



# Hipersenzitivnostne bolezni prebavil

## Hypersensitivity diseases of the gastrointestinal tract

Nika Lalek\*

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Bolnišnica Topolšica

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 2: 59–70

**Ključne besede:** preobčutljivost, alergija, OAS, celiakija, EoE, FPIES, s histaminom posredovane motnje prebavil

**Keywords:** hypersensitivity, allergy, OAS, CD, EoE, FPIES, histamine-mediated gastrointestinal disorders

### IZVLEČEK

Evropska akademija za alergijo in klinično imunologijo je lani po 22. letih, na podlagi številnih novih spoznanj, izdala novo nomenklaturu alergijskih bolezni. S tem se je približala modernejšemu konceptu precizne medicine, upoštevajoč bolezenski endotip, genotip, teratip in regiotip. Hipersenzitivnost ali preobčutljivost je opredelila kot kakršen koli nezaželen, škodljiv imunski odgovor zaradi pretiranega imunskega odziva oz. disfunkcije tkiva (1). Zajema alergijo kot preobčutljivostno reakcijo na zunanji stimulus in avtoimunost kot preočitljivostno reakcijo na notranji stimulus. Alergija je tako po novem postala krovná bolezen za vse nenormalne reakcije na zunanje dražljaje, ki jih posredujejo protitelesa, imunske celice, tkivni epitelni oz. metabolni faktorji, lahko pa jo povzroči direktni imunski odziv na kemično substanco iz okolja. Nabor alergijskih bolezni se je z novo nomenklaturó občutno povečal. Odziv alergologov je zaenkrat precej medel. Med pogostejše alergijske bolezni prebavil uvrščamo oralni alergijski sindrom

### ABSTRACT

The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) released a new nomenclature for allergic diseases after 22 years, based on numerous new insights. This aligns with a more modern concept of precision medicine, considering disease endotype, genotype, teratype, and regiotype. Hypersensitivity has been defined by EAACI as any undesirable, harmful immune response due to immune system overreaction or tissue dysfunction (1). It encompasses allergy as a hypersensitivity reaction to external stimuli and autoimmunity as a hypersensitivity reaction to intrinsic stimuli. Allergy has now become an umbrella term for all abnormal reactions to external triggers mediated by antibodies, immune cells, tissue epithelial or metabolic factors it can also result from a direct immune response to a chemical substance. The range of allergic diseases has significantly increased with the new nomenclature, the response from allergists has so far been quite lukewarm. Common gastrointestinal allergic diseases

\*asist. dr. Nika Lalek, dr. med., specialistka pnevmologije in alergije s klinično imunologijo  
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik  
Bolnišnica Topolšica  
E-pošta: nika.lalek@klinika-golnik.si

(OAS), celiakijo, eozinofilni ezofagitis (EoE), sindrom s hrano povzročene enterokolitisa (FPIES), s histaminom posredovane motnje prebavil.

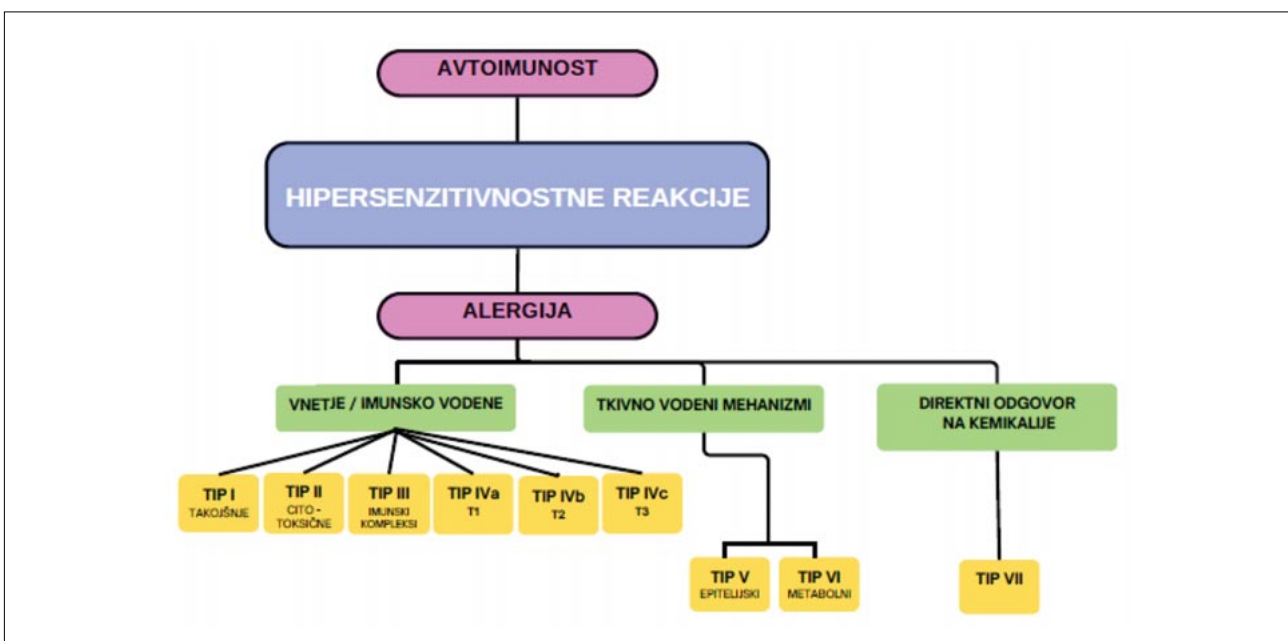
include oral allergy syndrome (OAS), eosinophilic esophagitis (EoE), food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), celiac disease (CD), and histamine-mediated gastrointestinal disorders.

## UVOD

Leta 1906 je besedo alergija (*allos* – drug, drugačen; *ergon* – delo) skoval avstrijski imunolog Clemens von Pirquet, da bi z njo opisal dve njemu takrat kontradiktorni lastnosti seruma: imunogenost in hipersenzitivnost (istočasna zaščita in škodljivost). Vzročni zunanji agens odgovoren za hipersenzitivnost je po novem imenoval alergen. Med drugim je proučeval anafilaktične reakcije, seneni nahod ter astmo pri otrocih. Zanje je uporabljal njemu ljubšo besedo supersenzitivnost. V mislih je imel IgE posredovane preobčutljivostne reakcije. Ni minilo niti desetletje, ko so besedo alergija začeli uporabljati za številne imunske procese, v katere je vpleten serum. Nekaj prominentnih alergologov in imunologov je sredi 20. let 20. stoletja besedo alergija želelo ukiniti. Pa jim ni uspelo. Ukinili so supersenzitivnost. Zmeda s terminologijo se je nadaljevala tudi po l. 1963, ko sta Coombs in Gell predstavila vsem znano klasifikacijo štirih tipov preobčutljivostnih reakcij. Dlje časa je

beseda alergija označevala le z IgE posredovano imunsko bolezen (tip I po Coombs & Gellu) oz. celično posredovano imunsko bolezen (tip IV po Coombs & Gellu) (2).

In če smo po Coombs & Gellu preobčutljivostne reakcije obravnavali po 4. mehanističnih tipih, jih sedaj obravnavamo v sklopu 7. Še vedno je veliko nejasnosti v razumevanju metabolno povzročenih imunskih motenj sluznice in vpliv mikrobioma (preobčutljivost tip VI) ter neposredne aktivacije imunskega sistema zaradi kemikalij (preobčutljivost tip VII) (Slika 1). Težko trdimo, da je z novo nomenklaturo zdaj zmeda manjša. Zaradi lažjega razumevanja tematike bomo IgE posredovano preobčutljivost na reakcijo (tip I) še vedno imenovali z IgE posredovana alergija, čeprav zdaj vemo, da se tip I preobčutljivostnih reakcij vedno prepleta s IVb tipom. Terminom, povezanim z besedo atopija, se bomo izogibali, ker so postali z novimi spoznanji nerelevantni.



Slika 1. Nova nomenklatura hipersenzitivnosti povzeta po EAACI 2023

Omenjeni članek je napisan z namenom jasne opredelitve nove alergijske nomenklature na nivoju prebavil, s pojasnili, zakaj jo je bilo potrebno spremeniti. Napisan je tudi zato, da zdravniki začnemo uporabljati enotno terminologijo pri obravnavi preobčutljivostnih bolezni prebavil. Članek ni usmerjen v diagnostični protokol ali pa zdravljenje bolnikov z alergijskimi boleznimi prebavil. Z izjemo sindroma alergije v ustih (angl. Oral allergy sindrom, OAS) vse alergijske bolezni prebavil obravnavajo gastroenterolgi.

## ALERGIJSKE BOLEZNI PREBAVIL

Alergijske bolezni prebavil glede na imunski mehanizem uvrščamo v tip I preobčutljivost – takojšnje reakcije, ki jih posredujejo specifična protitelesa IgE in dva podtipa IV (IVa in IVb), torej celično posredovane imunosti. Pri večini preobčutljivostnih bolezni prebavil se različni tipi preobčutljivostnega mehanizma prepletajo v eni bolezni. Podtip preobčutljivostnega mehanizma se lahko tekom bolezni tudi spremeni iz npr. odziva T2 v T1, to se npr. pogosto pojavi v sklopu kronificiranja alergijske bolezni (1).

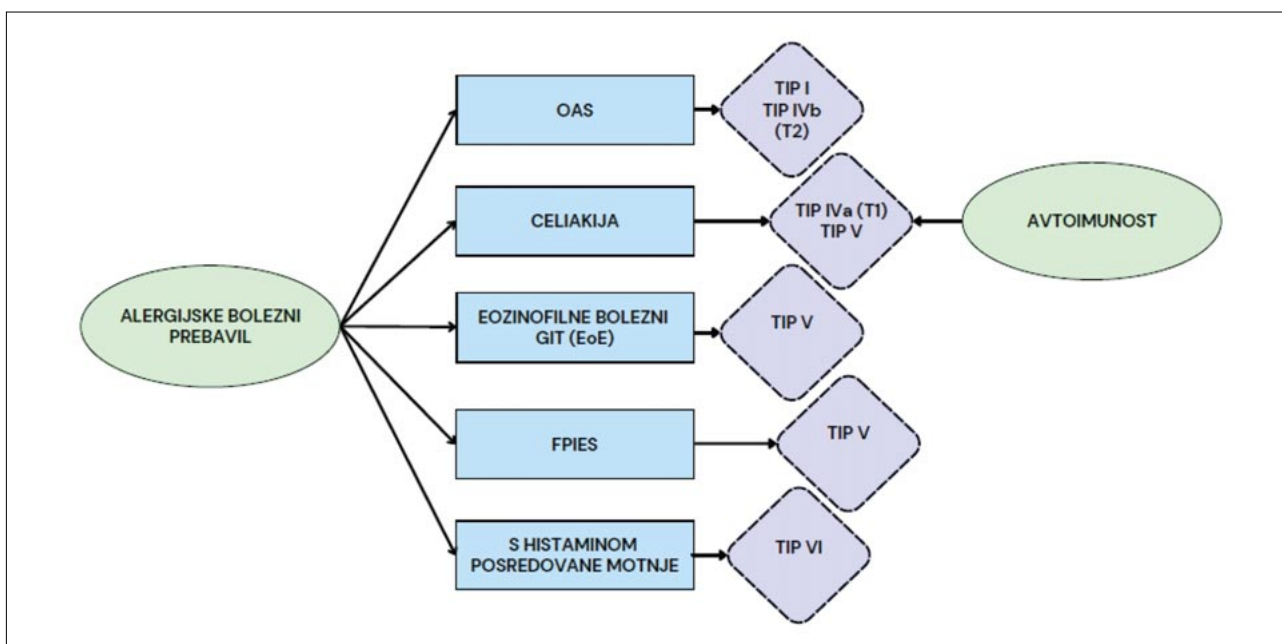
Večinoma imajo pri razvoju preobčutljivostnih bolezni prebavil ključno vlogo tkivno vodeni mehanizmi

(V in VI). Na eni strani je kompetentnost epitelija kot bariere z ustreznim delovanjem rezidenčnih celic, ki omogočajo funkcionalne nevroimunske povezave, vključno z izločanjem sluzi in delovanjem mikrobioma. Primarne motnje na nivoju epitelija uvrščamo v tip V preobčutljivosti. Na drugi strani pa tip VI preobčutljivost omogočajo metaboliti mikrobioma, adipoznega tkiva, histamin ipd., kar tudi neposredno vpliva na kompetentnost epiteljske bariere (1, 3, 4, 5) (Slika 2).

Dokazano je, da defekti v epiteljski steni in disbioza aktivirajo T1, T2 in T17 imunski odziv, bolezen pa se običajno razvije, ko odpovedo še funkcije vseh odločujočih regulatornih limfocitov – Treg, Breg in IL3reg (1, 3, 4).

## Sindrom alergije v ustih (angl. Oral allergy syndrome, OAS)

Med najpogostejše alergijske bolezni prebavil spada z IgE posredovana lokalna alergijska reakcija ustne sluznice na prehranske alergene. Klinično sprememb običajno ni, tu in tam pa lahko npr. oteče ustnica. Gre za sekundarno alergijo za hrano, ki je posledica navkrižnosti prehranskih alergenov s cvetnim prahom in ne predstavlja resnega tveganja zdravju. V



Slika 2. Nova endotipska razdelitev alergijskih bolezni prebavil (povzeto po EAACI 2023)

našem okolju je za OAS v glavnem odgovorna senzibilizacija z Bet v 1, glavnim alergenom peloda breze. Približno tretjina bolnikov z alergijo za pelod breze ima OAS (6). Do 80 % bolnikov senzibiliziranih z Bet v 1 je npr. kosenzibiliziranih z alergenom lešnika Cor a 1 (7). Alergeni so intracelični obrambni proteini rastlinskega imunskega sistema (Patogenesis Related Proteins – PR-10), ki so precej nestabilni in se s procesiranjem hrane uničijo. Problem je lahko vsako surovo koščičasto ali pečkato sadje iz družine Rosaceae (jabolko, hruška, sliva, breskev, marelica, češnja, višnja, kutina, malina, robida, jagoda, šipek), lahko celo iz eksotične družine Sapindaceae (ličji), problem so lahko oreščki (lešnik, mandelj) ali metuljnice (arašid, soja), zelena, korenček (8). Sistemski zapleti, sicer lokalnih reakcij, se lahko pojavijo ob prisotnosti kofaktorjev, ki bodisi povečajo prenos alergena skozi prebavno sluznico (akutni gastritis, nesteroidni antirevmatiki (NSAR), alkohol, kofein ...) bodisi povečajo stabilnost alergena (zaviralci protonske črpalke, ZPČ).

V zgodnjih 90. letih 20. stoletja se je z večanjem uporabe lateksa in uvozom eksotičnega sadja razmahnil OAS lateks-sadje. Bolniki s senzibilizacijo za Hev b 6 in 7 ne prenašajo v glavnem eksotičnega sadja (kivi, papaja, banane, ananas), možno pa tudi ne fige ali kostanja (8, 9).

V zadnjih letih smo priča izrazitemu porastu bolnikov z obsežnim angioedemom orofaringsa ali celo anafilaksije po zaužitju skoncentriranih sojinih beljakovin (proteinske ploščice, proteinski napitki). Ena izmed glavnih sestavin omenjenih prehranskih dopolnil je sojin protein Gly m 4, ki je prav tako homolog Bet v 1 in PR-10 protein. Tem živlom bi se morali bolniki senzibilizirani s pelodom breze in izraženim OAS izogibati.

Novi načini, predvsem veganskega prehranjevanja, uvajajo v dieto dojenčkov in otrok večje količine proteinov metuljnic, oreščkov, semen in psevdo žit (ajda, kvinoja). Opisov večjega pojavljanja alergije za hrano ni, se pa spreminja vzročni alergen (10).

## Celiakija

Celiakija ali glutenska enteropatija je v tem sklopu edina bolezen, pri kateri se elementi alergije prepletajo z elementi avtoimunosti. Je druga najpogostejša alergijska bolezen prebavil, ki jo omogočata tip V in IVa mehanizem preobčutljivosti ter tvorba avtoproteles. Brez glutena in HLA-DQ2 ali HLA-DQ8 genotipa se celiakija ne more razviti (11). Glutenini (polimeri gliadina) in gliadin, vsebujejo velik delež glutamina in prolina, zato jih črevesne proteaze le delno hidrolizirajo do večjih peptidov, ki že lahko prehajajo epitelijsko bariero (11, 12). Večji kot je defekt v epitelni barieri, več peptidnih molekul bo šlo skozi epitel. Tkivna transglutaminaza lahko z deaminacijo glutenskih peptidov izpostavi različne epitope, ki so skriti znotraj kompleksnejše strukture glutena, kar je zelo pomembno npr. pri z IgE posredovani alergiji za gluten, hkrati pa potencira negativno nabitost glutenskih peptidov, ki imajo zaradi tega večjo afiniteto do HLA-DQ2 in -DQ8 molekul. Zaradi tega tudi lažje prehajajo iz črevesnega lumna v sluznico prebavil. Na imunogenost glutenskih peptidov vplivajo tudi encimi mikrobioma (12).

Kompleks HLA-DQ2/8 – peptid glutena na antigen predstavitveni celici (angl. Antigen Presenting Cell, APC), torej dendritični celici (DC), aktivira za gluten-specifične celice Th1, ki preko različnih citokinov (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-18, IL-21) in aktivacije Tc1 vodijo izrazito destruktiven proces sluznice tankega črevesa po zaužitju glutena. Aktivirane celice Th1 inducirajo zorenje celic B v plazmatke, ki potem tvorijo sIgA in sIgG proti glutenu in proti tkivni transglutaminazi, tudi endomiziju. Zaenkrat ni znano, zakaj je tarča tkivna transglutaminaza ali pa endomizij (1, 11, 13).

Bolezen zaznamujejo kronična driska, bolečine v trebuhu, napihjenost, hujšanje. Približno 20 % bolnikov ima ob postavitvi diagnoze težave z zaprtjem in bolečinami v trebuhu, torej precej netipično obliko (11, 13). Pri otrocih običajno niti ni toliko pritožb glede bolečin v trebuhu. Bolezen pogosto diagnosticiramo zaradi malabsorpcijskih zapletov, ker so črevesne resice atrofirane, zaradi pomanjkanjem do-

ločenih oligoelementov in posledično anemije, zastoja rasti, tudi osteoporoze (14). Kot pri vseh kroničnih boleznih prebavil se tudi pri celiakiji lahko razvijejo sistemski zapleti na nivoju kože (herpetiformni dermatitis), živčnega sistema (cerebelarna ataksija), spolovil (neplodnost, spontani splavi). Bolniki so kronično utrujeni. Pogosto imajo pridružene druge avtoimunske bolezni (DM tip I, avtoimunski tiroiditis, Addisonova bolezen, Sjögrenov sindrom, avtoimunski hepatitis, PBC) (11, 14).

Na diagnozo pomislimo ob ustrezni anamnezi in klinični sliki. Potrebna je serološka diagnostika z določitvijo IgA in IgG proti tkivni glutaminazi ter IgA proti endomiziju. Zaradi relativno pogoste deficience IgA, pri kateri je pojavljanje celiakije pogostejše, vedno določimo še celokupne IgA. V pomoč pri diagnostiki, sploh, ko bolnik že uživa brezglutensko dieto, je lahko tudi genetski test z iskanjem ustreznih HLA haplotipov (DQ2 ali/in DQ8). Sicer pa je zaenkrat za postavitev diagnoze potrebna biopsija bulbosa in distalnega dela dvanajsternika s histološkim prikazom atrofije resic, hiperplazije kripta in povečane intraepiteljske limfocitoze. Biopsija velikokrat ni jasno povedna, ker omenjene histološke spremembe niso specifične samo za celiakijo, drug problem pa je, ker bolniki vstopajo v diagnostični postopek že na brezglutenski dieti (BGD). V zadnjem času zato uporabljajo vse več krvnih in tkivnih biomarkerjev (IL-2, fenotipizacija TCR $\gamma\delta^+$  limfocitov), ki bi lahko pomagali pri postavitvi diagnoze celiakije, tudi ko je bolnik že na BGD ali pri vodenju odpornih oblik celiakije (11, 13, 14).

Naj na tem mestu omenim še ne-celiakalno glutensko preobčutljivost (NCGP). To diagnozo dobijo bolniki, ki imajo anamnezo ne-prenašanja glutena, nimajo pa pozitivnih imunoloških markerjev značilnih za celiakijo. Neposrednega vnetja po uživanju glutena še niso uspeli dokazati. Večina teh bolnikov nima prisotnih niti alelov, ki so potrebni za razvoj celiakije (15). Izključena je tudi z IgE posredovana alergija. Mehanizem težav ni znan. Pomaga pa brezglutenska dieta. Gluten je glavni pšenični protein, ni pa edini. Pšenica vsebuje tudi druge proteine, predvsem pa fruktane

z različno stopnjo polimerov fruktoze. V pšenici, rži in čebulnicah (čebula, česen, por, drobnjak) je ogromno fruktanov v obliki fruktooligosaharidov, torej spadajo med Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols - FODMAPe. Če gluten sam po sebi ne vpliva na mikrobioto, pa imajo oligosaharidni fruktani zagotovo velik vpliv (15, 16). Tanko črevo jih ne more razgraditi, zato so v kolonu podvrženi bakterijski fermentaciji pri kateri poleg vodika in metana, nastajajo tudi kratkoveržne maščobne kisline, ki imajo pomemben osmotski potencial. Ti metaboliti so odgovorni za klinično sliko bolečin v trebuhu, spremenjenega odvajanja (driske), napihnjenosti, napenjanja in flatulence po obroku s pšenico, zaradi katerih se NCGP bolniki najbolj pritožujejo. Pogosto povedo, da jim škodi tudi brezglutenska moka (ker vsebuje fruktane, ne pa glutenske peptide). Del bolnikov z NCGP verjetno spada v skupino s histaminom posredovanih motenj prebavil in bodo opisani še nekoliko kasneje. Gre za tiste, ki se po obroku z glutenom pogosto pritožujejo zaradi sklepnih bolečin.

## Eozinofilni ezofagitis

Prve opise kliničnih primerov bolnikov z EoE najdemo v začetku 90. let 20. stoletja. Zdaj vemo, da gre za kronično preobčutljivostno bolezen požiralnika zaenkrat še neznane etiologije, ki jo zaznamuje vnetje T2 in okvara epitelijske funkcije. Gre torej za preplet tip IVb (T2) in V preobčutljivosti. Glede na genetske analize, preiskave dvojčkov in odsotnost pojavljanja bolezni znotraj posameznih družin, kaže, da bolezen v osnovi sprožajo okolijski dejavniki. Bolezen se začne zaradi poškodbe epitelijske (1, 17, 18). Kar nekaj raziskovalcev je dokazalo neposreden učinek detergentov na barierno funkcijo sluznice bronhijev oz. požiralnika pri miših in podganah. Glodavci imajo na površini sluznice požiralnika še keratinsko plast, ki je sesalci nimamo in deluje kot dodatna zaščita, tako da sklepamo, da smo ljudje za detergente s stališča GIT bolj občutljivi. Natrijev lavrilsulfat je komponenta večine detergentov in negovalnih kozmetičnih pripravkov, vključno z zobnimi pastami, ki v izjemno majhni koncentraciji (5 mg/mL) pov-

zročajo neposredno poškodbo epitelija tako sluznice bronhijev kot prebavil, ki potem s sproščanjem alarminov IL-33, IL-25 in TSLP (thymic stromal lymphopoietin) neposredno aktivirajo ILC2 (innate lymphoid cell type 2) in omogočijo začetek odziva T2. Običajno zobne paste vsebujejo okoli 30 mg/mL natrijevega lavrilsulfata. Ker imajo detergenti tudi protimikrobni učinek, sklepamo, da poškodbe požiralnika ne povzročajo samo zaradi neposrednega učinka na celice epitelija (mimogrede, s tem omogočijo tudi prehod mikroorganizmov v globlje sloje epitelija in tam povzročajo mikrovnetja), temveč tudi spreminjajo mikrobiom, tako sestavo kot funkcijo. Večja permeabilnost sluznice požiralnika za penetrantne alergene potem omogoča potenciranje že začetega odziva T2 in nastanek senzibilizacije IgE, ki je pogosta spremljevalka EoE. Poleg detergentov lahko sluznico požiralnika neposredno poškoduje tudi želodčna kislina. Velikokrat vidimo regres makroskopskih in histološki sprememb ter izboljšanje klinike po zdravljenju samo z ZPČ (19, 20).

Glavni simptomi in znaki EoE so zgaga, regurgitacija, bruhanje, disfagija, impakcija hrane, bolečine v trebuhu, pri otrocih zastoj rasti. Poleg mlajših otrok, se EoE najpogosteje pojavlja v obdobju med drugo in četrto dekada. Večina bolnikov ima dokazano vsaj kakšno senzibilizacijo, večinoma za aeroalergene. Redko kateri bolnik ima neposredne težave po točno specifični hrani. Po naših izkušnjah je ta povezava bolj očitna pri medikamentoznih povzročiteljih EoE (npr. NSAR). Velikokrat dokažemo senzibilizacijo za določeno živilo (najpogosteje lešnik, arašid, breskev, zelena – v sklopu sekundarne alergije za hrano), torej za živila, ki jih tako senzibilizirani bolniki niti ne jedo pogosto oz. se jim izogibajo. Neredko imajo pozitivne kožne teste z gorčico ali sezamom pa prav tako ne čutijo nobenih težav, ko ta živila jedo. Pri EoE običajno ni jasne povezave med klinično izraženimi simptomi in specifičnim obrokom, kot je to očitno pri klasični z IgE posredovani alergiji za hrano.

V zadnjih letih beležimo 20-kratno povečanje incidence EoE, nekaj zagotovo na račun boljšega prepoznavanja bolezni, drugi razlogi pa zaenkrat ostajajo

nepojasneni. Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike in dokazu tipičnih histoloških sprememb v sluznici požiralnika. Zaželeno je ocena stopnje vnetja z določitvijo HSS (angl. histologic severity scoring) indeksa, ki ne upošteva le števila Eo v polju velike povečave ( $\geq 15$ ), temveč tudi druge elemente vnetja. Vzročnega zdravljenja zaenkrat nimamo, običajno bolnike zdravimo z ZPČ, glukokortikoidi (sistemski/topični), lahko drugimi imunosupresivi in eliminacijskimi dietami. V zadnjih letih v terapijo uvajajo tudi biološka terapija. Anatomiški zapleti neučinkovito zdravljenega ali nezdravljenega EoE so zelo podobni zapletom pri težjih oblikah astme in AD – preoblikovanje, kar se v kliniki prepozna kot odinofagija, disfagija in impakcije hrane (11, 18).

Teoretično se lahko izolirano alergijsko eozinofilno vnetje pojavi tudi v želodcu, duodenumu oz. celotnem tankem črevesu, kolonu, rektumu, vendar je incidenca omenjenih boleznih zaenkrat res majhna, zato bolezni niso natančno opisane. Kadar gre za difuzno eozinofilijo vzdolž celotnega prebavnega trakta, je vzrok potrebno iskati drugje (mieloproliferativne, neoplastične patologije). Zelo pogosto so eozinofilci v biopatih povečani pri bolnikih s sindromom razdražljivega črevesa, endokrinoloških motnjah (adrenalna insuficienca), okužbah itn. (11, 21).

### **Sindrom s hrano povzročene enterokolitisa (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome – FPIES)**

Gre za eno slabše opredeljenih bolezni alergije za hrano. Bolezen je pri dojenčkih znana dlje časa, a ker se že med dojenčki pojavljajo različni fenotipi bolezni, in ko so se v literaturi začeli opisi primerov odraslih s podobnimi težavami, so bolezen novorojenčkov in dojenčkov Food Protein Induced Enterocolitis preimenovali v sindrom – FPIES. Vemo, da bolezen ni posredovana s protitelesi IgE. Glede na zadnje izsledke spada FPIES po novi nomenklaturi v tip V preobčutljivosti, torej gre vzroke iskati v tkivno vodenih mehanizmih, ki poškodujejo epiteljsko bariero in sprožijo buren prirojen imunski odziv s prednanco monocitov, nevtrofilcev, eozinofilcev

in CD56dimNK celic (1, 22). Prevalenca bolezni ni velika, so pa podatki v literaturi zelo različni. Italijani so ugotovili, da se je pojavnost bolezni v slabih 20. letih povečala za 3–4 x (22, 23).

Leta 2017 so prvič oblikovali mednarodne smernice obravnave bolnikov s FPIES. Bolezen so razdelili na akutno in kronično obliko, ki se pri otrocih in odraslih razlikujeta. Diagnoza akutnega FPIES se postavi na osnovi enega velikega merila, ki je hkrati vodilni znak akutne oblike FPIES – prolongiranega, intenzivnega bruhanja, ki se običajno pojavi po dveh urah zaužitja alergena (možen razpon 1–4 h) in s pomočjo treh ali več manjših meril (ponovna epizoda intenzivnega bruhanja po nekaj urah; recidivi bruhanja; letargičnost; bledica; hipotermija; obisk urgence; nadomeščanje tekočin (oralno/parenteralno); hipotenzija; driska znotraj 24 h po zaužitju alergena z ali brez primesi krvi). Kronične oblike se prav tako kažejo z rednim bruhanjem po zaužitju alergena, vodeno drisko, laboratorijsko pogosto ugotavljamo hipoalbuminemijo, redkeje methemoglobinemijo, otroci zaostajajo v rasti. Ker se bolezen pojavlja neposredno in relativno hitro po zaužitju obroka, pogostih kroničnih oblik FPIES ni (ali pa jih ne prepoznamo). Diagnoza je potrjena, ko po eliminacijski dieti, alergen ponovno uvedemo in se razvije tipična slika akutne oblike FPIES (odprt oralni provokacijski test). Natančnejših diagnostičnih orodij zaenkrat nimamo. Akutne oblike FPIES pogosto spremlja nevtrofilija s pomikom v levo, povečan CRP in možno PCT. Pri obsežnem bruhanju grozi bolniku dehidracija, hipotenzija, metabolna acidoza, tako da običajno morajo obiskati urgentno ambulanto. Histološke spremembe kronične oblike FPIES v kolonu in rektumu niso specifične (prisotnost nevtrofilcev, eozinofilcev, limfocitov, vključno s plazmatkami) (22, 24, 25).

Pri nemških otrocih sta glavna povzročitelja FPIES kravje mleko in ribe, potem pa sledijo zelenjava, meso (perutnina, govedina, svinjina). 84 % njihovih otrok reagira le na eno živilo. Vzročni proteini se spreminjajo glede na prehranjevalne navade populacije. Do 6. meseca starosti je na daleč prvem mestu kot povzročitelj okrvljeno kravje mleko in nato sojini

proteini, pri starejših dojenčkih in otrocih pa so v ZDA in Avstraliji na prvem mestu žita (oves, riž), na Japonskem kurje jajce, v Evropi ribe, morski sadeži, pšenica, banana, avokado, sladek krompir, korenje, buče ... Pri novorojenčkih so opisani primeri FPIES tudi pri hranjenih izključno z materinim mlekom. Običajno se do 2. ali 3. leta vzpostavi toleranca pri polovici otrok, pri ostalih pa se toleranca vzpostavi do 8. leta starosti (22, 24). Nove smernice hitrejšega uvajanja komplementarne hrane pri dojenčkih zaenkrat niso rezultirale v večji pojavnosti FPIES (23).

Pri odraslih je bolezen velikokrat neprepoznavna, ker ne gre za tako dramatično klinično sliko akutnega FPIES kot pri otrocih. Imamo pa kar nekaj bolnikov, ki opisujejo nenavadne simptome in znake po zaužitju določenih živil, ki ne spadajo niti v tip I niti tip VI preobčutljivosti. Bolnikom postane izrazito slabo nekaj ur po specifičnem obroku (pri nas najpogosteje izpostavijo morske sadeže, ribe, metuljnice in gobe), lahko bruhamo ali pa tudi ne, potem pa navedejo za njih najbolj moteč simptom – dan trajajoča letargija, ko ne morejo početi nič. Nekateri bolnike spremlja lahko le bolečina v trebuhu. Taki bolniki običajno ne obiščejo urgence, vse kar imamo trenutno na razpolago, je njihova anamneza. Problematično živilo samoiniciativno izključijo iz diete. Takega bolnika zelo težko prepričamo za odprt oralni provokacijski test, kar nakazuje na izredno neugodno stanje, ki ga živilo povzroči. V literaturi navajajo, da se bolezen najpogosteje pojavlja med 2. in 4. dekada in na večjo prevalenco med ženskim spolom (22, 24).

## **S histaminom posredovane motnje prebavil**

Že dlje časa je poznana vloga maščobnega tkiva pri vodenju imunoloških procesov. S svojimi metaboliti se direktno vpleta v funkcijo imunskega sistema. Tak mehanizem aktivacije imunskega odziva so strnili v tip VI preobčutljivosti. Mednje so uvrstili tudi s histaminom povzročene motnje. Zaenkrat slednje niso natančneje taksonomsko opredeljene. Raziskujejo vlogo histamina na imunski sistem, ki ga proizvaja črevesni mikrobiom, vlogo histamina, ki nastaja v

sklopu kroničnih boleznih, pri katerih se histamin prekomerno tvori in izloča (IgE alergije, aberantni odzivi mastocitov – MCAS, MMAS ...).

Mastociti (MC) in bazofilci (Ba) so glavni rezervoar histamina v telesu. Vse alergijske bolezni, pri katerih sodelujejo MC in Ba (hipersenzitivnost tip I, III, IVb) in pa vse motnje v delovanju MC (v prvi vrsti mastocitni aktivacijski sindrom – MCAS, monoklonski mastocitni aktivacijski sindrom – MMAS, mastocitoza, neoplazme ...), povzročajo prekomerno nastajanje in izločanje histamina. V luči novih odkritij funkcij metaboloma zdaj vemo, da je histamin eden izmed ključnih regulatorjev vnetja, ki posreduje tip VI preobčutljivosti in se neposredno vpleta v ekspresijo proteinov, ki sestavljajo tesne in adherentne stike ter s tem povzroča večjo prepustnost epitelija (4). Dendritične celice, limfociti, trombociti, želodčne enterokromafinim podobne celice, hondrociti, endotelijske celice, gladkomišične celice, epiteljske celice, histaminergični nevroni tudi sintetizirajo histamin po ustrezni stimulaciji (IL-1, IL-3, IL-12, IL-18, GM-CSF, MC-CSF, TNF- $\alpha$ ), a ga ne kopičijo, temveč ga po sintezi takoj sprostijo v okolico (11, 27, 28, 29).

Fiziološki učinek histamina je odvisen od aktivacije enega od štirih vrst histaminskih receptorjev in predvsem od razporeditve omenjenih receptorjev v telesnih tkivih. Histaminski receptor 1 (HR1) je odgovoren za klasično sliko IgE posredovane alergijske reakcije. Histaminski receptor 2 (HR2) običajno nasprotuje učinkom HR1. Regulira odgovor DC na mikrobnе ligande, preprečuje pretirano aktivacijo invariatnih NKT celic v tkivih in na splošno umirja proinflatorne procese preko sinteze IL-10, TGF- $\beta$  in supresije IL-12, TNF $\alpha$ , IL-23. HR1 polarizira imunski odgovor na stran T1, medtem ko HR2 zaustavi polarizacijo imunskega odziva tako v smer T1 kot T2 in omogoča Treg odziv. HR1 in HR2 sta nizko afinitetna receptorja, medtem ko sta histaminski receptor 3 (HR3), ki ga najdemo v CZS, in histaminski receptor 4 (HR4) visoko afinitetna receptorja. In če so najprej zaradi strukturne podobnosti sklepali, da sta oba presinaptična HR, ki regulirata sproščanje neurotransmiterjev, zdaj vemo, da je HR4 nov tip tran-

smembranskega G-vezavnega proteina, ki se vpleta tudi v sintezo citokinov, predvsem pa v kemotakso MC in Eo, Ba, DC in T limfocitov. MC in Ba imajo na svoji površini več HR receptorjev (1, 2 in 4), z izločanjem histamina omogočajo avtokrino delovanje. Če grobo povzamemo funkcije HR z imunološkega vidika, sta HR1 in HR4 proinflatorna receptorja, HR2 pa je imunosupresiven (30).

Biološka aktivnost histamina je strogo nadzorovana z njegovo razgradnjo. Za to skrbita dva encimska sistema. Prvi je citosolni encim histaminska N-metil transferaza (HNMT), ki jo izražajo praktično vsa telesna tkiva (največja ekspresija v ledvicah, jetrih, vrani, debelem črevesu, prostati, jajčnikih, hrbtenjači, bronhijih in sapniku) in skrbi za nevtralizacijo oz. razgradnjo histamina v celici (nastalega endogeno). Za drugega pa je odgovorna diaminoksidaza (DAO), ki jo izločajo epiteljske celice tankega črevesa, debelega črevesa, placente in ledvic in skrbi za nevtralizacijo ekstracelularnega histamina tako endogeno nastalega kot eksogenega. Funkcija DAO torej je, da v lokalnem okolju nevtralizira zunajcelični histamin (27, 28).

Do povečane količine eksogenega histamina lahko pride zaradi povečane sinteze histamina v določenih črevesnih bakterijah (npr. *Morganella morganii*, *Enterobacter aerogenes* ...) ali pa ga v telo vnesemo s hrano. Ko encimski sistemi za razgradnjo histamina ne uspejo nevtralizirati učinkov eksogenega histamina, se razvije klinična slika histaminske intolerance. Če gre za lokalno nakopičenje v steni GIT, imajo bolniki težave z drisko, če pa gre za večje količine histamina, ki se hitro prenese v kri, pa reakcija postane sistemska s srbežem kože, eritemom, koprivnico, palpitacijami, bronhokonstrikcijo, nosno obstrukcijo, rinorejo, tahikardijo, možno hipotenzijo in kolapsom. Glede na opisano je jasno pričakovati največ težav z neprenašanjem eksogenega histamina med bolniki z alergijo in med bolniki z aberantnim delovanjem MC.

Večina od nas se relativno pogosto pri delu srečuje z bolniki, ki imajo zelo bizarno anamnezo, s sabo po-

gosto prinesejo decimeter debel fascikel izvidov. Opisujejo nenavadne tresavice, drgetanje telesa, meglo v možganih, glavobole, hudo utrujenostjo, bolečinski sindrom, ki jih onesposobi, pekočine kože, notranjih organov, koprivnico, zasluženost, oblivanje, epizode slabosti, bruhanja, razbijanja srca in netipične bolečine v prsih, motnje v odvajanju blata – možno alterniranje drisk in zaprtja, pogosto imajo afte po ustih, eden izmed bolj motečih simptomov je napihjenost, flatulenca. Vznemirjenje, dietni prekršek, določena zdravila, izpostavljenost fizikalnim dražljajem lahko povzročijo akutno poslabšanje ali relaps zgoraj opisanih težav. Večinoma si te težave težko objektiviziramo. Prvi zapisi o tovrstnih bolnikih so bili opisani leta 1984 (33). Da gre dejansko za nenormalno funkcioniranje MC in da je dejansko ta motnja zelo pogosta, pa ugotavljamo zadnji dve desetletji. Spekter omenjenih motenj oz. bolezni so poimenovali mastocitni aktivacijski sindrom – MCAS. Gre za kronično multisistemsko bolezen, zaradi nenormalne aktivacije MC.

Nemci ocenjujejo, da ima pri njih kar 17 % populacije MCAS (32, 33). Leta 2012 so prvič oblikovali merila za postavitve diagnoze (Consensus 1) (Tabela 1), ki pa niso zadostovala vse fenotipe motnje delovanja MC, zato so l. 2020 oblikovali nove diagnostične kriterije in nekoliko sprostili merila (Global Consensus 2) (Tabela 2). Bolniki z MCAS za razliko od bolnikov s SM običajno nimajo različice D816V gena KIT, prav tako pri njih ne najdemo v biopatih > 25 % vretenastih MC in MC z ekspresijo CD25. Običajno nimajo težav s težkimi anafilaktičnimi reakcijami in ni nujno, da imajo povečan bazalni nivo triptaze. Pogosto imajo pridružene bolezni, sploh posturalni ortostatski tahikardni sindrom (POTS) ali hiperobilni Ehlers Danlos sindrom (EDS). Ena tretjina bolnikov z MCAS ima dokazano pretirano bakterijsko kolonizacijo tankega črevesa (SIBO). Mediatorji MC na več načinov vplivajo na funkcijo GIT, med drugim povzročajo motilitetne motnje črevesa (podvrženost SIBO, zaprtju). Zaradi kroničnega vnetja sluznice GIT, spreminjajo sestavo črevesnega mikrobioma in

Tabela 1. Glavna in manjša merila za postavitve diagnoze MCAS »consensus-1«

Merilo	Opis	Glavno / manjše
Simptomi nenormalne aktivacije MC	Ponavljajoči se simptomi, ki vključujejo več organskih sistemov (koža, prebavila, dihala, srčno-žilni ...).	Glavno
Povečana raven triptaze oz. drugih mediatorjev aktivacije MC	Histamin, triptaza, heparin, kromogranin A, N-metil histamin, PGD D2, LTE-4, 2,3-Dinor-11b- PGD.	Glavno
Učinkovitost terapije usmerjene proti mediatorjem MC	Izboljšanje po antihistaminiki, stabilizatorjih mastocitov, glukokortikoidih.	Glavno
Povečana bazalna triptaza	≥ 11,4 ng/mL	Manjše
Biopsija KM oz. specifičnega tkiva	Infiltracija KM z MC	Manjše
Drugi sistemski zapleti	Simptomi različnih organskih sistemov, brez druge očitne patologije.	Manjše

Tabela 2. Predlagana merila za diagnozo MCAS na podlagi »consensus-2« l. 2020

Nova merila za diagnozo MCAS na podlagi "consensus-2" iz l. 2020
• Bolnik z MCAS mora imeti simptome skladne s kronično aberantno aktivacijo MC (bodisi konstitutivno bodisi reaktivno za specifičen sprožilec); večina bolnikov z MCAS ima aberantno tako konstitutivno kot reaktivno aktivacijo MC.
• Bolnik z MCAS mora imeti znake/simptome aberantne aktivacije MC v vsaj dveh organih.
• Pred postavitvijo diagnoze MCAS moramo izključiti ev. drug organski vzrok bolnikovih težav.

povzročajo disbiozo. Imunsko aktivne komponente določenih vrst bakterij zaradi poškodbe epitelne bariere prehajajo globlje v sluznico in povzročajo dodatno vnetje. Vsak zagon botruje novi aktivaciji MC ali limfocitov T in začaran krog neprekinjenega vnetja se nadaljuje (30, 32, 33). Večina teh bolnikov izpostavlja vsaj eno, če ne več živil, ki jim škodi. Daleč najpogosteje jim anamnestično težave povzroča histamin, potem pa sledijo še gluten in mlečni izdelki (laktoza, histamin, tiramin). Po vsem opisanem si torej intolerance za histamin ne smemo predstavljati kot klasične intolerance za ogljikove hidrate. Enostavni ogljikovi hidrati (laktoza, fruktoza, ...) res predstavljajo osnovno hrano za naše celice, nimajo pa vseobsegajoče biološke funkcije kot histamin. Tako za zdravljenje oz. pravilnejše lajšanje pacientovih težav ne bo dovolj le jemanje Daosina (diaminoksidaza pridobljena iz ledvic prašiča), temveč angažirano zdravljenje primarne histamin producirajoče bolezni, jemanja zdravil za lajšanje simptomov in znakov povečane količine histamina v telesu, vključno z ustrežno izključevalno dieto (Tabela 3), izogibanjem zdravilom, ki inhibirajo učinek DAO (Tabela 4). Zaradi kroničnega vnetja sluznice prebavil imajo bolniki z aberantnim delovanjem MC na površini tankega črevesa prizadete tudi encimske sisteme za razgradnjo OH, ki potem skupaj s SIBO ali pa brez, bolnikom dodatno zaplete že tako zahteven način prehranjevanja in zmanjšuje kvaliteto življenja.

Tabela 3. Primeri živil s potencialno največjo vsebnostjo biogenih aminov in možno inhibicijo DAO

Živilo	BA	DAO inhibitor
Edamec	Tiramin, histamin	močan
Skuša	Histamin, tiramin	zmeren
Salama	Tiramin, histamin	močan
Školjke	Histamin, tiramin	zmeren
Pivo	Histamin, tiramin	močan
Vino	Histamin, tiramin	močan
K. zelje	Tiramin, histamin	zmeren
Melancani	Histamin, putrescin	ne
Banana	Tiramin	šibek

Tabela 4. Primeri zdravil, ki zavirajo encimski sistem za razgradnjo histamina

Zdravilo	DAO	HNMT
Klavulanska kislina	+++	
Klorokin	+++	+
Dihidralazin	+++	
Pentamidin	+++	
Amitriptilin	++	
Amodiakin		++
Takrin		++

Ne-prenašanje eksogenega histamina se lahko pojavi izključno zaradi odsotnosti oz. slabše aktivnosti encima DAO, ki ima v osnovi večjo afiniteto do ostalih biogenih aminov (tiramina, putrescina, kadaverina ...), a v tem primeru ne gre za tip VI hipersenzitivnost (31). Ti bolniki imajo neposredne težave hitro po zaužitju biogenih aminov, gre za epizodične. Pri teh bolnikih je nadomeščanje DAO, žal zaenkrat le v obliki prehranskega dopolnila, smiselno in učinkovito. Ni pa smiselno v tem primeru redno jemanje H1 anti-histaminikov.

## ZAKLJUČEK

Z uporabo omnic tehnologij in umetne inteligence smo v relativno kratkem času prišli do številnih novih spoznanj. Lani je zato nastala nova nomenklatura alergijskih bolezni, ki se bolj kot na sam fenotip bolezni osredotoča na točno določen patobiološki in funkcijski mehanizem. Povedano po domače, sama klinična slika pri obravnavi in zdravljenju bolezni ne bo več zadostovala. Odkriva se vedno več diagnostičnih biomarkerjev, s katerimi bomo lažje prepoznali, sledili in v končni fazi zdravili bolnike s kompleksnimi imunskimi boleznimi. Zdaj vemo, da se pri enem bolniku z alergijo običajno prepleta več preobčutljivostnih mehanizmov. Koža kot naš največji organ in prebavila kot naš največji limfocitni (imunski) rezervoar sta pogosto 'žrtev' številnih imunskih procesov, med drugim tudi alergije, četudi sam primarni imunski odziv ne izvira v omenjenih organih.

## Literatura

1. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023; 78:2851-2874. doi:10.1111/all.15889.
2. A. Barry Kay, Allen P. Kaplan, Jean Bousquet, Patrick G., *Allergy and Allergic Diseases*. Blackwell Publishing Ltd. 2008. Allergy and Hypersensitivity: History and Concepts. p.3-22.
3. Berni Canani R, Caminati M, Carucci L, Eguiluz-Gracia I. Skin, gut, and lung barrier: Physiological interface and target of intervention for preventing and treating allergic diseases. *Allergy*. 2024 Jun; 79(6):1485-1500. doi: 10.1111/all.16092. Epub 2024 Mar 4. PMID: 38439599.
4. Steelant B, Seys SF, Van Gerven L, Van Woensel M, Farré R, Wawrzyniak P. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar; 141(3):951-963.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.039. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29074456.
5. Leung DYM, Calatroni A, Zaramela LS, LeBeau PK, Dyjack N, Brar K. The nonlesional skin surface distinguishes atopic dermatitis with food allergy as a unique endotype. *Sci Transl Med*. 2019 Feb 20;11(480): eaav2685. doi: 10.1126/scitranslmed.aav2685. PMID: 30787169; PMCID: PMC7676854.
6. Ciprandi G, Comite P, Ferrero F, Bignardi D, Minale P, Voltolini et al. Birch allergy and oral allergy syndrome: The practical relevance of serum immunoglobulin E to Allergy Asthma Proc 2016. 37:43-49. doi: 10.2500/aap.2016.37.3914.
7. Uotila R, Kukkonen AK, Pelkonen A, Mäkelä MJ. Cross-sensitization profiles of edible nuts in a birch-endemic area. *Allergy* 2016; 71: 514-521 DOI: 10.1111/all.12826.
8. Costa J, Mafra I. Rosaceae food allergy: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023; 63(25):7423-7460. doi: 10.1080/10408398.2022.2045897. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35238686.
9. Wagner S, Breiteneder H. The latex-fruit syndrome. *Biochem Soc Trans*. 2002 Nov; 30(Pt 6):935-40. doi: 10.1042/bst0300935. PMID: 12440950.
10. Präger L, Simon JC, Treudler R. Food allergy - New risks through vegan diet? Overview of new allergen sources and current data on the potential risk of anaphylaxis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023 Nov; 21(11):1308-1313. doi: 10.1111/ddg.15157. Epub 2023 Sep 18. PMID: 37723909.
11. Mannon P.J. *Immunological Diseases of the Gastrointestinal Tract in Rich's Clinical Immunology Fifth Edition 75*, Elsevier, 2019, Pages 1005-1019.e1. ISBN 9780702068966, <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00075-2>.
12. Gabler AM, Gebhard J, Norwig MC, Eberlein B, Biedermann T, Brockow K, Scherf KA. Basophil Activation to Gluten and Non-Gluten Proteins in Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis. *Front Allergy*. 2022 Feb 25; 3:822554. doi: 10.3389/falgy.2022.822554. PMID: 35386651; PMCID: PMC8974719.
13. Tye-Din JA. Evolution in coeliac disease diagnosis and management. *JGH Open*. 2024 Jul 2; 8(7): e13107. doi: 10.1002/jgh3.13107. PMID: 38957478; PMCID: PMC11217771.
14. Leffler DA, Melinda D, Leibold B. Celiac disease in Wang TC. *Yamada's Textbook of Gastroenterology, Seventh Edition*. 2022 John Wiley & Sons Ltd. p.1122-1136.
15. Martín-Cardona A, Carrasco A, Arau B, Vidal J, Tristán E, Ferrer C, Gonzalez-Puglia G et al.  $\gamma\delta$ + T-Cells Is a Useful Biomarker for the Differential Diagnosis between Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients under Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2024 Jul 17; 16(14):2294. doi: 10.3390/nu16142294. PMID: 39064736; PMCID: PMC11279444.
16. Herfindal AM, Nilsen M, Aspholm TE, Schultz GIG, Valeur J, Rudi K, Thoresen M et al. Effects of fructan and gluten on gut microbiota in individuals with self-reported non-celiac gluten/wheat sensitivity – a randomised controlled crossover trial. *BMC Med*. 2024 Sep 4; 22(1):358. doi: 10.1186/s12916-024-03562-1. PMID: 39227818; PMCID: PMC11373345.
17. Parrish A, Boudaud M, Kuehn A, Ollert M, Desai MS. Intestinal mucus barrier: a missing piece of the puzzle in food allergy. *Trends Mol Med*. 2022 Jan; 28(1):36-50. doi: 10.1016/j.molmed.2021.10.004. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34810087.
18. Gonsalves N, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis in Wang TC. *Yamada's Textbook of Gastroenterology, Seventh Edition*. 2022 John Wiley & Sons Ltd. p. 839-846.
19. Doyle, A. D., Masuda, M. Y., Pyon, G. C., Luo, H., Putikova, A., LeSuer, et al. Detergent exposure induces epithelial barrier dysfunction and eosinophilic inflammation in the oesophagus. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 78(1), 192-201. <https://doi.org/10.1111/all.15457>.
20. Masuda MY, Pyon GC, Luo H, LeSuer WE, Putikova A, Dao A, et al. Epithelial overexpression of IL-33 induces eosinophilic esophagitis dependent on IL-13. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 May; 153(5):1355-1368. doi: 10.1016/j.jaci.2024.01.017. Epub 2024 Feb 3. PMID: 38310974; PMCID: PMC11070306.
21. Straumann A. Eosinophil-Associated Gastrointestinal Disorders in Rich's Clinical Immunology Fifth Edition 75, Elsevier, 2019 p. 633-640.
22. Calvani M, Anania C, Bianchi A, D'Auria E, Cardinale F, Votto M et al. Update on Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Acta Biomed*. 2021 Nov 29; 92(S7): e2021518. doi: 10.23750/abm.v92iS7.12394. PMID: 34842596; PMCID: PMC9431892.
23. Gernert S, Finger A, Lange L. FPIES: Data for Germany in international comparison. *Allergol Select*. 2022 Oct 5; 6:233-240. doi: 10.5414/ALX02363E. PMID: 36337681; PMCID: PMC9631802.
24. Akashi M, Kaburagi S, Kajita N, Morita H. Heterogeneity of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Allergol Int*. 2024 Apr; 73(2):196-205. doi: 10.1016/j.alit.2024.02.001. PMID: 38553113.
25. Shah S, Grohman R, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): Beyond the guidelines. *J Food Allergy*. 2023 Dec 1; 5(2):55-64. doi: 10.2500/jfa.2023.5.230014. PMID: 39022754; PMCID: PMC11250192.
26. Pollock I, Murdoch RD, Lessof MH. Plasma histamine and clinical tolerance to infused histamine in normal, atopic and urticarial subjects. *Agents Actions*. 1991 Mar; 32(3-4):359-65. doi: 10.1007/BF01980899. PMID: 1907427.
27. Smolinska S, Jutel M, Cramer R, O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy*. 2014 Mar; 69(3):273-81. doi: 10.1111/all.12330. Epub 2013 Nov 29. PMID: 24286351.
28. Boyce J, Fanning L. Mast Cells, Basophils, and Mastocytosis in Rich's Clinical Immunology Fifth Edition 75 – Elsevier, 2019 p. 335-347.
29. Barcik W, Pugin B, Brescò MS, Westermann P, Rinaldi A, Groeger D. et al. Bacterial secretion of histamine within the gut influences immune responses within the lung. *Allergy*. 2019 May; 74(5):899-909. doi: 10.1111/all.13709. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30589936.
30. Tiligada E, Stefanaki C, Ennis M, Neumann D. Opportunities and challenges in the therapeutic exploitation of histamine and histamine receptor pharmacology in inflammation-driven disorders. *Pharmacol Ther*. 2024 Sep 19:108722. doi: 10.1016/j.pharmthera.2024.108722. Epub ahead of print. PMID: 39306197.

31. Jochem C. Histamine Intolerance: Symptoms, Diagnosis, and Beyond. *Nutrients*. 2024 Apr 19; 16(8):1219. doi: 10.3390/nu16081219. PMID: 38674909; PMCID: PMC11054089.
32. Weinstock LB, Pace LA, Rezaie A, Afrin LB, Molderings GJ. Mast Cell Activation Syndrome: A Primer for the Gastroenterologist. *Dig Dis Sci*. 2021 Apr; 66(4):965-982. doi: 10.1007/s10620-020-06264-9. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32328892.
33. Afrin LB, Ackerley MB, Bluestein LS, Brewer JH, Brook JB, Buchanan AD, et. al. Diagnosis of mast cell activation syndrome: a global 'consensus-2'. *Diagnosis (Berl)*. 2020 Apr 22;8(2):137-152. doi: 10.1515/dx-2020-0005. PMID: 32324159.
34. Zingone F, Bertin L, Maniero D, Palo M, Lorenzon G, Barberio B, Ciacci C, Savarino EV. Myths and Facts about Food Intolerance: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023 Nov 30; 15(23):4969. doi: 10.3390/nu15234969. PMID: 38068827; PMCID: PMC10708184.
35. Okutan G, Sánchez Niño GM, Terrén Lora A, López Oliva S, San Mauro Martín I. Exogenous Supplementation with DAO Enzyme in Women with Fibromyalgia: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Med*. 2023 Oct 10; 12(20):6449. doi: 10.3390/jcm12206449. PMID: 37892588; PMCID: PMC10607251.