

## Human Reproduction Update acceso avanzado publicado el 22 mayo 2008

Human Reproduction Update, pp. 1–11, 2008

doi:10.1093/humupd/dmn014

# Efectos de la actividad de la histamina y la diaminoxidasa en el embarazo: una revisión crítica

Laura Maintz<sup>1</sup>, Verena Schwarzer<sup>2</sup>, Thomas Bieber<sup>1</sup>, Katrin van der Ven<sup>2</sup> and Natalija Novak<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergology, University of Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Alemania; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Alemania

<sup>3</sup>Dirección de correspondencia. Telf.: þ49-228-287-15370; Fax. þ49-228-287-14333. E-mail: natalija.novak@ukb.uni-bonn.de

**ANTECEDENTES:** Se parte del supuesto de que la histamina contribuye a las interacciones embrio-uterinas debido a su vasoactividad, diferenciación y propiedades que favorecen el crecimiento. Sin embargo, sus funciones exactas durante el embarazo no están claras. La enzima diaminoxidasa (DAO) que degrada la histamina, se produce en grandes cantidades en la placenta y se supone que actúa como una barrera metabólica para prevenir la entrada excesiva de histamina bioactiva procedente de la placenta en la circulación fetal o maternal. **MÉTODOS:** Se ha recuperado la literatura disponible en PubMed publicada en inglés entre 1910 y 2008 mediante el uso de las palabras aisladas o combinación de palabras clave histamina, diaminoxidasa, embarazo, placenta, endometrio, aborto, implantación, preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino, diabetes y factor embrionario liberador de histamina (EHRF). **RESULTADOS:** Una presencia elevada en la placenta de la enzima productora de la histamina, la histidina decarboxilasa; de receptores de histamina en la interfase materno-fetal y la existencia de un EHRF sugieren un papel fisiológico de la histamina durante la gestación. El balance entre la histamina y la DAO parece ser crucial para que el embarazo transcurra sin complicaciones. Se ha detectado una actividad DAO reducida en múltiples complicaciones heterogéneas del embarazo como diabetes, amenaza de aborto, aborto diferido y trastornos trofoblásticos. Aún no se ha investigado si una mujer con intolerancia histamínica sufre más embarazos complicados y una tasa elevada de abortos debido al deterioro de las actividades DAO y si un bajo nivel de DAO o modificaciones genéticas en el gen DAO pueden por lo tanto presentar un factor diagnóstico con un mayor riesgo de aborto. **CONCLUSIONES:** Una baja actividad de la enzima DAO que degrada la histamina puede indicar embarazos de alto riesgo, aunque las variaciones intra e interindividuales limitan su valor como herramienta de detección.

*Palabras clave:* diaminoxidasa; histamina; intolerancia histamínica; placenta; embarazo.

## Introducción

La amina biógena histamina (2-[4-imidazolil] etilamina) fue descubierta en 1910 por Dale (Dale and Laidlaw, 1910) y actúa como un mediador clave de reacciones alérgicas y pseudoalérgicas. La histamina tiene diferentes funciones en los procesos alérgicos e inflamatorios y en las acciones neuroendocrinológicas en el sistema nervioso central. Además, se ha descrito una contribución al ciclo menstrual y al embarazo, que muy posiblemente esté basada en una interacción entre la histamina y los esteroides femeninos y su vasoactividad, crecimiento celular y diferenciación de propiedades promotoras (Pap, 2004).

## *La histamina ejerce múltiples efectos a través de una vía vinculante a sus cuatro receptores de histamina.*

El fosfato piridoxal que contiene L-histidina decarboxilasa (HDC) procedente del aminoácido histidina, sintetiza la histamina. Se produce principalmente por los mastocitos, basófilos, plaquetas, neuronas histaminérgicas y células enterocromafines, donde es almacenada intracelularmente en vesículas y se libera mediante estimulación.

La histamina ejerce sus efectos vinculándose con sus cuatro receptores [receptor 1 de histamina (H1R), H2R, H3R y H4R] en las células de destino en distintos tejidos. Esto causa la concentración de células musculares lisas (H1R), vasodilatación (H1R, H2R), aumento de la permeabilidad vascular (H1R, H2R) y secreción mucosa (H1R), taquicardia,

arritmias (H1R, H2R), alteraciones de la presión arterial (H1R, H2R) y estimula la secreción de ácido gástrico (H2R) así como fibras en los nervios nociceptivos (H1R) (Maintz and Novak, 2007).

La histamina mejora la respuesta tipo Th-1 desencadenando H1R, mientras que tanto las respuestas tipo Th-1 y Th-2 son reguladas negativamente por H2R mediante la activación de diferentes señales bioquímicas intracelulares (Jutel et al., 2001). Los receptores 3 de histamina (H3R) participan principalmente en las funciones del sistema nervioso central como autoreceptores presinápticos influyendo la liberación de histamina neural y del mismo modo diferentes respuestas biológicas como excitación, ritmo cardíaco, consumo de alimentos, procesos cognitivos y de la memoria (Igaz and Hegyesi, 2004). El receptor de histamina H4R que se ha descrito recientemente, contribuye a la producción de quimiotaxis, citosina y quimoquina y se libera en distintos tipos de células inmunitarias incluidas mastocitos, eosinófilos, células dendríticas y células T. Se ha probado que el receptor antagonista H4R posee propiedades antiinflamatorias y eficacia en numerosos modelos de enfermedades como asma, colitis in vivo (Zhang et al., 2006, 2007).

#### ***La DAO cataboliza la histamina extracelular, mientras que la HNMT metaboliza la histamina intracelular.***

La histamina se puede metabolizar de dos maneras alternativas: desaminación oxidativa mediante DAO (anteriormente denominada: histaminasa) o metilación del anillo por la histamina-N-metiltransferasa (HNMT) (Schwelberger, 2004). Que la histamina sea catabolizada por DAO o HNMT, se supone que depende de la ubicación de la histamina. La proteína DAO se almacena en las estructuras vesiculares asociadas a la membrana plasmática en las células epiteliales del riñón y del intestino y se secreta a la circulación mediante estimulación (Schwelberger and Bodner, 1997; Schwelberger et al., 1998).

Por lo tanto, se ha propuesto que la DAO puede ser la responsable de captar la histamina extracelular tras la liberación de mediadores. En cambio, HNMT, la segunda enzima más importante inactivadora de la histamina, es una proteína citosólica (Brown et al., 1959), que puede convertir la histamina solo en el espacio intracelular de las células (Kufner et al., 2001; Klocker et al., 2005).

La DAO también cataboliza otras poliaminas como la putrescina y la espermidina. La mayor concentración de DAO se ha localizado en el intestino (Bieganski, 1983; Bieganski et al., 1983; Raithel et al., 1999), el riñón y la placenta (Schwelberger et al., 1998; Klocker et al., 2005).

Se ha debatido que una reducción de la actividad DAO puede ser un indicador de que existe un daño en la mucosa intestinal en las enfermedades inflamatorias y neoplásicas (Schmidt et al., 1990; Raithel et al., 1998; Back-haus et al., 2005) o tras la quimioterapia (Tsuji-kawa et al., 1999).

#### ***¿Cómo está relacionada la histamina y su metabolismo con el embarazo?***

El balance entre la histamina y la DAO parece ser crucial para que el embarazo transcurra sin complicaciones (Brew y Sullivan, 2001). Se ha detectado que una actividad DAO reducida o en descenso en embarazos de alto riesgo (Fig. 1),

mientras que los títulos de la enzima del plasma materno dentro de un rango normal se han asociado mayormente a un pronóstico fetal favorable. Por tanto, se parte del supuesto de que la DAO en la interfase materno-fetal actúa como una barrera metabólica para prevenir la entrada excesiva de histamina bioactiva procedente de la placenta en la circulación fetal o maternal.

En esta revisión, proporcionamos una visión general de la histamina y su metabolismo durante embarazos sin complicaciones y patológicos y debatimos la cuestión sobre si una actividad DAO reducida en el plasma materno sirve como marcador fiable para detectar trastornos del embarazo.

#### **Material y métodos**

Se ha recuperado la literatura disponible en PubMed publicada en inglés entre 1910 y 2008 mediante el uso de las palabras aisladas o combinación de palabras clave histamina, diaminoxidasa, embarazo, placenta, endometrio, aborto, implantación, preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino, diabetes y EHRF. Se han evaluado un total de 16 estudios observacionales y varios experimentales relacionados con la histamina y su metabolismo, especialmente durante el embarazo. Para ello se han seguido las pautas de MOOSE para revisiones sistemáticas de estudios observacionales. Los datos actuales sobre este tema usando pruebas estandarizadas para medir la actividad DAO son limitados. En un esfuerzo para incluir todos los estudios disponibles sobre la investigación de la actividad DAO durante la gestación, también se han incluido estudios heterogéneos.

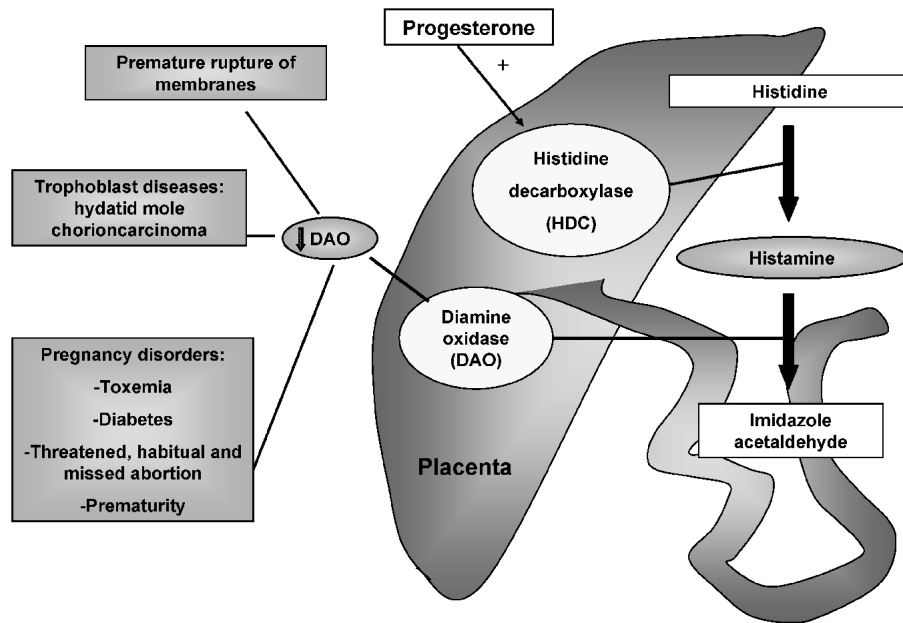
#### **Resultados**

##### ***La histamina en el embarazo***

*Los niveles de histamina en la sangre materna son compatibles con los valores no gestales en el primer trimestre y disminuyen durante el segundo y tercer trimestre en los embarazos normales.*

Los niveles de histamina total en la sangre (TBH) materna alcanzan su nivel máximo durante el primer trimestre (de media ca 60 ng/ml) (Dubois et al., 1977) y no difieren de forma significativa de los valores normales no gestales (varia TBH 50 – 60 ng/ml (Haimart et al., 1985), y los niveles de histamina en plasma 0.3– 0.7 ng/ml (Lorenz et al., 1972; Kimura et al., 1999; Brew and Sullivan, 2006). Los niveles de TBH disminuyen durante el segundo (semanas 13-24: 9 –48 ng/ml; Dubois et al., 1977; Clemet-son and Cafaro, 1981) y tercer trimestre (semanas 25– 40: 30 – 54,7 ng/ml; Kapeller-Adler, 1949; Gunther and Glick, 1967; Achari et al., 1971; Dubois et al., 1977; Sharma et al., 1984) en un embarazo normal mostrando un punto más bajo en el segundo trimestre (Brew and Sullivan, 2006). Los resultado del estudio sobre la histamina en sangre en el puerperio son contradictorios y limitados (Brew and Sullivan, 2006), y varían desde un descenso rápido (Brew and Sullivan, 2006) e incremento (Sharma, 1982) de la TBH materno después del parto (Brew and Sulli-van, 2006).

El endometrio humano y las características del miometrio de poseer gran cantidad de mastocitos están pensados para ser la principal fuente de histamina uterina (Massey et al., 1991; Pap, 2004). También se ha demostrado la presencia de mastocitos funcionales en la misma placenta (Purcell y



**Figura 1:** La placenta produce grandes cantidades tanto de la enzima histidina decarboxilasa (HDC) que sintetiza la histamina, como de la diamino oxidasa (DAO) que degrada la histamina.

Se ha mostrado que continuamente las curvas de DAO en plasma son bajas o en descenso en los trastornos del embarazo, en las enfermedades trofoblásticas y en la ruptura prematura de las membranas. Por tanto, se ha sugerido que la DAO sirve como una herramienta de detección para los embarazos complicados

Hanahoe, 1991). Sin embargo, también se ha mostrado que las células deciduales liberan histamina bajo estimulación del receptor IgE in vitro (Schrey et al., 1995).

*Una presencia elevada en la placenta de la enzima productora de la histamina, de receptores de histamina en la interfase materno-fetal y la existencia de un EHRF sugieren un papel psicológico de la histamina durante la gestación*

Se supone que la histamina contribuye a las interacciones embrio-uterinas durante la implantación. En la placenta, la expresión de la enzima HDC productora de histamina es unas 1000 veces mayor que en otros órganos (Pap, 2004). La explicación podría ser el descubrimiento de que la transcripción del gen HDC que regula la progesterona (Paria et al., 1998) que aumenta durante el embarazo. Además, la transcripción de HDC guarda relación con la diferenciación endometrial durante la implantación del blastocisto (Paria et al., 1998). Se ha descrito que la inhibición de HDC induce a una implantación retardada en conejos (Dey, 1981). Se ha detectado que la preimplantación de blastocistos en murinos expresa H2R (Zhao et al., 2000). En cambio, parece que la histamina estimula la invasividad de los citotrofo blastos especialmente a través de la activación de H1R en humanos (Liu et al., 2004). En humanos, los H1R se expresan en sincitiotrofo blastos de la vellosidad placentaria, que tienen funciones muy importantes en el intercambio de sustancias entre la sangre materna y fetal y en la secreción de algunas hormonas [ej. gonadotropina coriónica humana (HCG), estrógenos etc.] (Matsuyama et al., 2004). H1R (Fukui et al., 1994), y H2R se expresan tanto en los componentes deciduales de la placenta (amnios humano, corion, decidua, citotrofo blastos vellosos y células estromales) de la interfase materno-fetal (Fukui et al., 1994; Brew and Sullivan, 2001), lo que sugiere un papel de la histamina en la

interfase materno-fetal tras la implantación (Brew and Sullivan, 2001; Pap, 2004).

Se ha descrito que la histamina modera la resistencia vascular durante la gestación en humanos (Maguire et al., 1985) y modelos animales (Berhe et al., 1988). Mediante H1R, se ha mostrado que la histamina actúa de mediador vasoconstrictor en la circulación fetal de la placenta del conejillo de Indias (Berhe et al., 1988), así como de las arterias umbilicales (Nair and Dyer, 1974) y de las arterias y venas umbilicales en humanos (Altura et al., 1972). En cambio, se ha observado que la histamina causa una dilatación dependiente de la dosis de la circulación fetal mediante los H2R en el cotiledón de la placenta humana doblemente perfundida en bajas condiciones de PO<sub>2</sub>, cuando el tono ya es elevado con angiotensina II (Maguire et al., 1985). Este efecto podría ser beneficioso en la hipoxia. La histamina también aumenta la permeabilidad de las placentas de conejillos de India a macromoléculas (Berhe et al., 1988).

La implantación de la placenta depende de la complejidad del proceso de diferenciación trofoblástica que va acompañada de la expresión de varias moléculas de adhesión (Szewczyk et al., 2006). Los trofo blastos invasivos pasan a ser α6-β4 integrina negativa o α5-β1, α1-β1 y αv-β3 integrina positiva (Aplin, 1993). La simulación con histamina in vitro, parece mejorar la expresión de integrina αn-β3 fisiológica (Szewczyk et al., 2008).

El embrión debe contribuir a la liberación de histamina en mastocitos y células del endometrio a través de un EHRF (Pap, 2004; Cocchiara et al., 1987a; 1987b; 1988). Los preembriones que crecen in vitro producen un EHRF en la fase de 2 a 8 células en humanos (Cocchiara et al., 1987a, b, 1988) y de 2 células en el caso de los blastocistos en ratas (Cocchiara et al.,

1992, 1996) que han mostrado liberar histamina en los basófilos humanos y en los mastocitos uterinos en ratas (Cocchiara et al., 1992). Mientras, la administración de antihistamínicos (Hoos and Hoffman, 1983) e indometacina (Saksena et al., 1976; Hoos and Hoffman, 1983) parece inhibir la implantación en conejos (Hoos and Hoffman, 1983) y ratones (Saksena et al., 1976), este efecto podría compensarse parcialmente en ratones mediante una inyección de histamina y cambiar totalmente mediante administración de histamina y prostaglandina (PGF2  $\alpha$ ) (Saksena et al., 1976). Sin embargo, los ratones no presentan la placenta hemocorial humana. Por lo tanto, la transferencia del modelo murino al humano debe considerarse de forma crítica.

De cualquier manera, en vista de todos estos resultados, la histamina se ha visto implicada como una señal paracrina en la decidualización endometrial y la implantación del embrión (Noskova et al., 2006).

*Las funciones de la histamina como una paracrina oxitócica directamente en el endometrio gestacional e indirectamente por un aumento en la producción del PGF2 $\alpha$  uterotónico*

Se ha mostrado que la histamina estimula la liberación de araquidonato y la producción de PGF2 $\alpha$  en células deciduales in vitro en humanos (Schrey et al., 1995). Se cree que un aumento en la producción de PG causado por la decidua uterina puede tener un papel fundamental en la iniciación y mantenimiento del parto normal (Casey and MacDonald, 1988; Schrey et al., 1995). Las PG también han sido implicadas como mediadores del parto prematuro asociado a una infección intrauterina (Lopez et al., 1989; Schrey et al., 1995). Se han descrito niveles de histamina en plasma elevados en mujeres durante el parto prematuro en comparación con el parto de término (Caldwell et al., 1988). Por lo tanto, la histamina estimularía tanto el parto prematuro como de término de modo directo o indirecto. La histamina funcionaría directamente como una paracrina oxitócica debido a su potente acción inotrópica positiva en el endometrio gestacional (Cruz et al., 1989; Schrey et al., 1995). Además, la PGF2 $\alpha$  y la histamina son capaces de potenciar sus respectivos efectos contráctiles (Rudolph et al., 1992).

***Los niveles excesivos de histamina tienen un efecto mortal en los embrazados animales.***

Las concentraciones elevadas de histamina en el embarazo debido a la inyección de histamina (Dale y Laidlaw, 1910; Woods et al., 1976) o a la inhibición de DAO con aminoguanidina (Roberts, 1954; Nava and Fraile, 1988) tienen efectos mortales en distintos modelos animales (Brew y Sullivan, 2006). La inyección de histamina da lugar a una concentración uterina y a abortos espontáneos en gatos (Dale y Laidlaw, 1910), una constricción de los conductos arteriosos fetales en corderos (Woods et al., 1976), mientras que la inhibición de DAO induce a hematomas craneales, de pulmón e hígado en fetos de ratas tratadas (Nava and Fraile, 1988), una osificación anormal del esqueleto craneal fetal (Nava y Fraile, 1988) y aborto espontáneo (Roberts, 1954) en ratas embarazadas. Estas observaciones recalcan el impacto de una degradación de histamina adecuada durante el embarazo.

***La DAO es sintetizada por células deciduales y trofoblastos, lo que da lugar a altos niveles de DAO durante el embarazo***

Hace tiempo que se ha observado que los niveles de actividad DAO en el plasma materno aumentan (Ahlmarm, 1944) espontáneamente durante las primeras 20 semanas de gestación a niveles que son unas 1000 veces mayores que antes del embarazo (Southren et al., 1966b; Carrington et al., 1972), lo que conduce a un descenso de los niveles de histamina en la circulación materna (Dubois et al., 1977; Brew y Sullivan, 2001; Brew et al., 2007).

Se considera que la DAO es la principal enzima para el catabolismo de la histamina en la fase materno-fetal (Kapeller-Adler, 1944; Lindberg et al., 1963; Brew y Sullivan, 2001). La DAO se localiza principalmente en el citosol de las células (Weisburger et al., 1978) y en el espacio intercelular (Lin et al., 1978) de las células deciduales (Swanberg, 1950a, b; Southren et al., 1965; Gunther and Glick, 1967; Bell, 1986) y ha sido considerada durante mucho tiempo como un producto exclusivamente materno pero no fetal en este ámbito (Weisburger et al., 1978). Se ha señalado una inmunofluorescencia directa negativa para los sincitio y citotrofoblasto de la vellosidad coriónica (Lin et al., 1978). Sin embargo, la expresión de RNAm de DAO también se ha mostrado en las vellosidades trofoblásticas además de en las células deciduales (Brew y Sullivan, 2001). Durante el embarazo, la máxima actividad DAO se ha localizado en la decidua retroplacentar (Weingold y Southren, 1968), seguida de las membranas fetales, secciones transversales de la placenta, líquido amniótico, plasma materno y en plasma del cordón y del feto (Weingold y Southren, 1968). Se ha identificado que el líquido amniótico posee aprox. una actividad enzimática 2 o 3 veces por encima de la cantidad equivalente del plasma materno (Weingold y Southren, 1968). Los niveles de DAO en el plasma del feto han resultado estar 50 veces por debajo de los niveles de DAO en el plasma materno en el momento del parto seguido de embarazos no complicados (Southren et al., 1964). La actividad DAO decidual aumenta de 6 a 17 semanas de embarazo (Holinka and Gurrpide, 1984). El curso de la actividad DAO en el plasma materno ha sido estudiado durante embarazos normales (Tabla I) y patológicos con distintas complicaciones demográficas y médicas (Tabla II) (Bradshaw y Jessop, 1955; Southren et al., 1964, 1966a, b; 1968; Resnik y Levine, 1969; Southren y Weingold, 1970; Torok et al., 1970; Carrington et al., 1972; Beaven et al., 1975; Jones y Kelly 1976; Dubois et al., 1977; Legge y Duff, 1981; Gahl et al., 1982a, b).

Se ha descrito un fuerte incremento de los niveles de DAO durante el primer trimestre (Southren et al., 1964; Dubois et al., 1977) con una siguiente fase de meseta durante el segundo y tercer trimestre en embarazos normales (Southren et al., 1964; Dubois et al., 1977). En los ciclos de Palabras clave: diaminooxidasa; histamina; intolerancia histamínica; placenta; embarazconcepción, la actividad DAO en plasma se incrementa entre 9 a 28 días tras la ovulación y crece exponencialmente con un tiempo de duplicado de 4-5 días durante las primeras 10 semanas de embarazo (Beaven et al., 1975). En humanos, la implantación debe ocurrir en el día 7 u 8 post-ovulación (Beaven et al., 1975). Se ha establecido que la iniciación del incremento depende de los niveles de DAO no gestales. Se ha descrito un incremento más temprano (que comienza de 8-19

días tras la ovulación) en pacientes con bajos niveles de DAO no gestales en comparación con valores elevados no gestales (Beaven et al., 1975). El punto máximo de la actividad DAO se alcanza entre 12 (Southren et al., 1964) y 24 semanas (Dubois et al., 1977) de gestación. En la vigésima semana, los niveles de DAO de  $\geq 500$  U/ml se han descrito como normales (Southren y Weingold, 1970; Carrington et al., 1972) (Fig. 2). Tras el parto, los títulos de enzima materna descienden hasta los valores normales no gestales en ~10-15 días (Southren et al., 1964) con una vida media de DAO de ~24h (Carrington et al., 1972).

Varios estudios diferentes sobre el metabolismo de la histamina durante el embarazo, han mostrado la misma tendencia, pero los valores son solo más o menos comparables, ya que se han usado técnicas distintas para determinar la actividad DAO (Okuyama y Kobayashi, 1961; Tufvesson y Tryding, 1969). Definidas claramente, las poblaciones de estudio homogéneas son poco comunes y varios estudian diseños con diversidad (embarazos normales y múltiples embarazos patológicos heterogéneos) en diferentes edades de gestación que complican la comparabilidad.

En general, se ha propuesto que la mayor actividad DAO decidual actúa como un contra-regulador para elevadas concentraciones de histamina en el embarazo (Kahlson, 1962; Southren et al., 1965) debido a la gran actividad de HDC en la placenta y de EHRF. Se parte del supuesto de que esta es una respuesta adaptativa para proteger tanto a la mujer embarazada como al feto contra la exposición a excesivas cantidades de histamina (Carrington et al., 1972).

### **Intolerancia histamínica**

Los resultados de intolerancia histamínica proceden de un desequilibrio entre la histamina acumulada y la capacidad para degradarla. El consumo de alimentos ricos en histamina (Sattler et al., 1988), alcohol (Wantke et al., 1994, 1996; Zimatkin y Anichtchik, 1999) o fármacos (Sattler et al., 1987; Sattler y Lorenz, 1990; Wantke et al., 2001; Jarisch R et al., 2004) liberan histamina o bloquean la DAO lo que puede provocar en estos pacientes diarrea, dolor de cabeza, principalmente dolores de cabeza premenstruales (Jarisch y Wantke, 1996), congestión nasal, sibilancia asmatoide (Sattler et al., 1988; Wantke et al., 1996; Wohrl et al., 2004), hipotensión, arritmia, urticaria (Schmidt et al., 1990; Pollock et al., 1991), prurito, flushig, dismenorrea entre otros (Maintz y Novak, 2007). Los síntomas pueden reducirse mediante una dieta libre de histamina o eliminándola con antihistamínicos, estabilizadores de mastocitos o con un complemento de DAO.

Aproximadamente el 1% de la población sufre intolerancia histamínica. La mayoría de ellos son mujeres de mediana edad (Missbichler, 2004). Debido a su gran abanico de síntomas, la existencia de intolerancia histamínica es frecuentemente subestimada o sus síntomas malinterpretados. Aún no se ha investigado si una mujer con intolerancia histamínica sufre más embarazos complicados y una tasa elevada de abortos debido al deterioro de las actividades DAO y si un bajo nivel de DAO puede por lo tanto presentar un factor diagnóstico con un mayor riesgo de aborto.

### **La medición de DAO es de utilidad para el diagnóstico de RPM**

Debido a la presencia de DAO en el líquido amniótico, pero ausencia en las secreciones vaginales, se ha sugerido la medición de DAO en las secreciones vaginales como un método para diagnosticar la ruptura prematura de membranas (RPM) (Gahl et al., 1982a, b). En pacientes en los que se sospecha RPM, se ha observado un mayor nivel de sensibilidad (90,9%) y especificidad (100%) para la medición de la actividad DAO en comparación con el pH del líquido vaginal (Amnicator) (81.81; 83.33%) (Gaucherand et al., 1995; De Meeus et al., 1997). Sin embargo, actualmente, la detección del factor de crecimiento tipo insulina vinculado con la proteína-1 en las secreciones cervicovaginales es una de las pruebas de diagnóstico más exhaustivas y el predictor de latencia en pacientes en los que se sospecha RPM (Erdemoglu y Mungan, 2004).

### **Baja actividad DAO como herramienta de detección para enfermedades trofoblásticas**

En pacientes con enfermedades trofoblásticas que imitan embarazo como mola hidatídica (Torok et al., 1970) y coriocarcinoma (Southren et al., 1964; Weingold y Southren, 1968; Torok et al., 1970; Beaven et al., 1975), se ha observado una baja actividad DAO a pesar de los elevados títulos de HCG (Weingold y Southren, 1968). En embarazos molares, los valores DAO parecen ser comparables a los de embarazos normales durante el primer trimestre, pero descienden tras la semana 15 de gestación (Weingold y Southren, 1968). En cambio, no se ha detectado actividad DAO en pacientes con coriocarcinoma asociado a un embarazo molar ni en la mayoría de las pacientes con coriocarcinoma de origen no molar (Torok et al., 1970). De forma similar a la ausencia de estriol en estas neoplasias, se ha concluido que la presencia del feto parecer ser necesaria para inducir la producción de DAO (Weingold and Southren, 1968). Por tanto, se ha propuesto la medición de DAO como una prueba diferencial entre los embarazos normales y las enfermedades trofoblásticas (Southren et al., 1964).

### **¿Los altos niveles de histamina materna o la reducida actividad DAO en plasma son marcadores fiables de trastornos del embarazo?**

*Elevados niveles de histamina materna en la preeclampsia, hiperémesis gravídica, amenaza de aborto o aborto espontáneo, pero un reducido número placentar de mastocitos y concentración de histamina en el retraso de crecimiento intrauterino*

Los embarazos en los que falta un incremento de actividad DAO (Dubois et al., 1977) llevan a concentraciones elevadas de histamina en plasma y orina (Beaven et al., 1975). Estos embarazos tienen un alto riesgo de preeclampsia, hiperémesis gravídica, amenaza de aborto o aborto espontáneo (Kapeller-Adler, 1941a; Ahlmark, 1944; Beaven et al., 1975; Dubois et al., 1977; Clemetson y Cafaro, 1981; Brew y Sullivan, 2006).

En la preeclampsia, los niveles medios de TBH parecen aumentar con la gravedad de la enfermedad (Kapeller-Adler, 1941b; Achari et al., 1971; Sharma et al., 1984) con niveles de TBH en las semanas de gestación 28-40 de entre 63 y 87 ng/ml

**Tabla I.** Actividad DAO en plasma en embarazos normales

n	rango DAO	Unidad	Semana de gestación	Complicaciones	Resultados fetales	Bibliografía
70	0,1-0,9	nm/ml/min	4-40	no	n.s.	Dubois et al. (1977)
83	0,5-4,9	µg/h	14-40	no	n.s.	Bradshaw y Jessop (1955) <sup>a</sup>
110	5-500	mµM/ml	8-40	no	Recién nacidos a término	Resnik y Levine (1969)
15	1-460	U/ml	4-40	no	n.s.	Southren et al. (1964)
6	120-2300		8-40	no	n.s.	Southren et al. (1966a)
34	0-2200		8-40	no	A término completo	Southren et al. (1966b)
89	12-1940		8-40	no	n.s.	Jones y Kelly (1976)
66	7-1800		0-39	no	n.s.	Carrington et al. (1972)
66	0,9-2,5	10 <sup>-3</sup> DAO (U/ml) <sup>a</sup>	8	n.s.	Nacidos vivos	Gahl et al. (1982a, b.) <sup>a</sup>
261	2,8-7,6		12			
261 <sup>b</sup>	0-29		8-34	no	8 gemelos, 11 recién nacidos con defectos menores	

Los valores fueron es u mayoría extraídos de los datos y pueden por tanto derivar de valores medidos que normalmente no aparecen en los manuscritos. <sup>a</sup>Se mide la actividad DAO en suero mientras otros estudios usan la actividad DAO en plasma; <sup>b</sup> el número de sujetos varía entre n = 20 y n = 261 en distintos periodos de edad gestacional. n, número de pacientes; n.s., no especificado

(Achari et al., 1971; Sharma et al., 1984) en comparación con los 49-55 ng/ml (Sharma et al., 1984) para la misma edad gestacional en embarazos normales (Brew and Sullivan, 2006). En la mayoría de los estudios, pero no en todos (Brew et al., 2007), se ha mostrado un incremento en el número de mastocitos (Szukiewicz et al., 1999a) y elevadas concentraciones de histamina en la preeclampsia en comparación con la placenta normal (Brew et al., 2007). Los niveles de histamina en plasma precursores de la histidina son similares tanto en embarazos normales como con preeclampsia (Page et al., 1955; Glew et al., 2004; Brew y Sullivan, 2006). En cambio, la producción de histamina mediante HDC es mayor en placentas preeclámpicas que en tejidos controlados (Brew et al., 2007). Se ha observado una relación directa entre los niveles de TBH maternos y la hipotensión materna (Achari et al., 1971), que están inversamente correlacionados con los niveles de DAO en suero (Achari et al., 1971; Brew y Sullivan, 2006). Por tanto, mayores niveles maternos de TBH en mujeres con preeclampsia pueden derivar tanto de una elevada actividad de HDC placentar o de un deterioro de la actividad DAO en estas pacientes (Brew et al., 2007).

Además, las células trofoblásticas en la preeclampsia muestran una respuesta alterada a la histamina (Szewczyk et al., 2008). Una invasión deteriorada de trofoblastos reflejada por una expresión reducida de la molécula de adhesión  $\alpha v$ - $\beta 3$  integrina parece ser una mayor razón para la patogénesis de la preeclampsia (Szewczyk et al., 2008). La simulación in vitro con histamina ha demostrado mejorar expresión fisiológica  $\alpha n$ - $\beta 3$  integrina en el cultivo de células trofoblásticas procedentes de una placenta normal por vía HIR (Szewczyk et al., 2006), pero no de placentas preeclámpicas (Szewczyk et al., 2008). (Figura 2).

Además, se ha observado que los extractos placentarios de mujeres con preeclampsia agravan la vasoconstricción inducida por histamina en la arteria carótida porcina en comparación con

los extractos de mujeres normotensas (Thomson et al., 2000).

La semejanza de algunos síntomas de la preeclampsia como hipertensión, proteinuria, edema, náuseas y dolores de cabeza con aquellos de la hiperhistaminemia pueden insinuar que la causa esté en los altos niveles de histamina, probablemente debidos a su capacidad vasomoduladora (Brew et al., 2007).

También se ha mostrado un aumento en los niveles de histamina en sangre, plasma y orina y una actividad DAO reducida en la hiperémesis gravídica (Kapeller-Adler, 1944; Uuspaa y Jarvinen, 1955; Brew y Sullivan, 2006).

En cambio, se ha observado un número reducido de mastocitos y concentración de histamina en embarazos con placentas de crecimiento intrauterino retardado en comparación con placentas obtenidas de controles pretérmino similares gestacionalmente (Szukiewicz et al., 1999b). La isquemia debida a la insuficiencia placentaria se ha descrito como el principal factor patológico asociado al retardo de crecimiento intrauterino (Szukiewicz et al., 1999b). Se ha especulado que el descenso en el número de mastocitos en los embarazos con crecimiento intrauterino retardado puede llevar a un deterioro de la respuesta adaptativa de la hipoxia debido a una deficiencia de los factores angiogénicos derivados de los mastocitos (Szukiewicz et al., 1999b).

*Descenso vertiginoso o persistente de la actividad DAO en plasma materno en complicaciones heterogéneas del embarazo como toxemia, diabetes, amenaza de aborto, aborto retenido o habitual.*

Se ha propuesto que la actividad DAO sea un valioso indicador de integridad feto-placentaria (Southren et al., 1966b; Weingold y Southren, 1968; Southren y Weingold, 1970). Como consecuencia, las curvas de descenso vertiginoso de DAO parecen indicar sufrimiento fetal o muerte intrauterina (Southren and Weingold, 1970).

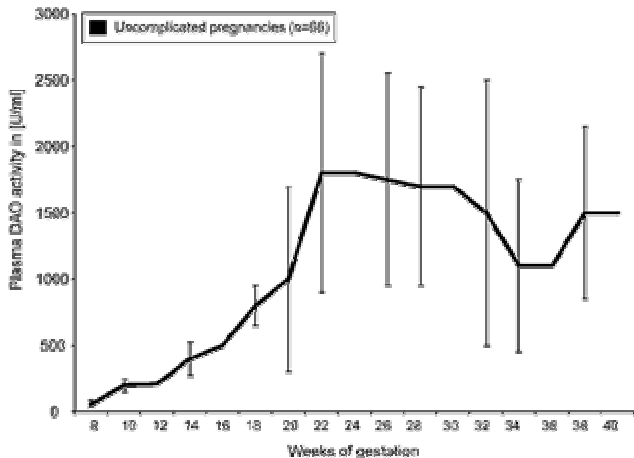
Se ha mostrado que los títulos consecutivos de la enzima en

**Tabla II.** Actividad DAO en plasma en embarazos complicados

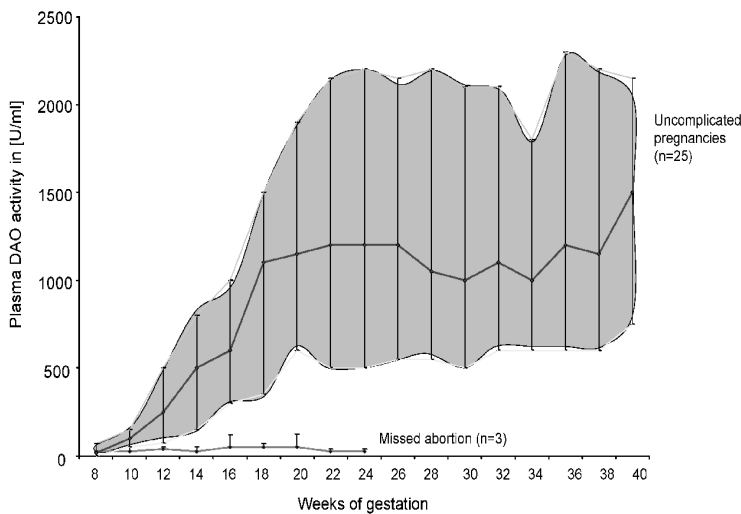
n	Rango de la actividad DAO en plasma	Unidad	semana gestacional	Complicaciones del embarazo	Resultados fetales	Bibliografía
25	40–1300	U/ml	0–37	19 normales, 6 anovulatorios con HCG	24 de término, 1 aborto	Beaven et al. (1975)
9	10–2400		4–42	Edad ,15 años (n = 9), toxemia (n = 2)	1 aborto tardío, 1 prematuro	Southren y
23	75–1300		10–40	Edad 15–19 Toxemia (n = 13), delicados antecedentes obstétricos	1 aborto, 3 mortinatos, 9 recién nacidos prematuros, 1 congénito con anomalía	Weingold (1970)
79	0–2100		6–42	(n = 5), diabetes (n = 4), hemorragia pre-parto (n = 3), anemia (n = 2), pielonefritis (n = 6), Obesidad o anorexia (n = 21)		
23	400–1400		14–41	Edad 15–19, sin complicaciones		
44	200–1050	U/ml	12–42	Edad de las pacientes 40 años Toxemia (n = 7), aumento excesivo de peso (n = 5), anemia (n = 2), delicados antecedentes obstétricos (n = 1)	1 aborto, 3 prematuros, 1 con anomalía, 1 neonato muerto	
30	350–1650		11–40	Infrapeso 44,9kg (n = 44), delicados antecedentes obstétricos (n = 5), toxemia (n = 6), exceso de peso (n = 3), anemia (n = 3)	1 aborto, 1 embarazo etópico, 1 anomalía congénita, 3 neonatos muertos, 9 nacimientos prematuros	
208	10–2200		8–42	Obesidad ( 90,7kg) (n = 30); Toxemia (n = 18), aumento excesivo de peso (n = 10), diabetes (n = 7), delicados antecedentes obstétricos (n = 3), anemia (n = 1)	3 prematuros, 2 neonatos muertos, 1 aborto, 4 peso $\geq$ 4,5kg	
6	50–3174		10–32	Embarazos normales y complicados 17% toxemia, 6,2% diabetes	25 prematuros, 9 muertes perinatales	
3	10–400		8–20	Amenaza de aborto	n.s., embarazos continuados .20 semana	Southren et al. (1966A, b)
3	25–120		8–24	Amenaza de aborto, tratamiento con agentes progestacionales	Terminación sin éxito del embarazo	
5	10–800		8–40	Aborto retenido	Aborto .semana 16	
4	100–1950		12–34	Antecedentes de aborto habitual	Recién nacidos vivos	
3	100–900	U/ml	16–36	Deficiente síndrome de os	4 prematuros, 1 neonato muerto vivo, de término	
5	80–1700		12–36	Deficiente síndrome de os	prematuro, 1 muerte pre-parto, 1 neonato muerto,	
5	0–1800		8–38	Delicados antecedentes obstétricos	de término	
68	20–2085		10–40	Diabetes mellitus	4 mortinatos	Southren et al. (1968)
44	0–0,5	$10^{-3}$	8	n.s.	Muertes tempranas, semana 21	Gahl et al. (1982a, b) <sup>b</sup>
29	0,5–2,9	DAO (U/ml) <sup>a</sup>	12	n.s.		
29	0,8–4,8		12	n.s.	Muertes tardías.semana 21	
23	"normal"	IU/l	.8	Hemorragia pre-parto a las $\leq$ 20 semanas de gestación	47,83% (n = 11) continuados embarazos, 52,17% (n = 12) abortos	Legge y Duff (1981)
31	"por debajo de lo normal"				19,35% (n = 6) embarazos continuados, 80,65% (n = 25) abortos	
4	Normal (>8)		8		3 abortos	
8	Bajo ( $\leq$ 8)				4 abortos, 4 embarazos continuados	
120	10–510	nM/0,6 ml	8–40	no	n.s.	Torok et al. (1970) <sup>b</sup>
110	5–500	m $\mu$ M/ml	8–40	No	Recién nacidos a término	Resnik y
6	60–300		12–34	No	Prematuros, >2500 g	Levine(1969)
25	20–450		18–40	"alto riesgo" i.e. toxemia, diabetes, anemia, eritroblastosis, inmadurez	Recién nacidos a término	
5	0–225		24–39	"alto riesgo": toxemico, anémico, alcohólico	prematuros	

Los valores fueron en su mayoría extraídos de los datos y pueden por tanto desviarse de los valores medidos que normalmente no aparecen en los numéricamente en los manuscritos. <sup>a</sup>Se definieron delicados antecedentes obstétricos por los autores como antecedentes de abortos recurrentes, partos prematuros y mortinatos junto con embarazos con éxito poco frecuentes (Southren et al., 1966a, b); <sup>b</sup>se mide la actividad DAO en suero mientras que otros estudios usan la actividad DAO en plasma n, número de pacientes; n.s., no especificado

plasma en un rango normal indican el mantenimiento del embarazo dentro del tercer trimestre en la mayoría de las pacientes. (Southren et al., 1966b). Se han mostrado de forma persistente curvas de DAO en plasma bajas o en descenso en diferentes complicaciones del embarazo como toxemia, diabetes, anemia, amenaza de aborto o aborto retenido (Fig. 3) en comparación con embarazos normales (Southren et al., 1966b; Weingold y Southren, 1968; Legge y Duff, 1981), en particular durante el último trimestre (Southren et al., 1966b; Southren y Weingold, 1970; Legge and Duff, 1981).



**Figura 2:** Actividad DAO en plasma de 66 mujeres con embarazos no complicados. Se muestran las medias y desviaciones típicas. Los datos se han tomado y la imagen ha sido adaptada de Carrington et al).



**Figura 3:** Rango de la actividad DAO en plasma durante la gestación. Rango normal DAO (líneas negras, zona gris) (n = 34) y rango DAO en mujeres con abortos retenidos (líneas grises) como un ejemplo de embarazos de alto riesgo. Los datos se han tomado y la imagen ha sido adaptada de (Southren et al., 1966b).

En pacientes con amenaza de aborto (Legge y Duff, 1981) o aborto retenido (Weingold y Southren, 1968), los niveles de DAO dentro del rango normal estaban asociados a embarazos continuados, mientras los niveles por debajo del rango normal estaban asociados a un posterior aborto (Legge y Duff, 1981). Un único periodo de hemorragia preparto acompañado de un

rápido aumento lineal de los títulos de DAO en plasma en las primeras 20 semanas de gestación se ha asociado a un pronóstico favorable (Southren et al., 1966b; Weingold y Southren, 1968). En cambio, los casos de hemorragia recurrente se han asociado con una curva de DAO en plasma plana o en descenso y con un mal pronóstico (Southren et al., 1966b; Weingold y Southren, 1968). Únicamente hay disponibles datos muy limitados sobre la actividad DAO en pacientes con abortos habituales (3 consecutivos). Un estudio presentó 5 pacientes con antecedentes de aborto habitual que destacaban por su incremento de los niveles DAO, aunque el crecimiento era lento y en un nivel por debajo del normal, lo que fue asociado con recién nacidos vivos a pesar de sus antecedentes (Southren et al., 1966b; Weingold y Southren, 1968).

Las madres mayores (40 años) han mostrado un porcentaje más alto de los valores DAO anómalos que las madres jóvenes (19 años) (Southren y Weingold, 1970). En cambio, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes obesos sin ningún otro problema de salud y pacientes con peso normal, mientras que en los casos de infrapeso materno (44,9kg), se detectó un incidencia más alta de prematuridad asociada con una baja curva de DAO en plasma materno (Southren y Weingold, 1970).

Aunque se haya asociado un actividad persistentemente baja o en descenso de la actividad DAO en plasma relacionada con una pérdida fetal significativa (Southren et al., 1966b, 1968; Weingold y Southren, 1968; Beaven et al., 1975; Gahl et al., 1982a, b), algunos de estos embarazo han continuado, y algunos han llegado con éxito a ser partos de término (Southren et al., 1966b). Los diferentes estudios muestran datos comparables en términos del curso de la actividad DAO durante embarazos normales, pero no todos los estudios pudieron confirmar la existencia de un descenso precipitado o una baja y persistente actividad DAO en los embarazos de alto riesgo (Resnik y Levine, 1969; Carrington et al., 1972). Desafortunadamente, la realización de pruebas para detectar aberraciones cromosómicas como una razón frecuente de aborto espontáneo no se ha indicado en los estudios. El riesgo relativo de muerte fetal asociada a una baja actividad DAO ha mostrado un aumento de 3,7 hasta 8 semanas de gestación a 16,6 hasta 12 semanas de gestación (Gahl et al., 1982a, b). Se ha discutido que una reducción del crecimiento de la placenta causada por la muerte del feto con una baja producción DAO posterior, podría ser la razón para el descenso de la actividad DAO (Gahl et al., 1982a, b). Sin embargo, los resultados de los estudios muestran controversia en cuanto a este parámetro (Southren et al., 1966b; Southren y Weingold, 1970). De cualquier modo, el efecto contráctil de grandes cantidades de histamina degradada de forma insuficiente en la musculatura uterina puede contribuir a una mayor tasa de aborto en pacientes con una baja actividad DAO.

La histamina compete con otros sustratos DAO, espermidina y putrescina para la enzima (Holinka y Gurple, 1984). Sin embargo, un descenso de la actividad DAO en embarazos complicados parece afectar solo la degradación de la histamina y no de otras poliaminas (Kapeller-Adler, 1944; Kapeller-Adler, 1965a, b; Brew y Sullivan, 2001), ya que no se ha encontrado ninguna diferencia significativa para la concentración de otras poliaminas de placentas normales de



término en comparación con placentas de crecimiento retardado y embarazos con preeclampsia (Kumazawa et al., 1991; Sooranna y Das, 1995; Brew y Sullivan, 2001). Por tanto, la actividad DAO parece actuar como un indicador del medio ambiente fetal (Lin et al., 1978) y se han propuesto una serie de mediciones para la detección temprana de embarazos de alto riesgo y enfermedades trofoblásticas (Southren et al., 1966b; Weingold, 1968; Weingold and Southren, 1968; Beaven et al., 1975; Lin et al., 1978). Debido a la baja actividad DAO en la fase temprana del embarazo y a la presencia de DAO en el plasma de mujeres no embarazadas, se ha recomendado la medición de DAO como un marcador de pronóstico de valor solo a partir de la semana 8 de gestación (Legge y Duff, 1981).

## Discusión

Una alta expresión en la placenta de la enzima HDC productora de histamina, receptores de histamina en la interfase materno-fetal y la existencia de un EHRF apuntan a un papel fisiológico de la histamina durante la implantación. Más adelante en el embarazo, la histamina funciona como una paracrina oxitócica directamente en el miometrio gestacional dando lugar a un aumento de la contracción, indirectamente por una mayor producción del PGF2 uterotónico por la decidua. Lo que podría por tanto, contribuir tanto a los partos pretérmino como de término.

Sin una acción protectora de un incremento de la actividad DAO, un exceso de histamina ejerce efectos patológicos en el curso del embarazo. La presencia de los HR en la interfase materno-fetal también apoya la visión de que una exposición prolongada de los tejidos en interfase materno-fetal a altos niveles de histamina puede tener un papel fundamental en las patologías de la preeclampsia (Szewczyk et al., 2005), en abortos espontáneos y otros embarazos relacionados con enfermedades en las que se han demostrado altos niveles de histamina (Southren et al., 1966b; Beaven et al., 1975; Dubois et al., 1977; Brew y Sullivan, 2001). Sin embargo, las técnicas empleadas para determinar los niveles de histamina en los estudios más antiguos, se consideran poco exhaustivos por los estándares modernos (Brew y Sullivan, 2006). Además, la inestabilidad y las amplias variaciones inter e intra-individuales de la histamina (Brew y Sullivan, 2006) complican las comparaciones fiables de los valores entre los embarazos normales y los complicados.

Se supone que la DAO en la interfase materno-fetal sirve como una barrera metabólica para prevenir la entrada excesiva de histamina bioactiva dentro de la circulación materna o fetal así como también impide la exposición prolongada a células deciduales (Brew y Sullivan, 2001). Se han mostrado curvas de DAO en descenso o persistentemente bajas en distintas complicaciones del embarazo como toxemia, diabetes, anemia, amenaza de aborto y aborto retenido en comparación con embarazos normales (Southren et al., 1966b; Weingold y Southren, 1968; Legge y Duff, 1981), especialmente durante el último trimestre (Southren et al., 1966b; Southren y Weingold, 1970; Legge y Duff, 1981). Las anomalías esqueléticas y fetales orgánicas (Nava y Fraile, 1988) como el aborto espontáneo (Roberts, 1954) tras la inhibición de DAO con aminoguanidina observadas en ratas embarazadas (Nava y

Fraile, 1988) ponen de manifiesto el impacto de una degradación insuficiente de la histamina durante el embarazo.

Sin embargo, se han detectado grandes variaciones intra e inter-individuales tanto en embarazos normales como patológicos, que cuestionan la identificación de desviaciones fiables procedentes de niveles normales en el embarazo (Southren et al., 1964; Resnik y Levine, 1969). Además, los datos de los estudios colectivos heterogéneos y una serie de mediciones estandarizadas de DAO son limitados y muestran variaciones intra-individuales durante el embarazo lo que no tiene necesariamente importancia diagnóstica (Southren et al., 1966a; Resnik y Levine, 1969; Southren y Weingold, 1970). Junto con el elevado coste financiero del estudio de DAO, estas pueden ser las razones por las que la medición de la actividad DAO no se ha aceptado aún en la práctica clínica diaria. Es necesario que se realicen algunos estudios con procedimientos estandarizados y estudios colectivos heterogéneos y muy bien definidos que permitan realizar una declaración definitiva en lo que respecta al valor del pronóstico de la actividad DAO para el curso de los embarazos. De cualquier modo, y especialmente junto con otras pruebas, la detección de un elevado riesgo relativo de muerte fetal puede, con ayuda de la medición DAO, dar lugar a ciertas precauciones obstétricas en los últimos meses de embarazo (Gahl et al., 1982a, b).

Aún no se ha investigado si las pacientes con embarazos complicados reflejados en valores bajos de DAO también sufren síntomas similares a los de TIH durante este periodo o antes del embarazo y si ya muestran una actividad DAO baja anómala en estado no gestal, que pueda servir como una herramienta de diagnóstico para identificar a las mujeres con riesgo de embarazos complicados por una degradación insuficiente de histamina. Además, un complemento de DAO podría ser una opción terapéutica para pacientes con embarazo de alto riesgo o para mujeres con defectos en la actividad DAO predeterminados genéticamente y que están por identificar en el futuro.

## Financiación

Este trabajo contó con el apoyo financiero de Deutsche Forschungs-gemeinschaft (DFG NO454/1-4 y DFG NO454/2-3) y una subvención BONFOR de la Universidad de Bonn. N.N. con el apoyo de una cátedra Heisenberg de DFG NO454/5-1. L.M. con el apoyo de una subvención Gerok/BONFOR de la Universidad de Bonn.

© El Autor 2008. Publicado por Oxford University Press en nombre de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología. Todos los derechos reservados.

Para solicitar permisos escriba a [journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org)

## Bibliografía

- Achari G, Achari K, Rao KK. Histaminase and histamine in normal and toxæmic pregnancy. *Jpn J Pharmacol* 1971;21:33–40.
- Ahlmark A. Studies on the histaminolytic power of plasma with special reference to pregnancy. *Acta Physiol Scand* 1944;9:1.
- Altura BM, Malaviya D, Reich CF, Orkin LR. Effects of vasoactive agents on isolated human umbilical arteries and veins. *Am J Physiol* 1972;222: 345–355.
- Aplin JD. Expression of integrin alpha 6 beta 4 in human trophoblast and its loss from extravillous cells. *Placenta* 1993;14:203–215.
- Backhaus B, Raithel M, Hahn EG. Nicht-immunologisch induzierte Histaminfreisetzung an vitalen menschlichen Darmschleimhautbiopsien durch Stimulation mit Polyaminen. *Allergo J* 2005;14:41.
- Beaven MA, Marshall JR, Baylin SB, Sjoerdsma A. Changes in plasma histaminase activity during normal early human pregnancy and pregnancy disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:605–609.
- Bell SC. Secretory endometrial and decidual proteins: studies and clinical significance of a maternally derived group of pregnancy-associated serum proteins. *Hum Reprod* 1986;1:129–143.
- Berhe A, Harkes A, Sibley CP. Effects of histamine on vascular resistance and protein permeability in the isolated dually perfused guinea-pig placenta. *J Dev Physiol* 1988;10:357–369.
- Bieganski T. Biochemical, physiological and pathophysiological aspects of intestinal diamine oxidase. *Acta Physiol Pol* 1983;34:139–154.
- Bieganski T, Kusche J, Lorenz W, Hesterberg R, Stahlknecht CD, Feussner KD. Distribution and properties of human intestinal diamine oxidase and its relevance for the histamine catabolism. *Biochim Biophys Acta* 1983;756:196–203.
- Bradshaw TE, Jessop WJ. Placental and blood histaminase in human pregnancy. *Biochem J* 1955;59:603–605.
- Brew OB, Sullivan MH. Localisation of mRNAs for diamine oxidase and histamine receptors H1 and H2, at the feto-maternal interface of human pregnancy. *Inflamm Res* 2001;50:449–452.
- Brew O, Sullivan MH. The links between maternal histamine levels and complications of human pregnancy. *J Reprod Immunol* 2006;72: 94–107.
- Brew O, Lakasing L, Sullivan M. Differential activity of histidine decarboxylase in normal and pre-eclamptic placentae. *Placenta* 2007;28:585–587.
- Brown DD, Tomchick R, Axelrod J. The distribution and properties of a histamine-methylating enzyme. *J Biol Chem* 1959;234:2948–2950.
- Caldwell EJ, Carlson SE, Palmer SM, Rhodes PG. Histamine and ascorbic acid: a survey of women in labor at term and significantly before term. *Int J Vitam Nutr Res* 1988;58:319–325.
- Carrington ER, Frishmuth GJ, Oesterling MJ, Adams FM, Cox SE. Gestational and postpartum plasma diamine oxidase values. *Obstet Gynecol* 1972;39:426–430.
- Casey ML, MacDonald PC. Decidual activation: the role of prostaglandins in labor. In: McNellis D, Challis J, MacDonald P, Nathanielsz P, Roberts J (ed). *The Onset of Labor: Cellular and Integrative Mechanisms*. Ithaca: Perinatology Press, 1988, 141–156.
- Clemetson CA, Cafaro V. Abruptio placentae. *Int J Gynaecol Obstet* 1981;19:453–460.
- Cocchiara R, Di TG, Azzolina A, Albeggiani G, Ciriminna R, Cefalu E, Cittadini E, Geraci D. Isolation of a histamine releasing factor from human embryo culture medium after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1987a;2:341–344.
- Cocchiara R, Di TG, Azzolina A, Albeggiani G, Geraci D. Isolation of a histamine-releasing factor from two-cell human embryo. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987b;84:321–323.
- Cocchiara R, Di TG, Azzolina A, Albeggiani G, Geraci D. Identification of a histamine-releasing factor secreted by human pre-implantation embryos grown in vitro. *J Reprod Immunol* 1988;13:41–52.
- Cocchiara R, Lampiasi N, Albeggiani G, Azzolina A, Bongiovanni A, Gianaroli L, Di BF, Geraci D. A factor secreted by human embryo stimulates cytokine release by uterine mast cell. *Mol Hum Reprod* 1996;2:781–791.
- Cocchiara R, Albeggiani G, Di TG, Azzolina A, Lampiasi N, Rizzo F, Diotallevi L, Gianaroli L, Geraci D. Oestradiol enhances in vitro the histamine release induced by embryonic histamine-releasing factor (EHRF) from uterine mast cells. *Hum Reprod* 1992;7:1036–1041.
- Cruz MA, Gonzalez C, Acevedo CG, Sepulveda WH, Rudolph MI. Effects of histamine and serotonin on the contractility of isolated pregnant and nonpregnant human myometrium. *Gynecol Obstet Invest* 1989;28:1–4.
- Dale HD, Laidlaw PD. The physiological action of  $\beta$ -iminazolyethylamine. *J Physiol (London)* 1910;41:318–344.
- De Meeus JB, Sima OB, Bascou V, Magnin G. [Biological diagnosis of premature rupture of membranes: respective values of diamine oxidase activity compared to vaginal fluid pH (Amnicator)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997;26:730–733.
- Dey SK. Role of histamine in implantation: inhibition of histidine decarboxylase induces delayed implantation in the rabbit. *Biol Reprod* 1981;24:867–869.
- Dubois AM, Santais MC, Foussard C, Dubois F, Ruff F, Taurelle R, Parrot JL. Blood histamine and plasma histaminase level during human pregnancy [proceedings]. *Agents Actions* 1977;7:112.
- Erdemoglu E, Mungan T. Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: comparison with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:622–626.
- Fukui H, Fujimoto K, Mizuguchi H, Sakamoto K, Horio Y, Takai S, Yamada K, Ito S. Molecular cloning of the human histamine H1 receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;201:894–901.
- Gahl WA, Kozina TJ, Fuhrmann DD, Vale AM. Diamine oxidase in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Obstet Gynecol* 1982a;60:297–304.
- Gahl WA, Raubertas RF, Vale AM, Golubjatnikov R. Maternal serum diamine oxidase in fetal death and low-birth-weight infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1982b;89:202–207.
- Gaucherand P, Guibaud S, Awada A, Rudigoz RC. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: fetal fibronectin, alpha-fetoprotein, diamino-oxylase. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:118–121.
- Glew RH, Melah G, El-Nafaty AI, Brandt Y, Morris D, VanderJagt DJ. Plasma and urinary free amino acid concentrations in preeclamptic women in northern Nigeria. *Clin Chim Acta* 2004;342:179–185.
- Gunther RE, Glick D. Determination of histaminase activity in histologic samples and its quantitative distribution in intact human placenta and uterus. *J Histochem Cytochem* 1967;15:431–435.
- Haimart M, Launay JM, Zurcher G, Cauet N, Dreux C, Da PM. Simultaneous determination of histamine and N alpha-methylhistamine in biological samples by an improved enzymatic single isotope assay. *Agents Actions* 1985;16:71–75.
- Holinka CF, Gurdip E. Diamine oxidase activity in human decidua and endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:359–363.
- Hoos PC, Hoffman LH. Effect of histamine receptor antagonists and indomethacin on implantation in the rabbit. *Biol Reprod* 1983;29:833–840.
- Igaz P, Hegyesi H. Histamine receptors: H1, H2, H3, H4 and the putative "Hic" (intracellular) receptor. Coding genes and gene products, "in silico" experimental data. In: Falus A(ed). *Histamine: Biology and Medical Aspects*. Budapest, Basel: Karger, Spring Med Publishing, 2004, 69–77.
- Jarisch R, Wantke F. Wine and headache. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;110:7–12.
- Jarisch R, Go'tz M, Missbichler A, Raithel M, Wantke F. *Histamin-Intoleranz. Histamin und Seekrankheit*, 2 edn. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG, 2004.
- Jones JB, Kelly M. A further investigation of the relationship between serum diamine oxidase (DAO) and gestational age. *Br J Obstet Gynaecol* 1976;83:720–722.
- Jutel M, Watanabe T, Klunker S, Akdis M, Thomet OA, Malolepszy J, Zak-Nejmark T, Koga R, Kobayashi T, Blaser K et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature* 2001;413:420–425.
- Kahlson G. New approaches to the physiology of histamine. *Perspect Biol Med* 1962;5:179–197.
- Kapeller-Adler R. Histidine metabolism in toxæmia of pregnancy. Isolation of histamine from the urine of patients with toxæmia of pregnancy. *Biochem J* 1941a;35:213–218.
- Kapeller-Adler R. Significance of isolation of histamine from the urine in toxæmia of pregnancy. *J Obstet Gynecol* 1941b;48:155–160.
- Kapeller-Adler R. Investigations on the activity of the histaminase in normal and toxæmic pregnancy. *Biochem J* 1944;38:270–274.
- Kapeller-Adler R. Histamine metabolism in pregnancy. *Lancet* 1949;2: 745–747.
- Kapeller-Adler R. Histamine metabolism in the human placenta and in the umbilical cord blood. *Biochem J* 1952;51:610–613.
- Kapeller-Adler R. Histamine catabolism in vitro and in vivo. *Fed Proc* 1965a;24:757–765.
- Kapeller-Adler R. Recent attempts at the purification and identification of human placental "histaminase". *Clin Chim Acta* 1965b;11:191–193.

- Kimura K, Adachi M, Kubo K, Ikemoto Y. The basal plasma histamine level and eosinophil count in allergic and non-allergic patients. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1999;90:457–463.
- Klockner J, Matzler SA, Huetz GN, Drasche A, Kolbitsch C, Schwelberger HG. Expression of histamine degrading enzymes in porcine tissues. *Inflamm Res* 2005;54(Suppl 1):S54–S57.
- Kufner MA, Ulrich P, Raithel M, Schwelberger HG. Determination of histamine degradation capacity in extremely small human colon samples. *Inflamm Res* 2001;50(Suppl 2):S96–S97.
- Kumazawa T, Suzuki O, Seno H, Mizutani S, Matsumoto T. Failure to verify high activities of polyamine oxidase in pregnancy serum. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1457–1458.
- Legge M, Duff GB. Plasma diamine oxidase levels in pregnancy complicated by threatened abortion. *J Clin Pathol* 1981;34:187–188.
- Lin CW, Chapman CM, DeLellis RA, Kirley S. Immunofluorescent staining of histaminase (diamine oxidase) in human placenta. *J Histochem Cytochem* 1978;26:1021–1025.
- Lindberg S, Lindell SE, Westling H. The metabolism of 14-C-labelled histamine injected into the umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1963;42(Suppl 1):35–47.
- Liu Z, Kilburn BA, Leach RE, Romero R, Paria BC, Armant DR. Histamine enhances cytotrophoblast invasion by inducing intracellular calcium transients through the histamine type-1 receptor. *Mol Reprod Dev* 2004;68:345–353.
- Lopez BA, Hansell DJ, Khong TY, Keeling JW, Turnbull AC. Prostaglandin E production by the fetal membranes in unexplained preterm labour and preterm labour associated with chorioamnionitis. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1133–1139.
- Lorenz W, Doenicke A, Meyer R, Reimann HJ, Kusche J, Barth H, Geesing H, Hutzl M, Weissenbacher B. An improved method for the determination of histamine release in man: its application in studies with propomid and thiopentone. *Eur J Pharmacol* 1972;19:180–190.
- Maguire MH, Howard RB, Hosokawa T. Autacoid receptors in the human fetal placental vasculature. *Contrib Gynecol Obstet* 1985;13:170–172.
- Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1185–1196.
- Massey WA, Guo CB, Dvorak AM, Hubbard WC, Bhagavan BS, Cohan VL, Warner JA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Human uterine mast cells. Isolation, purification, characterization, ultrastructure, and pharmacology. *J Immunol* 1991;147:1621–1627.
- Matsuyama K, Kawakami N, Ichikawa T, Nitta Y, Ishimura K, Horio S, Fukui H. Expression of histamine H(1) receptor in placenta. *Inflamm Res* 2004;53(Suppl 1):S85–S86.
- Missbichler A. Diagnostischer Nachweis der Aktivität von Diaminoxidase in Serum oder Plasma. In: Jarisch R (ed). *Histamin-Intoleranz. Histamin und Seekrankheit*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2004, 8–17.
- Nair X, Dyer DC. Responses of guinea pig umbilical vasculature to vasoactive drugs. *Eur J Pharmacol* 1974;27:294–304.
- Nava MP, Fraile A. Effects of diamine oxidase inhibition during pregnancy in the rat. *Rev Esp Fisiol* 1988;44:131–135.
- Noskova V, Botalico B, Olsson H, Ehinger A, Pilka R, Casslen B, Hansson SR. Histamine uptake by human endometrial cells expressing the organic cation transporter EMT and the vesicular monoamine transporter-2. *Mol Hum Reprod* 2006;12:483–489.
- Okuyama T, Kobayashi Y. Determination of diamine oxidase activity by liquid scintillation counting. *Arch Biochem Biophys* 1961;95:242–250.
- Page EW, Glendening MB, Dignam W, Harper HA. The reasons for decreased histidine excretion in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1955;70:766–773.
- Pap E. Connection between histamine and the sexual steroids. In: Falus A, Grosman N, Darvas Z (ed). *Histamine: Biology and Medical Aspects*. Budapest, Basel: SpringerMed Publishing, Karger AG, 2004, 317–328.
- Paria BC, Das N, Das SK, Zhao X, Dileepan KN, Dey SK. Histidine decarboxylase gene in the mouse uterus is regulated by progesterone and correlates with uterine differentiation for blastocyst implantation. *Endocrinology* 1998;139:3958–3966.
- Pollock I, Murdoch RD, Lessof MH. Plasma histamine and clinical tolerance to infused histamine in normal, atopic and urticarial subjects. *Agents Actions* 1991;32:359–365.
- Purcell WM, Hanahoe TH. A novel source of mast cells: the human placenta. *Agents Actions* 1991;33:8–12.
- Raithel M, Ulrich P, Hochberger J, Hahn EG. Measurement of gut diamine oxidase activity. Diamine oxidase as a new biologic marker of colorectal proliferation? *Ann N Y Acad Sci* 1998;859:262–266.
- Raithel M, Kufner M, Ulrich P, Hahn EG. The involvement of the histamine degradation pathway by diamine oxidase in manifest gastrointestinal allergies. *Inflamm Res* 1999;48(Suppl 1):S75–S76.
- Resnik R, Levine RJ. Plasma diamine oxidase activity in pregnancy: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:1061–1066.
- Roberts M. The effect of a histaminase-inhibitor (aminoguanidine) on pregnancy in the rat. *J Endocrinol* 1954;11:338–343.
- Rudolph MI, Bardisa L, Cruz MA, Reinicke K. Mast cells mediators evoke contractility and potentiate each other in mouse uterine horns. *Gen Pharmacol* 1992;23:833–836.
- Saksena SK, Lau IF, Chang MC. Relationship between oestrogen, prostaglandin F2alpha and histamine in delayed implantation in the mouse. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1976;81:801–807.
- Sattler J, Lorenz W. Intestinal diamine oxidases and enteral-induced histaminosis: studies on three prognostic variables in an epidemiological model. *J Neural Transm Suppl* 1990;32:291–314.
- Sattler J, Hesterberg R, Schmidt U, Crombach M, Lorenz W. Inhibition of intestinal diamine oxidase by detergents: a problem for drug formulations with water insoluble agents applied by the intravenous route? *Agents Actions* 1987;20:270–273.
- Sattler J, Hafner D, Klotter HJ, Lorenz W, Wagner PK. Food-induced histaminosis as an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). *Agents Actions* 1988;23:361–365.
- Schmidt WU, Sattler J, Hesterberg R, Roher HD, Zoedler T, Sitter H, Lorenz W. Human intestinal diamine oxidase (DAO) activity in Crohn's disease: a new marker for disease assessment? *Agents Actions* 1990;30:267–270.
- Schrey MP, Hare AL, Ison SL, Walters MP. Decidual histamine release and amplification of prostaglandin F2 alpha production by histamine in interleukin-1 beta-primed decidual cells: potential interactive role for inflammatory mediators in uterine function at term. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:648–653.
- Schwelberger HG. Diamine oxidase (DAO) enzyme and gene. In: Falus A (ed). *Histamine: Biology and Medical Aspects*. Budapest: Springer Med Publishing, 2004, 43–52.
- Schwelberger HG, Bodner E. Purification and characterization of diamine oxidase from porcine kidney and intestine. *Biochim Biophys Acta* 1997;1340:152–164.
- Schwelberger HG, Hittmair A, Kohlwein SD. Analysis of tissue and subcellular localization of mammalian diamine oxidase by confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Inflamm Res* 1998;47(Suppl 1):S60–S61.
- Sharma SC. Levels of total ascorbic acid, histamine and prostaglandins E2 and F2 alpha in the maternal antecubital and foetal umbilical vein blood immediately following the normal human delivery. *Int J Vitam Nutr Res* 1982;52:320–325.
- Sharma SC, Sabra A, Molloy A, Bonnar J. Comparison of blood levels of histamine and total ascorbic acid in pre-eclampsia with normal pregnancy. *Hum Nutr Clin Nutr* 1984;38:3–9.
- Sooranna SR, Das I. The inter-relationship between polyamines and the L-arginine nitric oxide pathway in the human placenta. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;212:229–234.
- Southern AL, Weingold AB. Plasma diamine oxidase in pregnancy complicated by age and weight factors. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:607–616.