---

Chế độ ăn thực phẩm ít Histamin

---

Bổ sung men DAO

---

Một số biện pháp khác tùy nguyên nhân.

---

Điều trị mê đay nghiêm trọng do không dung nạp Histamin

---

# Kháng Histamin

Thuốc đối kháng thụ thể H1 và H2, không được sử dụng để điều trị HIT lâu dài.

Cimetidine và dihydralazine có thể **ức chế hoạt động của DAO**

**Diphenhydramine** làm tăng hoạt động của DAO

Lựa chọn loại thuốc kháng histamin (H1/H2) do bs quyết định sau khi xem xét các TC (tiêu hóa, thần kinh, da), thuốc chẹn thụ thể H2 sử dụng cho bn có TC tiêu hóa

# Giảm thức ăn có chứa histamine

Hàm lượng Histamin phụ thuộc vào tg lưu trữ và cách chế biến

Luôn loại trừ các thực phẩm lên men

Chất putrescine có trong cam, chanh, quýt, chuối ngăn không cho Histamin bị phân huỷ bởi DAO trong ruột

Thực phẩm thúc đẩy giải phóng histamine: cam quýt, đu đủ, dâu, lòng trắng trứng, sô cô la, các loại hạt, cá, thịt heo, phô mai, xúc xích lên men, ớt xanh, mầm lúa mì và giá.

Reese, I.; Ballmer-Weber, B.; Beyer, K.; Dölle-Bierke, S.; Kleine-Tebbe, J.; Klimek, L.; Lämmel, S.; Lepp, U.; Saloga, J.; Schäfer, C.; et al. Guideline on management of suspected adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA) as well as the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI) and the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI). *Allergol. Sel.* **2021**,

# BỔ sung DAO

Schnedl và cs: 28 bn HIT uống viên DAO trước bữa ăn trong 4 tuần liên tiếp->. các triệu chứng Tiêu hoá , HH , TM và da cải thiện đáng kể

Cơ quan An toàn Thực phẩm Châu Âu (EFSA) đã phê duyệt chiết xuất thận heo chứa DAO

Từ năm 2002, DAO bán trên thị trường dưới dạng thực phẩm bổ sung DD

Từ năm 2013, được bán trên thị trường dưới dạng thực phẩm cho các mục đích y tế đặc biệt.

Theo EFSA, liều tối đa hàng ngày của enzyme tiêu hóa ngoại sinh tương đương với 0,9 mg DAO



# Thức ăn giàu dinh dưỡng và giảm phóng thích Histamin từ tb mast

- ✓ Quercetin: found in red onions, red grapes, apples, peppers, cruciferous vegetables (e.g. broccoli, cabbage, sprouts), dark leafy greens (e.g. kale)
- ✓ Ellagic acid: found in pomegranate, walnuts, pecans, blackberries
- ✓ Luteolin: found in celery, parsley, thyme, peppermint, basil
- ✓ Resveratrol: found in red grapes, red grape juice, blueberries
- ✓ Curcumin: found in turmeric



**Table 3.** Summary of diagnostic approaches to HIT.

---

**Anamnesis**

---

- Presenting  $\geq 2$  symptoms of histamine intolerance
  - Manifestation of symptoms in less than 4 h after food intake
  - Exclude other diseases
- 

**Diagnostic Therapy (4–8 weeks)**

---

- Symptoms improved after dismissing drugs interfering with histamine metabolism and distribution
  - Symptoms improved after using H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub> antihistamines (preferably short-term use, details in [1])
  - Symptoms improved after low-histamine diet
  - Symptoms improved after DAO supplementation
- 

**Additional Tests**

---

- Oral histamine-challenge (provocation) test
  - Determination of DAO concentration and activity in plasma or intestinal biopsy
  - Histamine 50-skin-prick test
  - Determination of histamine and its metabolites in urine or stool
  - Determination of histamine in blood
  - Single-nucleotide polymorphism (SNPs) of DAO/HNMT gene assessment
-

# ĐIỀU TRỊ THỬ

BN có biểu hiện LS tương ứng HIT, khó chẩn đoán → có thể điều trị bằng chế độ ăn ít histamine hoặc bổ sung DAO và quan sát .

Nếu các TC cải thiện đáng kể sau 4–8 tuần , thì rất có thể nghi ngờ là HIT.

Điều này có thể được sử dụng như một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán của HIT.

# Vancomycin và histamin

- Red man syndrome/ red neck syndrome
- Vancomycin infusion reaction (VIR)
- Vancomycin flushing syndrome ( VFS)

**Vancomycin Flushing Syndrome.** Thomas J. Martel<sup>1</sup>; Radia T. Jamil<sup>2</sup>; Kevin C. King.  
NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health.  
**2023**

- Vancomycin kích hoạt quá trình thoái hóa hạt của tế bào mast và BC ái kiềm -> tăng giải phóng histamin, không qua trung gian MD.
- Lượng histamin giải phóng thường liên quan đến liều và tốc độ truyền

**Vancomycin Flushing Syndrome.** Thomas J. Martel<sup>1</sup>; Radia T. Jamil<sup>2</sup>; Kevin C. King.  
NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health.  
**2023**

## TTM VANCOMYCIN

Đỏ mặt, ngứa

Tự giới hạn  
Dùng Histamin  
Tốc độ TTM giảm 1/2

Phát ban nặng, hạ HA,  
tim nhanh, đau ngực,  
phù mạch

Kháng Histamine,  
Bù dịch nếu hạ áp,  
KS thay thế  
Nếu tiếp Vancomycin, dùng  
antihistamin trước 1 giờ

Sốc PV: RLTG, hạ HA  
khò khè, khó thở,  
mề đay

Xử trí sốc PV



# Kết luận

MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

- Tần suất HIT trẻ em 3-6%
- Cần phân biệt các bệnh lý khác
- Xn cần thiết : Skin test Histamin 50, định lượng men DAO
- Điều trị: dùng Histamin, xử dụng men DAO, chế độ ăn phù hợp, đt bệnh đi kèm



**MIỀN DỊCH LÂM SÀNG**  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
**Hội nghị thường niên 2023**

*thank  
you*

