

Emicrania e allergia: correlazioni e possibili prospettive terapeutiche

È stata evidenziata una correlazione epidemiologica tra emicrania e patologia allergica, sebbene le basi fisiopatologiche siano ancora in discussione. Il sistema istaminergico è coinvolto anche nella modulazione della sensibilità dolorifica e potrebbe aprire la strada nello sviluppo di nuove terapie di profilassi.

Mattia Gatto¹, Massimiliano Valeriani^{1,2}, Giovanni Di Nardo³, Jacopo Pagani³, Pasquale Parisi³, Alessandro Ferretti³

¹ UOSD Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Tor Vergata, Roma

² UOC di Neurologia dello Sviluppo, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico, Roma

³ UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Andrea, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Sapienza Università di Roma

ABSTRACT

Migraine and allergic disorders represent two of the most common diseases worldwide. Although there is an epidemiological correlation, it is difficult to clarify common pathophysiological mechanisms. The article tries to examine the data present in the literature, summarizing possible common pathophysiological pathways and evaluating the role of the histaminergic system. Finally, we will focus on the evidence currently available regarding the use of antihistamines in patients with migraine.

ABSTRACT

Emicrania e disturbi allergici rappresentano due tra le patologie più diffuse a livello mondiale. Sebbene vi sia una correlazione epidemiologica, risulta difficoltoso chiarirne i meccanismi fisiopatologici sottostanti. L'articolo prova ad esaminare i dati presenti in letteratura, riassumendo possibili comuni eziopatologie e

valutando il ruolo svolto dal sistema istaminergico. Saranno infine discusse le evidenze disponibili rispetto all'utilizzo degli antistaminici nella terapia profilattica cronica dei pazienti con emicrania.

EMICRANIA E ALLERGIA: DISTURBI IN COMORBIDITÀ O POTENZIAMENTO BIDIREZIONALE?

Negli ultimi decenni diversi studi condotti hanno valutato la correlazione epidemiologica tra disturbi allergici ed emicrania (1-29). L'obiettivo era verificare l'eventuale esistenza di una maggiore comorbidità dei disturbi allergici nei pazienti affetti da emicrania e viceversa, identificare possibili correlazioni tra disturbi allergici e la tipologia, la severità e la ricorrenza della cefalea (4,5,14,20,24,25,27) e correlazioni con gravità dell'attacco emicranico e sua ricorrenza. La Tabella 1 A-B riassume i principali risultati degli studi condotti su questo topic dal 2000 ad oggi. Oltre alla correlazione epidemiologica delle due condizioni, è possibile evincere che:

- L'emicrania, in particolare quella con aura (4), mostra un'associazione più elevata coi disturbi allergici rispetto ad alcuni tipi di cefalee primarie, come quella tensiva (4,6).
- La gravità dei disturbi atopici è direttamente proporzionale all'intensità sintomatologica ed alla frequenza degli attacchi di emicrania (14), con rischio più elevato tra i pazienti con maggior numero di sintomi respiratori (20). Inoltre, gravi sintomi cutanei allergici, come l'eczema, astenia e disturbi del sonno, aumentano la gravità delle cefalee (27).
- L'asma, la dermatite atopica, la congiuntivite allergica e la rinite in età pediatrica ed adolescenziale, si associano ad una aumentata incidenza di emicrania in queste fasce di età (8,10).

POSSIBILI IPOTESI EZIOPATOGENETICHE COMUNI

Molti autori hanno cercato di individuare un possibile nucleo fisiopatologico comune che potesse spiegare l'alta copresenza di queste condizioni nella popolazione generale. Le ipotesi maggiormente accreditate sono elencate di seguito.

1. Trigger ambientali: variazioni del ritmo circadiano, fattori meteorologici, aumento dello stress psicofisico possono essere alla base del "firing" allergico ed emicranico (30-33). Tra questi, le modifiche del pattern del sonno svolgerebbero un ruolo sia in termini di frequenza che di intensità degli attacchi emicranici, così come riportato da diversi studi presenti in letteratura (6,34-37).

2. Coinvolgimento di mediatori vasoattivi ed infiammatori: la cascata di aggregazione piastrinica ed il peptide intestinale vasoattivo (VIP) rappresentano possibili vie fisiopatologiche comuni ai due disturbi (38-41). Tuttavia, seppur venga riportata un'attivazione comune di queste molecole in pazienti emicranici o con disturbi allergici, i dati attualmente presenti non supportano una reale associazione con la patogenesi emicranica (42). Molecole che veicolano la risposta infiammatoria, tra cui interleuchine, lipocalina-2 e il fattore di necrosi tumorale TNF- α potrebbero svolgere un ruolo sia nell'attacco emicranico che nel perpetrarsi del dolore emicranico (43-47). Tra quelle maggior-

mente indagate, il recettore della capsaicina (TRPV1), espresso sulle membrane delle fibre afferenti sensoriali e sui nocicettori trigeminali, sembrerebbe svolgere un ruolo comune nella patogenesi sia della patologia emicranica che di disturbi allergici, quale quello dell'asma (36,37). Il TRPV1 infatti esercita un'azione vasodilatatrice che potrebbe potenziare la sintomatologia emicranica (48); d'altra parte, il suo rilascio a livello delle terminazioni nervose delle vie aeree aumenta nei pazienti asmatici, quando esposti a sostanze inalanti irritanti (49).

3. Sistema parasimpatico e trigeminale: l'iperattivazione/disregolazione del sistema parasimpatico potrebbe spiegare la coesistenza di disturbi atopici e patologia emicranica (50). L'aumento del tono colinergico è alla base sia del broncospasmo legato alla patologia asmatica (51), sia dell'attivazione diretta della via associata al "dolore trigeminale", legato all'attacco emicranico (52). Inoltre, il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), secreto dai nervi trigeminali, e il VIP, secreto dai nervi parasimpatici, sono coinvolti nella patofisiologia sia delle emicranie che delle rinosinusiti (50).

4. Sistema istaminergico, ruolo e possibili meccanismi d'azione: l'istamina, una diamina legata alla secrezione gastrica, ai mastociti e al sistema immunitario (53), agisce anche come neurotrasmettitore nel SNC (54), regolando il ritmo circadiano (55,56), modulando diverse funzioni cognitive ed agendo come indice di stress generale (54,55,57). Gli effetti dell'istamina neuronale sono mediati dai recettori accoppiati alle proteine G H1-H4 (53). I recettori H1 (H1r) e H2 (H2r) svolgono questo ruolo principalmente attraverso la modulazione della permeabilità vascolare (55,58). I recettori H3 (H3r) e H4 (H4r), insieme al sistema dei mastociti, vanno a modulare la nocicezione del dolore cefalgico (59-62). I neuroni istaminergici originano dal nucleo tuberomammillare (TMN) dell'ipotalamo posteriore (63) che proietta sul nucleo sopraottico (SCN) (64,65) dell'ipotalamo stesso. L'istamina rilasciata dal TMN aiuta a modulare il ritmo circadiano, il ciclo sonno-veglia, la secrezione ormonale ipofisaria, la termoregolazione, la spesa energetica e l'assunzione di cibo (53,57). La stretta correlazione tra regolazione

Studi di popolazione riguardanti le correlazioni epidemiologiche tra emicrania e disturbi allergici pubblicati dal 2000 a marzo 2023					Risultati	
Bibliografia	Tipo di studio	Età gruppo target	Gruppo casi esposti	Paese di studio	Oggetto di studio	
Correlazioni tra allergie/disturbi atopici (incluse rinite allergica e dermatite atopica), asma ed emicrania						
Sillanpää M et al., 2000 (1)	prospettivo	bambini (7) osservati per 15 anni	1.205	Finlandia	cefalea e comorbidità	allergia ed asma si associano a sviluppo di cefalea di ogni tipo (+)
Özge A et al., 2006 (2)	clinico trasversale prospettico	adulti (18-46)	186	Turchia	relazione tra disturbi atopici ed emicrania	il 41,4 % di pz affetti da emicrania ha riportato almeno un disturbo atopico (+)
Lateef TM et al., 2012 (3)	prospettivo di indagine	adolescenti (13-18)	6.843	Stati Uniti	correlazione tra condizioni fisiche ed emicrania e cefalee	asma ed allergie stagionali più frequenti nei pz emicranici vs pz con cefalee aspecifiche (+)
Özge A et al., 2014 (4)	prospettivo di indagine	bambini (4-18)	795	Turchia	disordini atopici nei pz micranici	disturbi atopici significativamente maggiori nei pz emicranici con aura vs senza aura e cefalee di tipo tensivo (+)
Turan MO et al., 2017 (5)	prospettivo	adulti (17-77)	288	Turchia	prevalenza emicrania in pz asmatici / relazione tra disturbi atopici, familiarità ed emicrania nei pz asmatici	maggiore prevalenza di emicrania nei pz asmatici (maggiore tasso di cefalea in pz con sintomatologia atopica) (+)
Eidlitz-Markus T et al., 2017 (6)	prospettivo di indagine	bambini (2-18)	401	Israele	confronto comorbidità emicrania vs cefalea tensiva	atopia, asma e anemia sideropenica come principali comorbidità nei pz emicranici (+)
Graif Y et al., 2018 (7)	retrospettivo	adolescenti	113.671	Israele	associazione diagnosi asma ed emicrania	maggiore tasso di emicrania tra gli adolescenti con asma vs senza asma (+)
Wei CC et al., 2018 (8)	retrospettivo	bambini (7-18)	80.670	Cina	interazione malattie allergiche antecedenti e rischio emicrania	bambini con storia di malattie allergiche hanno mostrato maggior rischio di emicrania rispetto al controllo (+)
Buse DC et al., 2020 (9)	prospettivo	adulti (età media 46)	11.603	Stati Uniti	caratterizzare impatto cefalea emicranica	allergie/ratiffreddore da fieno (51,7 %), asma (17,9 %), dermatite/eczema (6,6 %) nel campione dei pz emicranici; differenti tassi di allergie (statisticamente significativi) nei pz emicranici con frequenza elevata vs bassa (+)
Manjunath J et al., 2021 (10)	retrospettivo	bambini	4.898	Stati Uniti	associazione tra atopia, sonno, disturbi psichiatrici e cefalea	tra i bambini con dermatite atopica, quelli con disturbi del sonno hanno mostrato tassi di cefalea più elevati (+)
Han JH et al., 2023 (11)	retrospettivo	adulti (>20)	3.607.599	Corea	disturbi atopici come predittori rischio emicrania	nei pz con disturbi atopici, maggiore rischio di emicrania (proporzionalmente al rischio di sviluppare altri disturbi atopici) (+)
Correlazioni tra asma ed emicrania						
Davey G et al., 2002 (12)	retrospettivo/ caso-controllo	adulti	129.356	Regno Unito	correlazione emicrania-asma	il rischio di asma aumenta nei pz emicranici; riscontro inoltre, nei pz emicranici, di maggior rischio di sviluppo di febbre da fieno (+)
Ronchetti R et al., 2002 (13)	retrospettivo trasversale di indagine	bambini (6-14)	2.472	Italia	sintomi extrarrespiratori (es. cefalea) nell'asma	non significativa associazione tra cefalea ed asma (-)
Aamodt AH et al., 2007 (14)	prospettivo trasversale	adulti (>20)	51.383	Norvegia	relazione emicrania- cefalea non emicranica-asma	cefalea emicranica e non più probabili nei pz con asma (+)
Becker C et al., 2008 (15)	retrospettivo	adulti	103.376	Regno Unito	stimare rischio di asma in pazienti emicranici (diagnosi posta dal medico curante)	rischio di sviluppare asma non cambia nei pz emicranici (-)

Tabella 1 A - Nella colonna "risultati" si indica con "+" o "-" rispettivamente la presenza o meno di un'associazione tra le due condizioni

Studi di popolazione riguardanti le correlazioni epidemiologiche tra emicrania e disturbi allergici pubblicati dal 2000 a marzo 2023					Risultati
Bibliografia	Tipo di studio	Età gruppo target	Gruppo casi esposti	Paese di studio	Oggetto di studio
Correlazioni tra asma ed emicrania					
Lateef TM et al., 2009 (16)	retrospettivo	bambini (4-18)	10.198	Stati Uniti	comorbidità sviluppate nei bambini con cefalee ricorrenti
Fernandez-de-las-penas C et al., 2010 (17)	prospettico di indagine	adolescenti-adulti (>16)	29.478	Spagna	prevalenza e comorbidità nell'emicrania
Karlstad Ø et al., 2011 (18)	prospettico trasversale	bambini-adulti	37.060	Norvegia	occorrenza di malattie croniche in pazienti asmatici vs non asmatici
Czerwinski S et al., 2012 (19)	prospettico	adulti	3.731	Stati Uniti	associazione emicrania-asma e rischio disturbi ipertensivi in gravidanza in relazione ad emicrania materna in comorbidità con asma
Martin VT et al., 2016 (20)	prospettico	adulti (età media 50.4)	4.446	Stati Uniti	asma come fattore di rischio per sviluppo di emicrania cronica (in pz emicranici)
Peng YH et al., 2018 (21)	retrospettivo	adulti (20-60)	33.235	Cina	emicrania come fattore di rischio per sviluppo asma
Kim SY et al., 2019 (22)	retrospettivo	adulti	376.338	Corea	associazione asma-emicrania in relazione a fattori demografici
Correlazioni tra allergie/disturbi atopici ed emicrania					
Ku M et al., 2006 (23)	prospettico di indagine	bambini-adulti (5-81)	294	Stati Uniti	prevalenza emicrania in pz con rinite allergica
Arto V et al., 2006 (24)	prospettico di indagine	adulti (età media 40)	1.000	Finlandia	sviluppo comorbidità in famiglie con emicrania
Martin VT et al., 2011 (25)	prospettico	adulti (18-65)	536	Stati Uniti	frequenza emicrania e correlazione tra grado di sensibilizzazione allergica ed immunoterapia in pz con rinite allergica
Correlazioni tra dermatite atopica/eczema ed emicrania					
Saunes M et al., 2007 (26)	prospettico di indagine	adolescenti (13-19)	8.817	Norvegia	confronto distress riferito tra pazienti con disturbi atopici vs adolescenti sani vs pz con disturbi psichiatrici affetti da altre patologie croniche
Silverberg II., 2016 (27)	prospettico trasversale	bambini-adolescenti	401.002	Stati Uniti	associazione tra eczema e aumento frequenza cefalee
Shreberk-Hassidim R et al., 2017 (28)	prospettico	adolescenti	1.188.757	Israele	trend di prevalenza disturbi atopici associati a fattori demografici e altre comorbidità
Fan R et al., 2023 (29)	retrospettivo	adulti	214.876	Stati Uniti	associazione tra disturbi atopici ed emicrania

Tabella 1 B - Nella colonna "risultati" si indica con "+" o "-" rispettivamente la presenza o meno di un'associazione tra le due condizioni

dei ritmi circadiani ed emicrania (66) è stata confermata attraverso studi condotti su modelli di topi con emicrania (67). L'istamina ipotalamica sembrerebbe in grado di modulare la sensibilità dolorifica e l'intensità dell'attacco cefalalgico (68), come suggerito da altri studi condotti su animali, attraverso strette connessioni tra TNM e output trigeminale (69,70). L'istamina, inoltre, modula l'allodinia e la fotofobia associata alla patologia emicranica (69,70). Negli ultimi decenni la scoperta dell'espressione dei recettori H3r ed H4r a livello centrale ha ulteriormente avvalorato questa ipotesi (55). In particolare, studi hanno dimostrato che gli H3r agirebbero sia attraverso la modulazione di CGRP e sostanza P (SP) (70) che con l'inibizione specifica dell'edema neurogeno coinvolto nell'emicrania (71,72). Infine, si è osservato che polimorfismi associati a riduzione della funzione degli H3r si associano ad un maggior rischio di sviluppare patologie neurologiche, tra cui l'emicrania (73,74). Per quanto riguarda gli H4r, recentemente è stata segnalata un'espressione funzionale all'interno dei neuroni del SNC del ratto (63,75-77). La loro azione a livello centrale sembrerebbe anche in questo caso associata alla modulazione del dolore e dei processi infiammatori ed immunitari, come suggerito da diversi studi (75,76). In aggiunta, studi condotti sui nocicettori meningei di roditori hanno dimostrato che la liberazione dei granuli di istamina, mediata dalle mastocellule, si associa sia ad un extravaso di proteine plasmatiche legato all'infiammazione neurogenica (62,78), che ad un potenziamento della nocicezione emicranica, attraverso l'attivazione a valle del nucleo trigemino-spinale, provato dall'aumento dell'espressione di chinasi e fattori di trascrizione specifici (79).

ANTISTAMINICI: UN POSSIBILE NUOVO RUOLO NELLA TERAPIA DEL PAZIENTE EMICRANICO

Differenti studi hanno indagato l'efficacia delle varie terapie farmacologiche profilattiche nei pazienti affetti da emicrania (6,80-82), tuttavia, pochi hanno indagato qualitativamente il ruolo dei farmaci antistaminici in questa tipologia di pazienti (83). La Tabella 2 riassume i principali studi condotti in letteratura e li suddivide in base al tipo di target recettoriale indagato. Per quanto concerne gli H1r e H2r, attualmente i risultati si mostrano perlopiù contraddittori (84). Tra

gli antagonisti di H1r, quello che ha mostrato risultati più promettenti è la cinnarizina, con riduzione in frequenza del numero di attacchi emicranici, così come della necessità di ricorrere ad altri farmaci sintomatici (85). Inoltre, studi clinici randomizzati condotti in doppio cieco che mettevano a confronto cinnarizina e valproato, hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza e efficacia anche nella popolazione pediatrica (86,87). La cimetidina (antagonista dell'H2r) si è mostrata invece inefficace, sia nell'utilizzo singolo che in combinazione con la clorfeniramina (antagonista H1r), con assenza di beneficio clinico rispetto al placebo (84,88,89). Molecole in grado di modulare l'attività degli H3r e H4r hanno mostrato invece risultati più incoraggianti (59-61,75-77,90,91). In particolare, l'attivazione del meccanismo di feedback di controllo H3r relato, mostra efficacia simile o in alcuni casi superiore rispetto alla riduzione della sintomatologia cefalalgica di pazienti trattati con valproato (72), topiramato (92), tossina botulinica (93) e propranololo (94). Anche molecole in grado di modulare l'azione degli H4r hanno dimostrato efficacia in termini di riduzione della nocicezione (76), tuttavia queste molecole sono state studiate attualmente solo su modelli animali (76,95,96). Ulteriori approfondimenti sono necessari per chiarire il ruolo svolto da parte degli H4r nella fisiopatologia dell'emicrania, anche in considerazione di un miglioramento clinico, in termini di riduzione della nocicezione e dell'infiammazione, che è stato raggiunto sia con un meccanismo di agonismo parziale (76) che tramite un blocco selettivo di questi recettori (95,96).

CONCLUSIONI

Sebbene emicrania e disturbi allergici siano epidemiologicamente correlati da numerose evidenze e siano state ipotizzate vie eziopatogeniche comuni, la relazione causale tra queste due condizioni necessita di ulteriori approfondimenti per essere chiarita. In considerazione della loro sovrapposizione epidemiologica e della capacità di entrambe le condizioni di limitare la qualità della vita dei pazienti affetti, uno screening mirato potrebbe essere consigliato in casi selezionati, previa una raccolta anamnestica mirata. Inoltre, la terapia antistaminica potrebbe essere presa in considerazione in caso di inefficacia delle terapie di prima

Farmaci antistaminici utilizzati nella profilassi dell'emicrania

Bersaglio	Tipo molecola	Confronto	Risultati	Bibliografia
H1	Ciproeptadina (antagonista)	VS Metisergide	--	Curran & Lance, 1964 (97)
		VS Bellergal	+	Curran & Lance, 1964 (97)
		VS Placebo	++	Curran & Lance, 1964 (97)
	Ciproeptadina (antagonista)+ Propranololo	VS Ciproeptadina	+	Rao et al., 2000 (98)
		VS Propranololo	+	Rao et al., 2000 (98)
		VS Placebo	++	Rao et al., 2000 (98)
	Idrossizina (antagonista) + Nalbufina	VS Placebo	--	Tek & Mellon 1987 (99)
	Cinnarizina (antagonista)	VS sintomi di base	++	Rossi et al., 2003 (85)
		VS sintomi di base	++	Togha et al., 2006 (100)
		VS valproato	-	Bostani et al., 2013 (101)
		VS placebo	++	Ashrafi et al., 2014 (86)
VS valproato		+	Amanat et al., 2020 (87)	
VS placebo		++	Amanat et al., 2020 (87)	
Clemastina (antagonista)	Emicrania indotta da PACAP38 VS placebo	--	Vollesen et al., 2019 (102)	
H2	Cimetidina (antagonista)	VS placebo	--	Anthony et al., 1978 (88)
	Cimetidina (antagonista)+ clorfeniramina	VS placebo	--	Anthony et al., 1978 (88)
	Cimetidina (antagonista)	VS placebo	--	Nanda et al., 1980 (89)
	Cimetidina (antagonista) + Clorfeniramina	VS placebo	--	Nanda et al., 1980 (89)
H3	Nalfa metilistamina sottocutanea (agonista a basse dosi)	VS placebo	++	Guerrero et al., 2003 (90)
	Nalfa metilistamina sottocutanea (agonista a basse dosi)	VS placebo	++	Guerrero et al., 2006 (91)
	Nalfa metilistamina sottocutanea (agonista a basse dosi)	VS valproato	+ (stesso effetto)	Guerrero et al., 2007 (72)
	Nalfa metilistamina sottocutanea (agonista a basse dosi)	VS topiramato	+ (stesso effetto)	Guerrero et al., 2008 (92)
	Nalfa metilistamina sottocutanea (agonista a basse dosi)	VS tossina botulinica	+ (stesso effetto)	Guerrero et al., 2009 (93)
	Nalfa metilistamina sottocutanea (agonista a basse dosi)	VS propranololo	+ (stesso effetto)	Guerrero et al., 2014 (94)
H4	VUF 4830 (agonista)	Induzione di nocicezione (modelli animali)	++	Galeotti et al., 2013 (76)
	JNJ7777120 (antagonista)	Induzione di nocicezione (modelli animali)	++	Coruzzi et al., 2007 (96)
	JNJ7777120 (antagonista)	Induzione di nocicezione (modelli animali)	++	Hsieh et al., 2010 (95)
	VUF 6002 (antagonista)	Induzione di nocicezione (modelli animali)	++	Coruzzi et al., 2007 (96)

Tabella 2 - Nella colonna risultati, "+-" sta per efficacia comparabile, "--" per meno efficace, "- -" per decisamente meno efficace, "+" per maggiormente efficace e "++" per significativamente più efficace

linea nei pazienti emicranici con una comorbidità per disturbi allergici (103). In questo contesto, identificare nuovi target farmacologici capaci di modulare potenziali vie molecolari comuni potrebbe offrire nuove prospettive terapeutiche e migliorare la qualità di vita degli individui affetti.

Bibliografia

- Sillanpää M, Aro H. Headache in teenagers: comorbidity and prognosis. *Funct Neurol.* 2000;15 Suppl 3:116-121.
- Ozge A, Ozge C, Oztürk C, et al. The relationship between migraine and atopic disorders-

- the contribution of pulmonary function tests and immunological screening. *Cephalalgia*. 2006;26(2):172-179. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.01021.x
3. Lateef TM, Cui L, Nelson KB, Nakamura EF, Merikangas KR. Physical comorbidity of migraine and other headaches in US adolescents. *J Pediatr*. 2012;161(2):308-313.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2012.01.040
 4. Özge A, Öksüz N, Ayta S, et al. Atopic disorders are more common in childhood migraine and correlated headache phenotype. *Pediatr Int*. 2014;56(6):868-872. doi:10.1111/ped.12381
 5. Turan MO, Susuz ÇÇ, Turan PA. Presence of Headache and Migraine in Asthma Patients. *Turk Thorac J*. 2017;18(2):47-51. doi:10.5152/TurkThoracJ.2017.16008
 6. Eidlitz-Markus T, Zolden S, Haimi-Cohen Y, Zeharia A. Comparison of comorbidities of migraine and tension headache in a pediatric headache clinic. *Cephalalgia*. 2017;37(12):1135-1144. doi:10.1177/0333102416665870
 7. Graif Y, Shohat T, Machluf Y, Farkash R, Chaïter Y. Association between asthma and migraine: A cross-sectional study of over 110 000 adolescents. *Clin Respir J*. 2018;12(10):2491-2496. doi:10.1111/crj.12939
 8. Wei CC, Lin CL, Shen TC, Chen AC. Children with allergic diseases have an increased subsequent risk of migraine upon reaching school age. *J Investig Med*. 2018;66(7):1064-1068. doi:10.1136/jim-2018-000715
 9. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, Bostic RC, Lipton RB. Demographics, Headache Features, and Comorbidity Profiles in Relation to Headache Frequency in People With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. Published online October 14, 2020. doi:10.1111/head.13966
 10. Manjunath J, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and headaches throughout childhood and adolescence-A longitudinal birth cohort study. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(4):780-786. doi:10.1111/pde.14607
 11. Han JH, Lee HJ, Yook HJ, Han K, Lee JH, Park YM. Atopic Disorders and Their Risks of Migraine: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2023;15(1):55-66. doi:10.4168/aaair.2023.15.1.55
 12. Davey G, Sedgwick P, Maier W, Visick G, Strachan DP, Anderson HR. Association between migraine and asthma: matched case-control study. *Br J Gen Pract*. 2002;52(482):723-727.
 13. Ronchetti R, Villa MP, Matricardi PM, et al. Association of asthma with extra-respiratory symptoms in schoolchildren: two cross-sectional studies 6 years apart. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(2):113-118. doi:10.1034/j.1399-3038.2002.01036.x
 14. Aamodt AH, Stovner LJ, Langhammer A, Hagen K, Zwart JA. Is headache related to asthma, hay fever, and chronic bronchitis? The Head-HUNT Study. *Headache*. 2007;47(2):204-212. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00597.x
 15. Becker C, Brobert GP, Almqvist PM, Johansson S, Jick SS, Meier CR. The risk of newly diagnosed asthma in migraineurs with or without previous triptan prescriptions. *Headache*. 2008;48(4):606-610. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.01030.x
 16. Lateef TM, Merikangas KR, He J, et al. Headache in a national sample of American children: prevalence and comorbidity. *J Child Neurol*. 2009;24(5):536-543. doi:10.1177/0883073808327831
 17. Fernández-de-Las-Peñas C, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, et al. Population-based study of migraine in Spanish adults: relation to socio-demographic factors, lifestyle and comorbidity with other conditions. *J Headache Pain*. 2010;11(2):97-104. doi:10.1007/s10194-009-0176-5
 18. Karlstad Ø, Nafstad P, Tverdal A, Skurtveit S, Furu K. Comorbidities in an asthma population 8-29 years old: a study from the Norwegian Prescription Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(10):1045-1052. doi:10.1002/pds.2233
 19. Czerwinski S, Gollero J, Qiu C, Sorensen TK, Williams MA. Migraine-asthma comorbidity and risk of hypertensive disorders of pregnancy. *J Pregnancy*. 2012;2012:858097. doi:10.1155/2012/858097
 20. Martin VT, Fanning KM, Serrano D, Buse DC, Reed

- ML, Lipton RB. Asthma is a risk factor for new onset chronic migraine: Results from the American migraine prevalence and prevention study. *Headache*. 2016;56(1):118-131. doi:10.1111/head.12731
21. Peng YH, Chen KF, Liao WC, et al. Association of migraine with asthma risk: A retrospective population-based cohort study. *Clin Respir J*. 2018;12(3):1030-1037. doi:10.1111/crj.12623
22. Kim SY, Min C, Oh DJ, Lim JS, Choi HG. Bidirectional association between asthma and migraines in adults: Two longitudinal follow-up studies. *Sci Rep*. 2019;9(1):18343. doi:10.1038/s41598-019-54972-8
23. Ku M, Silverman B, Prifti N, Ying W, Persaud Y, Schneider A. Prevalence of migraine headaches in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(2):226-230. doi:10.1016/S1081-1206(10)60018-X
24. Arto V, Wessman M, Nissilä M, et al. Comorbidity in Finnish migraine families. *J Headache Pain*. 2006;7(5):324-330. doi:10.1007/s10194-006-0319-x
25. Martin VT, Taylor F, Gebhardt B, et al. Allergy and immunotherapy: are they related to migraine headache? *Headache*. 2011;51(1):8-20. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01792.x
26. Saunes M, Smidesang I, Holmen TL, Johnsen R. Atopic dermatitis in adolescent boys is associated with greater psychological morbidity compared with girls of the same age: the Young-HUNT study. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):283-288. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07688.x
27. Silverberg JL. Association between childhood eczema and headaches: An analysis of 19 US population-based studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):492-499.e5. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.020
28. Shreberk-Hassidim R, Hassidim A, Gronovich Y, Dalal A, Molho-Pessach V, Zlotogorski A. Atopic Dermatitis in Israeli Adolescents from 1998 to 2013: Trends in Time and Association with Migraine. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(3):247-252. doi:10.1111/pde.13084
29. Fan R, Leasure AC, Damsky W, Cohen JM. Migraine among adults with atopic dermatitis: a cross-sectional study in the All of Us research programme. *Clin Exp Dermatol*. 2023;48(1):24-26. doi:10.1093/ced/llac004
30. Eross E, Dodick D, Eross M. The Sinus, Allergy and Migraine Study (SAMS). *Headache*. 2007;47(2):213-224. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00688.x
31. Custovic A, de Moira AP, Murray CS, Simpson A. Environmental influences on childhood asthma: Allergens. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(2):e13915. doi:10.1111/pai.13915
32. Kumar G, Roy G, Subitha L, Sahu S. Prevalence of bronchial asthma and its associated factors among school children in urban Puducherry, India. *J Nat Sc Biol Med*. 2014;5(1):59. doi:10.4103/0976-9668.127289
33. Murrison LB, Brandt EB, Myers JB, Hershey GKK. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1504-1515. doi:10.1172/JCI124612
34. Wang L, Deng ZR, Zu MD, Zhang J, Wang Y. The Comorbid Relationship Between Migraine and Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:609528. doi:10.3389/fmed.2020.609528
35. Cady RK, Schreiber CP. Sinus headache: a clinical conundrum. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37(2):267-288. doi:10.1016/S0030-6665(03)00181-6
36. Kim JH. The Emerging Role of TRPV1 in Airway Inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(3):187. doi:10.4168/air.2018.10.3.187
37. Meents JE, Neeb L, Reuter U. TRPV1 in migraine pathophysiology. *Trends Mol Med*. 2010;16(4):153-159. doi:10.1016/j.molmed.2010.02.004
38. Sordyl J, Kopyta I, Sarecka-Hujar B, Matusik P, Francuz T, Malecka-Tendera E. Selected Factors of Vascular Changes: The Potential Pathological Processes Underlying Primary Headaches in Children. *Children (Basel)*. 2022;9(11):1660. doi:10.3390/children9111660
39. Wang F, Cao Y, Liu Y, Ren Z, Li F. Platelet P2Y12 Inhibitor in the Treatment and Prevention of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Behav Neurol*. 2022;2022:2118740. doi:10.1155/2022/2118740

40. Buyukyilmaz G, Soyer OU, Buyuktiryaki B, Alioglu B, Dallar Y. Platelet aggregation, secretion, and coagulation changes in children with asthma. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(7):738-744. doi:10.1097/MBC.0000000000000136
41. Pavón-Romero GF, Serrano-Pérez NH, García-Sánchez L, Ramírez-Jiménez F, Terán LM. Neuroimmune Pathophysiology in Asthma. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:663535. doi:10.3389/fcell.2021.663535
42. Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalgia*. 2008;28(3):226-236. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01497.x
43. Dündar A, Cafer V, Aslanhan H, Özdemir HH, Yilmaz A, Çevik MU. Increased visinin-like protein-1, YKL-40, lipocalin-2, and IL-23 levels in patients with migraine. *Neurol Res*. 2023;45(2):97-102. doi:10.1080/01616412.2022.2156125
44. Yilmaz IA, Ozge A, Erdal ME, Edgünlü TG, Cakmak SE, Yalin OO. Cytokine polymorphism in patients with migraine: some suggestive clues of migraine and inflammation. *Pain Med*. 2010;11(4):492-497. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00791.x
45. Levy D, Burstein R, Strassman AM. Mast cell involvement in the pathophysiology of migraine headache: A hypothesis. *Headache*. 2006;46 Suppl 1:S13-18. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00485.x
46. Kemper RH, Meijler WJ, Korf J, Ter Horst GJ. Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. *Cephalgia*. 2001;21(5):549-557. doi:10.1046/j.1468-2982.2001.00196.x
47. Mehle ME. Migraine and allergy: a review and clinical update. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(3):240-245. doi:10.1007/s11882-012-0251-x
48. Benemei S, De Cesaris F, Fusi C, Rossi E, Lupi C, Geppetti P. TRPA1 and other TRP channels in migraine. *J Headache Pain*. 2013;14(1):71. doi:10.1186/1129-2377-14-71
49. Satia I, Nagashima A, Usmani OS. Exploring the role of nerves in asthma; insights from the study of cough. *Biochemical Pharmacology*. 2020;179:113901. doi:10.1016/j.bcp.2020.113901
50. Bellamy JL, Cady RK, Durham PL. Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients. *Headache*. 2006;46(1):24-33. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00294.x
51. Liccardi G, Salzillo A, Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Can bronchial asthma with an highly prevalent airway (and systemic) vagal tone be considered an independent asthma phenotype? Possible role of anticholinergics. *Respir Med*. 2016;117:150-153. doi:10.1016/j.rmed.2016.05.026
52. Shelukhina I, Mikhailov N, Abushik P, Nurullin L, Nikolsky EE, Giniatullin R. Cholinergic Nociceptive Mechanisms in Rat Meninges and Trigeminal Ganglia: Potential Implications for Migraine Pain. *Front Neurol*. 2017;8:163. doi:10.3389/fneur.2017.00163
53. Nuutinen S, Panula P. Histamine in neurotransmission and brain diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2010;709:95-107. doi:10.1007/978-1-4419-8056-4_10
54. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev*. 2008;88(3):1183-1241. doi:10.1152/physrev.00043.2007
55. Alstadhaug KB. Histamine in migraine and brain. *Headache*. 2014;54(2):246-259. doi:10.1111/head.12293
56. Lin JS, Anaclet C, Sergeeva OA, Haas HL. The waking brain: an update. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(15):2499-2512. doi:10.1007/s00018-011-0631-8
57. Tabarean IV. Histamine receptor signaling in energy homeostasis. *Neuropharmacology*. 2016;106:13-19. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.04.011
58. Olesen J, Thomsen LL, Lassen LH, Olesen IJ. The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalgia*. 1995;15(2):94-100. doi:10.1046/j.1468-2982.1995.015002094.x
59. Hough LB, Rice FL. H3 receptors and pain modulation: peripheral, spinal, and brain interactions. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;336(1):30-37. doi:10.1124/jpet.110.171264
60. Leurs R, Bakker RA, Timmerman H, de Esch IJP.

- The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(2):107-120. doi:10.1038/nrd1631
61. Cannon KE, Nalwalk JW, Stadel R, et al. Activation of spinal histamine H3 receptors inhibits mechanical nociception. *Eur J Pharmacol.* 2003;470(3):139-147. doi:10.1016/s0014-2999(03)01737-0
62. Ottosson A, Edvinsson L. Release of histamine from dural mast cells by substance P and calcitonin gene-related peptide. *Cephalalgia.* 1997;17(3):166-174. doi:10.1046/j.1468-2982.1997.1703166.x
63. Yuan H, Silberstein SD. Histamine and Migraine. *Headache.* 2018;58(1):184-193. doi:10.1111/head.13164
64. Cote NK, Harrington ME. Histamine phase shifts the circadian clock in a manner similar to light. *Brain Res.* 1993;613(1):149-151. doi:10.1016/0006-8993(93)90465-y
65. Jacobs EH, Yamatodani A, Timmerman H. Is histamine the final neurotransmitter in the entrainment of circadian rhythms in mammals? *Trends Pharmacol Sci.* 2000;21(8):293-298. doi:10.1016/s0165-6147(00)01504-2
66. Ferini-Strambi L, Galbiati A, Combi R. Sleep disorder-related headaches. *Neurol Sci.* 2019;40(Suppl 1):107-113. doi:10.1007/s10072-019-03837-z
67. van Oosterhout F, Michel S, Deboer T, et al. Enhanced circadian phase resetting in R192Q Cav2.1 calcium channel migraine mice. *Ann Neurol.* 2008;64(3):315-324. doi:10.1002/ana.21418
68. Obara I, Telezhkin V, Alrashdi I, Chazot PL. Histamine, histamine receptors, and neuropathic pain relief. *Br J Pharmacol.* 2020;177(3):580-599. doi:10.1111/bph.14696
69. Kagan R, Kainz V, Burstein R, Nosedá R. Hypothalamic and basal ganglia projections to the posterior thalamus: possible role in modulation of migraine headache and photophobia. *Neuroscience.* 2013;248:359-368. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.06.014
70. Ohkubo T, Shibata M, Inoue M, Kaya H, Takahashi H. Regulation of substance P release mediated via prejunctional histamine H3 receptors. *Eur J Pharmacol.* 1995;273(1-2):83-88. doi:10.1016/0014-2999(94)00668-w
71. McLeod RL, Aslanian R, del Prado M, et al. SCH 50971, an orally active histamine H3 receptor agonist, inhibits central neurogenic vascular inflammation and produces sedation in the guinea pig. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;287(1):43-50.
72. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán R, Barreto-Vizcaíno S, et al. Subcutaneous histamine versus sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized, controlled, double-blind study. *Eur J Neurol.* 2007;14(10):1079-1084. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01744.x
73. Flores-Clemente C, Osorio-Espinoza A, Escamilla-Sánchez J, Leurs R, Arias JM, Arias-Montañó JA. A single-point mutation (Ala280Val) in the third intracellular loop alters the signalling properties of the human histamine H3 receptor stably expressed in CHO-K1 cells. *Br J Pharmacol.* 2013;170(1):127-135. doi:10.1111/bph.12257
74. Millán-Guerrero RO, Baltazar-Rodríguez LM, Cárdenas-Rojas MI, et al. A280V polymorphism in the histamine H3 receptor as a risk factor for migraine. *Arch Med Res.* 2011;42(1):44-47. doi:10.1016/j.arcmed.2011.01.009
75. Strakhova MI, Nikkel AL, Manelli AM, et al. Localization of histamine H4 receptors in the central nervous system of human and rat. *Brain Res.* 2009;1250:41-48. doi:10.1016/j.brainres.2008.11.018
76. Galeotti N, Sanna MD, Ghelardini C. Pleiotropic effect of histamine H4 receptor modulation in the central nervous system. *Neuropharmacology.* 2013;71:141-147. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.03.026
77. Nieto-Alamilla G, Márquez-Gómez R, García-Gálvez AM, Morales-Figueroa GE, Arias-Montañó JA. The Histamine H3 Receptor: Structure, Pharmacology, and Function. *Mol Pharmacol.* 2016;90(5):649-673. doi:10.1124/mol.116.104752
78. Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. *Semin Immunopathol.* 2018;40(3):301-314. doi:10.1007/s00281-018-0676-y
79. Levy D, Burstein R, Kainz V, Jakubowski M,

- Strassman AM. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache. *Pain*. 2007;130(1-2):166-176. doi:10.1016/j.pain.2007.03.012
80. Rao R, Hershey AD. An update on acute and preventive treatments for migraine in children and adolescents. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(10):1017-1027. doi:10.1080/14737175.2020.1797493
81. Papetti L, Ursitti F, Moavero R, et al. Prophylactic Treatment of Pediatric Migraine: Is There Anything New in the Last Decade? *Front Neurol*. 2019;10:771. doi:10.3389/fneur.2019.00771
82. Papetti L, Moavero R, Ferilli MAN, et al. Truths and Myths in Pediatric Migraine and Nutrition. *Nutrients*. 2021;13(8):2714. doi:10.3390/nu13082714
83. Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 2: neuroleptics, antihistamines, and others. *Headache*. 2012;52(2):292-306. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.02070.x
84. Worm J, Falkenberg K, Olesen J. Histamine and migraine revisited: mechanisms and possible drug targets. *J Headache Pain*. 2019;20(1):30. doi:10.1186/s10194-019-0984-1
85. Rossi P, Fiermonte G, Pierelli F. Cinnarizine in migraine prophylaxis: efficacy, tolerability and predictive factors for therapeutic responsiveness. An open-label pilot trial. *Funct Neurol*. 2003;18(3):155-159.
86. Ashrafi MR, Salehi S, Malamiri RA, et al. Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine in children: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Pediatr Neurol*. 2014;51(4):503-508. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.05.031
87. Amanat M, Togha M, Agah E, et al. Cinnarizine and sodium valproate as the preventive agents of pediatric migraine: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2020;40(7):665-674. doi:10.1177/0333102419888485
88. Anthony M, Lord GD, Lance JW. Controlled trials of cimetidine in migraine and cluster headache. *Headache*. 1978;18(5):261-264. doi:10.1111/j.1526-4610.1978.hed1805261.x
89. Nanda RN, Arthur GP, Johnson RH, Lambie DG. Cimetidine in the prophylaxis of migraine. *Acta Neurol Scand*. 1980;62(2):90-95. doi:10.1111/j.1600-0404.1980.tb03008.x
90. Millán-Guerrero RO, Pineda-Lucatero AG, Hernández-Benjamín T, Tene CE, Pacheco MF. Nalpha-methylhistamine safety and efficacy in migraine prophylaxis: phase I and phase II studies. *Headache*. 2003;43(4):389-394. doi:10.1046/j.1526-4610.2003.03074.x
91. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán R, Benjamín TH, Tene CE. Nalpha-methyl histamine safety and efficacy in migraine prophylaxis: phase III study. *Can J Neurol Sci*. 2006;33(2):195-199. doi:10.1017/s0317167100004960
92. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán R, Barreto-Vizcaíno S, et al. Subcutaneous histamine versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind study. *Eur Neurol*. 2008;59(5):237-242. doi:10.1159/000115637
93. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán S, Barreto-Vizcaíno S, Rivera-Castaño L, Rios-Madariaga C. Subcutaneous histamine versus botulinum toxin type A in migraine prophylaxis: a randomized, double-blind study. *Eur J Neurol*. 2009;16(1):88-94. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02352.x
94. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán R, Guzmán-Chávez B, Castillo-Varela G. N alpha methyl histamine versus propranolol in migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci*. 2014;41(2):233-238. doi:10.1017/s0317167100016632
95. Hsieh GC, Chandran P, Salyers AK, et al. H4 receptor antagonism exhibits anti-nociceptive effects in inflammatory and neuropathic pain models in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;95(1):41-50. doi:10.1016/j.pbb.2009.12.004
96. Coruzzi G, Adami M, Guaita E, de Esch IJP, Leurs R. Antiinflammatory and antinociceptive effects of the selective histamine H4-receptor antagonists JNJ7777120 and VUF6002 in a rat model of carrageenan-induced acute inflammation. *Eur J Pharmacol*. 2007;563(1-3):240-244. doi:10.1016/j.ejphar.2007.02.026
97. Curran DA, Lance JW. CLINICAL TRIAL OF METHYSERGIDE AND OTHER PREPARATIONS IN THE MANAGEMENT OF MIGRAINE. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1964;27(5):463-469. doi:10.1136/jnnp.27.5.463

98. Rao BS, Das DG, Taraknath VR, Sarma Y. A double blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine prophylaxis. *Neurol India*. 2000;48(3):223-226.
99. Tek D, Mellon M. The effectiveness of nalbuphine and hydroxyzine for the emergency treatment of severe headache. *Ann Emerg Med*. 1987;16(3):308-313. doi:10.1016/s0196-0644(87)80177-4
100. Togha M, Ashrafian H, Tajik P. Open-label trial of cinnarizine in migraine prophylaxis. *Headache*. 2006;46(3):498-502. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00381.x
101. Bostani A, Rajabi A, Moradian N, Razazian N, Rezaei M. The effects of cinnarizine versus sodium valproate in migraine prophylaxis. *Int J Neurosci*. 2013;123(7):487-493. doi:10.3109/00207454.2013.765419
102. Vollesen LH, Guo S, Andersen MR, Ashina M. Effect of the H1-antihistamine clemastine on PACAP38 induced migraine. *Cephalalgia*. 2019;39(5):597-607. doi:10.1177/0333102418798611
103. Ferretti A, Gatto M, Velardi M, Di Nardo G, Foadelli T, Terrin G, et al. Migraine, Allergy, and Histamine: Is There a Link? *J Clin Med*. 2023;12:3566. doi:10.3390/jcm12103566.