



*Classificazione Decimale Dewey:*

**571.972 (23.) BIOLOGIA. ALLERGIE**

# APPUNTI DI ALLERGOLOGIA

SECONDA EDIZIONE

*a cura di*

**ELEONORA NUCERA**

*Presentazione di*

**GIAMPIERO PATRIARCA**

*contributi di*

**ARIANNA ARUANO, ALESSANDRO BUONOMO, VALENTINA CARUSI  
MICHELE CENTRONE, RAFFAELLA CHINI, TIZIANA DE PASQUALE  
ALESSIA DI RIENZO, RICCARDO INCHINGOLO, ELEONORA NUCERA  
ANNA GIULIA RICCI, ANGELA RIZZI, CATERINA SARNARI, MARINELLA VIOLA**

  
aracne



©

ISBN  
979-12-218-0960-2

SECONDA EDIZIONE  
**ROMA** 17 OTTOBRE 2023

## INDICE

- 7      Presentazione  
di GIAMPIERO PATRIARCA
- 9      I test di laboratorio in allergologia  
di MICHELE CENTRONE, ELEONORA NUCERA
- 19     Farmaci utilizzati in ambito allergologico  
di VALENTINA CARUSI, ELEONORA NUCERA
- 57     Anafilassi  
di MARINELLA VIOLA, ELEONORA NUCERA
- 87     La marcia atopica e la dermatite atopica  
di ALESSIA DI RIENZO, ELEONORA NUCERA
- 107    Malattie allergiche respiratorie  
di RICCARDO INCHINGOLO, ANGELA RIZZI, ELEONORA NUCERA
- 145    Reazioni avverse agli alimenti: allergia e intolleranza  
di ARIANNA ARUANO, ELEONORA NUCERA

- 175 Allergia sistemica al nichel solfato (SNAS)  
di ANGELA RIZZI, ELEONORA NUCERA
- 185 Allergia al lattice della gomma  
di ANNA GIULIA RICCI, CATERINA SARNARI, ELEONORA NUCERA
- 197 Dermatite da contatto  
di MARINELLA VIOLA, ELEONORA NUCERA
- 207 Sindrome orticaria–angiedema  
di TIZIANA DE PASQUALE, ELEONORA NUCERAA
- 233 La mastocitosi  
di ALESSANDRO BUONOMO, ELEONORA NUCERA
- 245 Allergia al veleno di imenotteri  
di ALESSANDRO BUONOMO, ELEONORA NUCERA
- 259 Le reazioni da ipersensibilità ai farmaci  
di ALESSANDRO BUONOMO, MICHELE CENTRONE, ELEONORA  
NUCERA
- 295 Ipereosinofilie e patologie correlate  
di RAFFAELLA CHINI, ELEONORA NUCERA

## PRESENTAZIONE

Le prime descrizioni di reazioni allergiche risalgono addirittura ai tempi d'Ippocrate, ed il termine allergia (dal greco: alterata reazione) è stato coniato ai primi del '900, ma l'allergologia è una disciplina relativamente giovane che ha acquisito sempre maggiore importanza ed autonomia solo negli ultimi decenni. Ha assunto caratteri di specificità propri, grazie al notevole progresso degli studi di biologia molecolare che hanno chiarito i meccanismi fisiopatologici delle risposte immuni e delle reazioni allergiche. Sono state infatti individuate cellule, citochine e nuovi allergeni fino a qualche anno fa sconosciuti.

La figura dell'allergologo deve pertanto essere quella di un clinico capace di diagnosticare e gestire dal punto di vista terapeutico le malattie allergiche, con una buona conoscenza delle ultime scoperte riguardanti la biologia cellulare e molecolare, coordinandosi con altre specialità strettamente legate all'Allergologia, quali la Medicina Interna, la Gastroenterologia, l'Otorinolaringoiatria, la Dermatologia, la Pneumologia, la Pediatria, la Medicina del Lavoro e l'Oftalmologia.

Questo testo è rivolto principalmente agli studenti del corso di laurea in Medicina e Chirurgia, ma può essere un'utile guida anche per gli specializzandi in Allergologia ed Immunologia Clinica e per il medico non specialista. Seppur scritto in modo sintetico, contiene una descrizione delle principali malattie allergiche con chiari riferimenti all'epidemiologia, alla fisiopatologia, alla clinica, alla diagnosi e al trattamento.

La notevole incidenza delle malattie allergiche nei paesi occidentali pone infatti il medico di medicina generale di fronte a nuovi problemi e a nuove richieste da parte dei pazienti ed il libro può essere un aiuto nel dare risposte e nel gestire i problemi.

“Appunti di allergologia” è la versione aggiornata del libro “lezioni di immuno-allergologia” scritto da me per gli studenti del corso di laurea in medicina e chirurgia nel 2009 (nel 2010 e nel 2013) e ringrazio la mia allieva Eleonora Nucera che, con l’aiuto dei suoi collaboratori, ha seguito con entusiasmo le mie impronte rendendo attuale un percorso didattico iniziato anni fa.

Prof. GIAMPIERO PATRIARCA

Già Direttore del Servizio di Allergologia del Policlinico  
“A. Gemelli” e della Scuola di Specializzazione in Allergologia e  
Immunologia Clinica dell’Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma



## I TEST DI LABORATORIO IN ALLERGOLOGIA

MICHELE CENTRONE, ELEONORA NUCERA

L'impiego di test in vitro, con varie metodiche introdotte negli ultimi decenni, ha comportato significativi progressi nella diagnosi delle malattie allergiche.

Tra i vantaggi di questi test vanno indicate una buona sensibilità, specificità, e riproducibilità e l'assoluta innocuità, mentre gli svantaggi si riassumono nel costo relativamente elevato. Va però sottolineato che negli ultimi anni tali esami vengono richiesti spesso inutilmente ed a volte non adeguatamente eseguiti o erroneamente interpretati

Allo stato attuale delle conoscenze, tra le varie indagini allergologiche in vitro, rivestono un ruolo importante per la diagnosi il dosaggio delle IgE specifiche ed il test di attivazione dei basofili.

### **IgE totali**

Nei soggetti non atopici, la concentrazione sierica delle IgE totali varia da poche Ku/l a 200 KU/l. Risultano generalmente elevate nelle sindromi allergiche IgE mediate, anche se il riscontro di valori "normali" di IgE totali non esclude la diagnosi di allergopatia. Inoltre i valori di IgE totali non mostrano differenze significative in rapporto al tipo di allergopatia, al tipo e al numero di allergeni responsabili, alla presenza o meno dell'allergene al momento dell'indagine.

Si riscontrano valori elevati di IgE totali anche in alcune condizioni patologiche non allergiche, o situazioni para-fisiologiche (es. fumatori). Pertanto, non è possibile formulare una diagnosi di “sindrome allergica” sulla base della sola determinazione delle IgE totali.

Principali condizioni con aumento delle IgE totali sieriche:

- Allergopatie
- Infezioni parassitarie
- Plasmocitoma-IgE
- Connettiviti
- Sindrome da deficienza immunologica acquisita (sindrome da iper-IgE, deficit da IgA, sindromi di Wiscott-Aldrich)

Il metodo originale di misurazione delle IgE totali prevedeva l'utilizzo di un anticorpo in grado di riconoscere e legare le IgE umane, un anticorpo anti-IgE, marcato con un isotopo radioattivo e veniva definito PRIST (acronimo del nome inglese *Paper RadioImmunoSorbent Test* – test di radio-immuno-assorbimento su carta).

Oggi con PRIST test si indica più genericamente un test in cui si dosano le IgE totali in quanto il metodo radioimmunologico originale è stato rimpiazzato con metodi immunoenzimatici (ELISA).

Le IgE totali sono oggi inoltre utilizzate come biomarker nei pazienti con asma grave allergica per iniziare terapia biologica con omalizumab (anticorpo monoclonale anti-IgE).

## **IgE specifiche**

Il dosaggio delle IgE specifiche rappresenta il passo successivo e complementare ai prick test. Misura la quantità di IgE dirette verso uno specifico allergene e serve per confermare i dati delle cutireazioni.

È da considerarsi invece il test di primo livello nei pazienti con spiccato dermografismo, nei pazienti con malattie cutanee estese (ad esempio la dermatite atopica) e nei pazienti che non possono interrompere la terapia antistaminica).

### Indicazioni al dosaggio delle IgE specifiche:

- Anamnesi suggestiva e cutireazioni negative
- Eczema grave generalizzato
- Spiccato dermatografismo
- Assunzione di antistaminici
- Scarsa compliance del paziente alle cutireazioni

Il dosaggio delle IgE specifiche è ad oggi disponibile per una molteplicità di allergeni tra cui alimenti, allergeni ambientali, lattice, veleno di insetti e per alcuni farmaci.

I livelli di IgE specifiche in origine sono stati misurati usando il test di radioallergoassorbimento (RAST); oggi le IgE vengono determinate su un campione di sangue con metodo immunologico (il più diffuso ed utilizzato è l'ImmunoCAP Phadia-Sweden).

La tecnica consiste nel porre il siero del paziente a contatto con un allergene coniugato con un legame di covalenza ad una fase solida. Le IgE specifiche verso un determinato allergene si legano al loro substrato. Dopo un lavaggio per asportare altre IgE sieriche non specifiche ed evitare la deposizione di complessi antigeni/anticorpo vengono aggiunti anticorpi anti-IgE marcati con fluorocromi. La lettura viene effettuata con metodica foto-colorimetrica.

Viene ad oggi impiegata inoltre una metodica immunoenzimatica (ELISA), in grado di misurare le IgE specifiche in un range tra 0.00 e 100 kIU/L e si considera generalmente positivo (Classe I) un valore < 0.35 kIU/L.

Questa tipologia di test è caratterizzata da un'elevata sensibilità e da un elevato valore predittivo negativo, ma una scarsa specificità ed un basso valore predittivo positivo. Quindi una loro negatività permette di escludere con buona sicurezza la possibilità di un'allergia IgE-mediata mentre una loro positività, se non confermata dalle cutireazioni e da ulteriori esami (test di attivazione dei basofili, test di scatenamento) non permette di fare diagnosi di certezza di allergia.

Nei casi in cui vi fosse un riscontro estremamente elevato di IgE totali potrebbero verificarsi dei falsi positivi nel valore di IgE allergene-specifiche; in tali casi il risultato va sempre confermato dalle cutireazioni e correlato alla storia clinica del paziente.

Negli ultimi anni si è reso possibile, oltre alla semplice determinazione delle singole IgE per l'estratto allergenico nativo, il dosaggio delle IgE rivolte verso singole componenti molecolari di un estratto allergenico. Questo permette di definire la Component Resolved Diagnosis (CRD), in altre parole di identificare il profilo di reattività di un soggetto sensibilizzato per le singole componenti allergeniche, aumentandone la specificità e permettendo di correlare i sintomi legati alle allergie respiratorie con eventuali allergie alimentari concomitanti.

Le molecole meglio caratterizzate in questi ultimi anni, anche sotto il profilo diagnostico, sono quelle di origine vegetale appartenenti alla famiglia delle "Pathogenesis-related proteins" (PR-10), proteine del sistema di difesa dei vegetali. Delle PR-10 fa parte il Bet v 1, allergene maggiore del polline della betulla, responsabile di reazioni allergiche sia respiratorie che alimentari, con sintomatologia però limitata al cavo orale (sindrome orale allergica – SOA). Un altro gruppo di allergeni molecolari ormai ben caratterizzato è quello della famiglia delle profiline di cui fa parte il Bet v 2 (profilina della betulla) la cui immun-allergenicità risulta anche essa responsabile di allergie sia respiratorie che alimentari. Le differenti immunoreattività possono indicare anche una migliore o peggiore risposta alla immunoterapia. Un'altra serie di molecole che collegano il mondo vegetale sia pollinico che di origine alimentare sono le "Lipid Transfer Protein" (LTP) la cui reattività allergenica sarebbe responsabile anche di sintomatologie gravi.

Il dosaggio delle IgE rivolte verso le singole componenti molecolari è importante anche per la diagnosi di allergia al veleno d'imenotteri. Infatti gli allergeni ricombinanti, essendo un prodotto dell'ingegneria genetica, sono delle proteine non glicosilate, a differenza degli allergeni nativi.

Tali allergeni permettono di escludere false cross-reattività tra i veleni dei diversi imenotteri, prive di valore clinico, dovute ad un legame aspecifico delle IgE per la presenza di catene glucidiche.

Attualmente sono disponibili gli allergeni ricombinanti di *Vespa* (Ves v 5, Ves v 2), *Polistes dominula* (Pol d 5) ed *Apis mellifera* (Api m 1, Api m 3, Api m 4, Api m 5, Api m 10).

Oltre a dosaggio delle IgE specifiche per i singoli allergeni nativi o ricombinanti sono in commercio ad oggi test multiplex che permettono

di indagare, con un unico prelievo, un'eventuale sensibilizzazione del paziente verso numerosi allergeni molecolari.

Tra tali metodiche ricordiamo:

- ISAC (Immuno Solid-phase Allergen Chip)
- Faber test (patient-Friendly Allergen Nano Bead Array)
- ALEX<sub>2</sub>(Allergy Explorer<sub>2</sub>)

*ISAC (Immunosolid-phase Allergen Chip)*: si tratta di un sistema semi-quantitativo per il dosaggio delle IgE specifiche, basato sulla tecnologia del microarray proteomico. Tale test, a volte complesso nella sua interpretazione, va sempre correlato alla clinica del paziente e valutato da uno specialista allergologo.

*Faber test (p-Friendly Allergen Nano Bead Array)*: simile alla metodica dell'ISAC, tale test, basato sulla tecnologia del microarray proteomico e la nanotecnologia, ne rappresenta la più recente evoluzione. Permette di dosare simultaneamente le IgE specifiche per 244 allergeni, di natura alimentare e non. Metodica piuttosto costosa, può intendersi come test di secondo/terzo livello, riservata allo specialista in grado di darne una corretta interpretazione.

*ALEX (Allergy Explorer 2)*: È il primo test allergologico in vitro multiplex a consentire la misurazione simultanea delle IgE totali (tIgE) e delle IgE specifiche (sIgE) rivolte verso 300 estratti allergenici. Utilizzando ampi pannelli sia di allergeni nativi che di allergeni molecolari, il test fornisce un quadro completo della sensibilizzazione di ogni paziente. Anche questo test però è da considerarsi di secondo/terzo livello, riservato allo specialista in grado di darne una corretta interpretazione.

## **IgG<sub>4</sub> specifiche**

Le IgG<sub>4</sub> rappresentano il meno comune dei sottotipi di immunoglobuline G; il dosaggio delle IgG<sub>4</sub> specifiche può essere utilizzato (seppur

non disponibile di routine nei laboratori) sia al momento della diagnosi di allergia che durante il trattamento iposensibilizzante specifico.

Il loro progressivo incremento è un segnale dell'efficacia della terapia, anche se un ruolo diretto delle IgG4 specifiche come anticorpi protettivi non è stato mai dimostrato con certezza.

Recenti studi hanno inoltre evidenziato un aumento di IgG4 specifiche nelle patologie eosinofile del tratto digestivo.

### **Marker solubili di immunoflogosi**

I mediatori liberati dalle cellule coinvolte nelle reazioni allergiche, dosati nel siero o in altri liquidi biologici, possono costituire utili marker solubili di immunoflogosi, consentendo anche di monitorare, attraverso dosaggi seriati, lo stato di attività di una sindrome allergica.

#### *Proteina cationica degli eosinofili*

La proteina cationica degli eosinofili (ECP) è uno dei principali mediatori rilasciati dagli eosinofili attivati. I livelli sierici variano normalmente da 2 a 20 mcg/l, mentre negli allergopatici, in particolare negli asmatici e nei pazienti con dermatite atopica, si riscontrano valori notevolmente più elevati. Inoltre la concentrazione sierica di ECP è spesso correlata alla gravità dell'asma, aumentando nelle fasi di attività della sindrome asmatica. Se il paziente asmatico viene sottoposto all'esame in seguito o durante l'assunzione di farmaci cortisonici, è evidente una diminuzione di ECP sierica. Ciò significa che il dosaggio della proteina non è utile solo per definire lo stato della patologia, ma anche per valutare l'efficacia della terapia. Il dosaggio della proteina cationica degli eosinofili (ECP) non rientra nei test allergologici di routine, ma può essere un test utile in alcune condizioni che possono associarsi ad un'allergia o sembrare tale. In particolare possono essere di aiuto nelle patologie nelle quali si ha un'importante attivazione dei granulociti eosinofili, come nelle sindromi ipereosinofile. Sebbene rappresenti un importante marker di infiammazione tuttavia non fornisce informazioni sulla presenza di un'allergia IgE mediata.

### *Triptasi*

La triptasi è un enzima concentrato nei granuli citoplasmatici dei mastociti. È un indice di infiammazione e anafilassi e gioca un ruolo fondamentale nelle reazioni allergiche venendo rilasciata dai mastociti, assieme ad altre sostanze (es. istamina, leucotrieni, prostaglandine ecc.) a seguito di una reazione anafilattica.

Il dosaggio della triptasi sierica viene effettuato facendo reagire il campione di siero del paziente con anticorpi anti-triptasi marcati con fluoresceina. Dopo opportuni trattamenti e lavaggi viene misurata la fluorescenza che è direttamente proporzionale alla quantità di triptasi contenuta nel campione.

Esistono 2 tipi di triptasi:

- $\alpha$ -triptasi, responsabile dei valori sierici basali (valori normali < 11,4  $\mu\text{g/ml}$ ), correlabile alla misura della massa mastocitaria (importante per la ricerca della mastocitosi),
- $\beta$ -triptasi (che viene liberata in ambito di reazione anafilattica).

Il metodo di laboratorio permette di dosare le due forme di triptasi. I livelli di triptasi sierica aumentano bruscamente nel corso di una reazione anafilattica ed il prelievo deve essere eseguito entro 1-2 ore dall'inizio del sintomo con ripetizione dello stesso dopo qualche giorno per verificare il ritorno alla normalità. Livelli elevati di triptasi basale sono un marcatore di rischio per reazioni anafilattiche gravi in pazienti affetti da alterazione dei mastociti. I livelli temporaneamente aumentati di triptasi rappresentano un marcatore clinico di reazioni anafilattiche gravi.

Il suo dosaggio è quindi indicato per valutare il rischio di reazioni anafilattiche gravi in soggetti con storia clinica di precedenti episodi anafilattici (soprattutto dopo puntura d'imenotteri o in caso di anafilassi perioperatoria) o come marker diagnostico della mastocitosi e di alcune patologie ematologiche.

## Test di attivazione dei basofili

Per test di attivazione dei basofili (BAT) si intende la determinazione diagnostica *in vitro* del marcatore di superficie CD63 dei basofili su sangue intero dopo specifica stimolazione antigenica, attraverso l'utilizzo della tecnica della citofluorimetria a flusso. Tale test può avere importanti implicazioni nella diagnosi delle malattie allergiche, in quanto tale tecnica è basata sulla valutazione citofluorimetrica di un cambiamento del fenotipo di membrana dei basofili dopo incubazione con l'allergene coinvolto nella reazione. A differenza del dosaggio delle IgE specifiche è un test funzionale che riproduce *in vitro* ciò che avviene *in vivo* a seguito dell'esposizione del sistema immunitario ad un dato allergene.

Per il test si utilizzano allergeni standardizzati. Gli allergeni mimano una reazione *in vivo* in quanto le IgE specifiche si legano a ponte sulla superficie cellulare dei basofili, attraverso il riconoscimento dell'allergene specifico, e attivano una cascata di segnale intracellulare che porta all'attivazione dei basofili. I risultati del test di attivazione dei basofili sono espressi come percentuale dei basofili CD63+ e vengono considerati positivi quando la differenza tra i basofili attivati con e senza allergene (controllo negativo) risulta maggiore o uguale al 5% (per l'allergia a farmaci e ad imenotteri) o al 15% (per l'allergia alimentare).

Il BAT ha dimostrato maggiore specificità e valore predittivo negativo degli skin prick test e della ricerca delle sIgE, senza perdere la sensibilità e il valore predittivo positivo.

È un test altamente specifico per la diagnosi di allergia alimentare ed in grado di differenziare con buona accuratezza tra sensibilizzazione ed allergia

Tuttavia, richiede un ambiente di laboratorio specializzato e può venire utilizzato nella pratica clinica in casi specifici per una maggiore definizione diagnostica. Attualmente sono pochi i Centri che lo eseguono per alcune limitazioni pratiche, quali la necessità di disporre di un citofluorimetro, la limitata disponibilità di allergeni commerciali.

È probabile, però, che nel prossimo futuro questo test possa trovare una più ampia diffusione e quindi possa diventare un reale ausilio nella pratica clinica.



## Riassumendo

- L'impiego di test in vitro, con varie metodiche introdotte negli ultimi decenni, ha comportato significativi progressi nella diagnosi delle malattie allergiche.
- Tra i vantaggi di questi test vanno indicate una buona sensibilità, specificità, riproducibilità e l'assoluta innocuità, mentre gli svantaggi si riassumono nel costo relativamente elevato
- Rivestono un ruolo importante per la diagnosi il dosaggio delle IgE specifiche che rappresenta il passo successivo e complementare ai prick test. Misura la quantità di IgE dirette verso uno specifico allergene.

Altri esami importanti per la diagnosi e la gestione delle malattie allergiche, sono:

- il dosaggio della proteina cationica degli eosinofili (ECP), utile non solo per definire lo stato della patologia, ma anche per valutare l'efficacia della terapia ed in alcune condizioni che possono associarsi ad un'allergia o sembrare tale.
- il dosaggio della triptasi, indicato per valutare il rischio di reazioni anafilattiche gravi in soggetti con storia clinica di precedenti episodi anafilattici (soprattutto dopo puntura d'imenotteri) o come marker diagnostico della mastocitosi e di alcune patologie ematologiche.
- il test di attivazione dei basofili, test funzionale che riproduce in vitro ciò che avviene in vivo a seguito dell'esposizione del sistema immunitario ad un dato allergene.

## Riferimenti bibliografici

EBO D.G., BRIDTS C.H., HAGENDORENS M.M., AERTS E., DE CLERCK L.S., STEVENS W.J., *Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology*. Cytometry B ClinCytom. 2008 Jul;74(4):201-10.

SANTOS A.F., ALPAN O., HOFFMANN H.J., *Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice*. Allergy. 2021

- Aug;76(8):2420-2432. doi: 10.1111/all.14747. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33475181.
- ALESSANDRI C., FERRARA R., BERNARDI M.L. *et al.*, *Diagnosing allergic sensitizations in the third millennium: why clinicians should know allergen molecule structures*. ClinTransl Allergy. 2017;7:21. Published 2017 Jul 17. doi:10.1186/s13601-017-0158-7
- WU A.C., REHMAN N., BUSSE P. TAILORED, *Management of Allergic Diseases by Age: One Size Does Not Fit All*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jun; 8(6):1881-1882. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.029. PMID: 32499035.
- CAIMMI D., MANCA E., CARBONI E., DEMOLY P., *How molecular allergology can shape the management of allergic airways diseases*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020 Apr;20(2):149-154. doi: 10.1097/ACI.0000000000000630. PMID: 31985547.
- QIN L., TANG L.F., CHENG L., WANG H.Y., *The clinical significance of allergen-specific IgG4 in allergic diseases*. Front Immunol. 2022 Oct 25;13:1032909. doi: 0.3389/fimmu.2022.1032909. PMID: 36389804.
- KOWAL K., DuBUSKE L., *Overview of in vitro allergy tests Feb 2023 Uptodate*.

## FARMACI UTILIZZATI IN AMBITO ALLERGLOGICO

VALENTINA CARUSI, ELEONORA NUCERA

### Antistaminici

L'istamina è un mediatore chimico contenuto principalmente nei mastociti tissutali (presenti a livello della cute e delle mucose gastrointestinali e respiratorie), nei basofili circolanti e nei neuroni dai quali viene liberato in seguito a stimoli eterogenei (sia immunologici che non-immunologici).

L'istamina svolge molteplici funzioni (aumento della permeabilità vascolare, vasodilatazione, contrazione della muscolatura liscia, aumento della secrezione gastrica...) che variano in base al tipo di recettore coinvolto ed alla sua localizzazione. I recettori dell'istamina, finora identificati, sono 4: H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> ed H<sub>4</sub>. Quelli che rivestono un ruolo importante nell'ambito allergologico, sono i recettori H<sub>1</sub>.

Con il termine "antistaminici" vengono di solito indicati gli antagonisti dei recettori H<sub>1</sub>, i quali presentano alcune similitudini strutturali con l'istamina, dal momento che contengono un gruppo etilenamminico. Gli antistaminici vengono classificati in due gruppi, quelli di *prima* e quelli di *seconda generazione*.

#### *Antistaminici di prima generazione*

Gli antistaminici di *prima generazione* presentano un antagonismo esclusivamente di tipo competitivo con il recettore H<sub>1</sub> e, potendo essere

spiazzati facilmente dal legame con il recettore stesso, sono dotati di una efficacia clinica di durata sensibilmente più breve rispetto a quelli di seconda generazione con la conseguente necessità di ricorrere a ripetute somministrazioni giornaliere. Possono essere somministrati per via orale, via iniettiva e per via topica cutanea. Dopo somministrazione per via orale sono ben assorbiti dal tratto gastroenterico, si legano in circolo alle proteine plasmatiche in percentuale variabile dal 70 al 97%, per poi essere metabolizzati dal fegato ed essere escreti in gran parte con le urine entro 24 h dall'assunzione.

### *Effetti collaterali*

L'uso clinico delle molecole di prima generazione è allo stato attuale notevolmente limitato dai numerosi effetti collaterali, quali sedazione, sonnolenza, riduzione del livello di attenzione e dei tempi di reazione a causa della loro elevata liposolubilità, che li rende in grado di attraversare la barriera emato-encefalica. Essi, inoltre, esercitano un'azione scarsamente selettiva sui recettori H<sub>1</sub>, potendo interagire anche con recettori non istaminici (soprattutto serotoninergici, colinergici ed alfa-adrenergici) con conseguenti secchezza delle fauci, nausea, vomito, diarrea, stipsi, pollachiuria, disuria, ritenzione urinaria, aumento dell'appetito e tachicardia.

Per quanto riguarda la sicurezza di questi farmaci sono stati emessi degli avvisi, l'ultimo nel 2015, dall'European Medicines Agency (EMA) sull'impiego di anti H<sub>1</sub> di prima generazione sotto i 2 anni di età, in particolare per l'idrossizina. Questo farmaco è associato a un rischio basso, ma definito, di prolungamento dell'intervallo QT e di torsione di punta, condizioni che possono portare ad anomalie del ritmo ed arresto cardiaco. Per questo motivo, è necessario limitarne l'uso alla dose minima efficace per il più breve tempo possibile ed è inoltre tassativo evitarne l'uso nei pazienti che presentano fattori di rischio per disturbi del ritmo cardiaco.

Alcuni antistaminici di prima generazione, come la clorfenamina, vengono ancora utilizzati, soprattutto in ambiente ospedaliero, in virtù della disponibilità di formulazioni per via parenterale che risultano essere indispensabili in alcune categorie di pazienti, come quelli in