Il prurito cronico

Il poeta statunitense Ogden Nash ha definito la felicità come la possibilità di grattarsi ogni volta che si ha prurito ("*happiness is having a scratch for every itch*"). Il prurito è una sensazione spiacevole che induce il desiderio di grattarsi. Esso può generare sofferenze tanto quanto il dolore e rappresenta il sintomo comune (e molto spesso cronico) di una interminabile lista di malattie: dalle patologie dermatologiche (es. dermatite atopica), a quelle di pertinenza internistica (es. nefropatie croniche, iperparatiroidismo), piuttosto che neurologica (es. lesioni cerebrali o midollari) e psichiatrica, stante la profonda interazione esistente tra prurito e stress.

Il prurito cronico (PC), secondo l'International Forum of the Study of Itch (IFSI), è un prurito della durata di ≥ 6 settimane.

La stessa IFSI classifica il prurito in 6 **categorie** (Tab. 1):

I. Dermatologico
II. Sistemico
III. Neurologico
IV. Somatoforme (psicogenico/psicosomatico)
V. Misto
VI. Altro

Un'ulteriore classificazione in **gruppi** (Tab. 2), viene fatta in relazione alla presenza o meno di lesioni cutanee:

a. Prurito su cute primariamente patologica/infiammata;
b. Prurito su cute normale;
c. Prurito su cute secondariamente affetta da lesioni croniche dovute al grattamento.

Epidemiologia

Nella popolazione generale, il prurito acuto ha una incidenza dell'8,4%; la prevalenza del prurito cronico negli adulti si attesta invece intorno al 17%, percentuale che sembra aumentare nella popolazione con età ≥ 65 anni sino a raggiungere il 50% in alcune casistiche. I dati sulla prevalenza del prurito cronico sono davvero limitati. La prevalenza sembra aumentare con l'età, infatti si stima che ogni settimana circa il 50% delle persone di età superiore a 65 anni soffra o abbia sofferto di lieve fino a severo prurito occasionale. Si parla in questi casi di prurito senile. Uno studio di popolazione effettuato su 19.000 adulti mostra come circa l'8-9% della popolazione generale ha esperienza di prurito acuto ed esso per di più è fortemente associato al dolore cronico. Studi recenti indicano una prevalenza del prurito cronico a 12 mesi intorno al 16.4% nella popolazione generale adulta germanica e 16.8% in chi si sottopone a screening tumorale. Tutti questi dati suggeriscono una prevalenza più alta di quanto precedentemente riportato. È da sottolineare anche che circa un terzo dei pazienti con prurito generalizzato di origine non chiara ha una malattia sistemica, mentre il resto dei pazienti una sottostante patologia cutanea. L'origine del prurito è sconosciuta nell' 8-15% dei casi. La frequenza tra i pazienti con rash primario dipende dalla malattia cutanea. Il prurito è infatti presente in tutti i pazienti con dermatite atopica ed orticaria ed in circa l'80% dei pazienti con psoriasi. Le malattie sistemiche come la cirrosi biliare primitiva e la malattia renale cronica sono associate al prurito cronico in 80-100% e 40-70% dei casi rispettivamente. In pazienti con linfoma di Hodgkin il prurito è un sintomo frequente e si ritrova in più del 30% dei casi.

Gruppo A

Molte patologie cutanee sono accompagnate da prurito tra cui patologie infiammatorie, infettive, autoimmuni, genodermatosi, reazione avverse a farmaci, dermatosi della gravidanza e linfomi cutanei. Questo gruppo viene chiamato "*prurito su cute primariamente patologica/infiammata*". Dal grattamento delle lesioni cutanee primitive possono originare lesioni secondaria come ad es. escoriazioni su cute psoriasica, atopica o in caso di pemfigoide bolloso.

Gruppo B

Pazienti con prurito conseguente a patologie sistemiche, neurologiche o psicosomatiche/psichiatriche possono manifestare prurito in assenza di lesioni primitive cutanee. Le patologie sistemiche che possono provocare prurito sono: patologie endocrine, metaboliche, infettive, ematologiche e linfoproliferative, neoplasie solide e il prurito indotto da farmaci. Tale

FIMG Federazione Italiana Medici di Famiglia SETTORE FORMAZIONE

gruppo è definito come "prurito su cute normale", precedentemente chiamato "*prurito sine materia*" ormai soppiantato dal termine "*prurito di origine indeterminata o sconosciuta*". Naturalmente dovremo porre attenzione sul fatto che una lesione cutanea non debba far escludere automaticamente una patologia sistemica così come l'assenza di lesioni cutanee non debba far automaticamente escludere una patologia di origine cutanea (ad es. la mastocitosi: "la dermatosi invisibile").

Gruppo C

Il prurito cronico spesso porta a lesioni secondarie dovute al grattamento e/o allo sfregamento tra cui: escoriazioni, croste, lichenificazione, papule, noduli. Tali lesioni possono variabilmente coesistere lasciando aree ipo- o iperpigmentate o aree di atrofia in seguito a guarigione. L'insieme di tali lesioni viene raggruppato con termini quali: lichen simplex cronico (comunemente conosciuto come "*neurodermatite*" Fig. 1), lichen Vidal, lichen amiloidosus, amiloidosi maculare cutanea e prurigo nodularis. Queste, rappresentano tutte lesioni conseguenti al grattamento cronico. La causa che sta sotto lo sviluppo di queste lesioni può essere cutanea o sistemica.

Tab. 1 – Classificazione eziologica del prurito cronico in relazione alla patologia sottostante

Categoria	Patologia
I- Dermatologica	Insorge da patologie della pelle (es. psoriasi, dermatite atopica, pelle secca, scabbia, orticaria).
II- Sistemica	Origina da patologie di organi quali fegato (es. colangite biliare primitiva), reni (insuff. Renale cronica), sangue (Linfoma di Hodgkin), metaboliche o farmaci.
III- Neurologica	Origina da patologie o disordini a carico del SNC o periferico (es. danno neuronale, compressione neuronale, irritazione neuronale o tumori).
IV- Psicogenica/ Psicosomatica	Patologia psichiatrica/psicosomatica
V- Mista	Sovrapposizione di patologie preesistenti
VI- Altro	Origine indeterminata

Fig. 1 – Lichen simplex della regione tibiale laterale (comunemente noto come neurodermite). Foto concessa da DermnetNZ.org

Tab. 2 – Classificazione clinica del prurito cronico in relazione alle manifestazioni cutanee

Gruppo	Presentazione clinica e patologie sottostanti	Diagnostica
I: Prurito su cute primariamente patologica/infiammata	Patologia cutanea appartenente alla categoria I	Biopsia cutanea, esami di laboratorio se necessario (IgE, IFI)
II: Prurito su cute normale	Esame clinico della cute normale (appartenenza, di solito, alle categorie II, III, IV)	Esami di laboratorio e radiologiche in relazione alla storia clinica e alle patologie preesistenti del paziente
III: Prurito su cute secondariamente affetta da lesioni croniche dovute al grattamento	Lesioni cutanee croniche da grattamento (es. *prurigo nodularis*)	Esami di laboratorio e radiologiche in relazione alla storia clinica e alle patologie preesistenti del paziente

Patogenesi e clinica del prurito cronico

Il prurito cronico può essere un sintomo comune sia nei pazienti con lesioni primarie cutanee che in quelli con patologie sistemiche senza alterazioni cutanee primarie. Nelle malattie sistemiche, la cute può apparire normale oppure avere delle lesioni indotte dal grattamento. Le patologie sistemiche che più frequentemente si accompagnano a prurito sono riassunte nella Tab. 3.

Tab. 3 - Patologie sistemiche associate al prurito.

Patologie metaboliche ed endocrine	• Insufficienza renale cronica • Epatopatie con o senza colestasi • Iperparatiroidismo • Iper- o ipotiroidismo • Deficit di ferro
Malattie infettive	• HIV e AIDS • Parassitosi (incluso elmintiasi)
Disordini ematologici	• Policitemia vera, • Sindrome mielodisplastica • Linfoma (es. Hodgkin)
Malattie neurologiche	• Sclerosi multipla • Tumori cerebrali • Notalgia parestesica • Prurito brachio-radiale • Nevralgia post-erpetica
Patologie psichiatriche o psicosomatiche	• Depressione • Disordini affettivi • Allucinazioni • Disturbo ossessivo-compulsivo • Disordini dell'alimentazione

Nelle ultime due decadi si sono fatti notevoli passi in avanti in merito alla conoscenza dei meccanismi fisiopatologici del prurito e numerosi mediatori pruritogenici sono stati scoperti. Sono stati inoltre scoperte due vie di trasmissione del prurito attraverso le fibre nervose di tipo C tra cui pathway istaminergici e non-istaminergici (quest'ultimo avrebbe una maggiore preponderanza rispetto al primo riguardo la trasmissione del prurito).

Il prurito nella malattia renale in stadio terminale (ESRD)

Esso è definito come un prurito che insorge dopo breve tempo dall'inizio del trattamento dialitico in assenza di altre patologie che possano spiegare la causa del prurito stesso. È molto più frequente in chi effettua emodialisi piuttosto che in chi effettua dialisi peritoneale. Le aree del corpo maggiormente affette sono: la schiena, gli arti inferiori, il petto, la testa e, fino al 50% dei pazienti, riferisce prurito generalizzato. I fattori alla base del prurito nella ESRD sono ancora poco chiari ma sembrerebbe che esso sia la determinante di più fattori concomitanti.

a. Ipotesi oppioidergica

Si basa sul fatto che ci sarebbe uno sbilanciamento plasmatico tra **β-endorfina** (che stimola il prurito tramite i recettori MORs) e la **Dinorfina-A** (che inibisce il prurito attraverso i recettori KORs) a favore della prima.

b. Ipotesi immunologica

Si base sul fatto che il paziente con ESRD in trattamento emodialitico avrebbe una maggiore risposta immunitaria di tipo Th1 con un maggiore livello plasmatico di citochine Th1 correlata tra cui l'IL2. La terapia con UVB (una delle terapie con maggiore efficacia nel trattare il prurito nei pazienti in emodialisi) sembrerebbe infatti capace di attenuare la differenziazione in Th1 dei linfociti riducendo contestualmente i livelli di IL2. Un'ulteriore ipotesi farebbe riferimento all'immunità Th2 mediata e alla produzione di maggiori quantità di IL31 ma tale ipotesi rimane a tutt'oggi da verificare.

c. Ipotesi Neuropatica

Molti pazienti affetti da ESRD soffrono di neuropatia, definita come "*neuropatia uremica*". Vi è una notevole correlazione tra parestesia e prurito correlati a ESRD. Inoltre, l'intensità del prurito nei soggetti affetti da ESRD in emodialisi è correlata spesso alla sindrome delle gambe senza riposo che si pensa sia un sintomo della neuropatia uremica.

d. Cambiamenti funzionali e strutturali dell'encefalo

È stato dimostrato che la perpetuazione del prurito nella ESRD può portare ad una modificazione delle connessioni cerebrali e di conseguenza a modificazioni della struttura cerebrale (riduzione della materia grigia in alcune aree cerebrali come la frontale, parieto-temporale ed occipitale) con un incremento in altre regioni come il tronco encefalico,

FIMG Federazione Italiana Medici di Famiglia SETTORE FORMAZIONE

ippocampo, amigdala, corteccia cingolata mediale e nucleo *accumbens*.

e. Altro

- **PTH**: l'iperparatiroidismo, che si verifica nella ESRD (come conseguenza del deficit di conversione della Vit. D nella sua forma attivata da parte dei nefroni) contribuisce nell'intensificare il prurito uremico;
- **β2-microglobulina**: pazienti affetti da ESRD avrebbero maggiori livelli plasmatici di β2-microglobulina. Tale mediatore indurrebbe una maggiore espressione del recettore vanilloide transitorio di tipo 1 (TRO1) che sarebbe coinvolto nella trasmissione neuronale del prurito;
- **Mastociti**: sembra che tali cellule, siano numericamente incrementate nel derma dei soggetti con ESRD in emodialisi e ciò si correla anche ad aumentati livelli di triptasi plasmatica che correla con la gravità del sintomo prurito.

Il prurito colestatico

Esso si verifica in una moltitudine di patologie epatiche caratterizzate da colestasi come ad es. la colangite biliare primitiva, la colangite sclerosante primitiva, la colestasi intraepatica della gravidanza o disordini colestatici ereditari in età pediatrica (es. Sindrome di Alagille). Circa il 70% dei pazienti riferisce prurito nel corso della malattia colestatica e spesso è riferita in sede plantare e/o palmare e in taluni casi generalizzato. I fattori plasmatici che sembrerebbero coinvolti direttamente o indirettamente nello sviluppo di prurito nel paziente con colestasi sono: sali biliari, oppiodi endogeni, acido lisofosfatidico e il suo enzima autotaxina, istamina e bilirubina.

Patologie endocrino-metaboliche

Pazienti con **diabete mellito** spesso lamentano prurito ("prurito associato al diabete") e la sua prevalenza è stimata tra il 12.7% e il 49%. Di solito, il prurito è localizzato ma talvolta può essere generalizzato. Le aree tipiche di prurito associato al diabete sono: scalpo, tronco, caviglie, piedi e genitali. Il prurito si verifica più frequentemente in chi soffre di neuropatia associata al diabete. Le cause che stanno alla base del prurito associato al diabete sono principalmente due: disfunzione renale (frequente patologia conseguenza diretta del diabete) e la disfunzione delle fibre nervose autonomiche.

I pazienti con **ipertiroidismo** (meno frequentemente quelli con ipotiroidismo) possono manifestare il sintomo prurito. Non vi è una apparente correlazione tra livelli di T4 o degli auto-Ab contro la tiroide e il prurito o l'intensità di esso stesso ma è stato ipotizzato che in seguito a fattori immunologici ancora da spiegare, i mastociti riducano la loro soglia di attivazione risultando quindi maggiormente propensi a rilasciare fattori quali l'istamina. Ciononostante è noto come una terapia antistaminica non migliori il sintomo prurito da ipertiroidismo. Il prurito nell'ipotiroidismo è verosimilmente dovuto alla xerosi cutanea.

Malattie infettive

Alcune malattie infettive (tralasciando le patologie prettamente cutanee come ad es. la scabbia) soprattutto a carattere sistemico possono associarsi a prurito. Tra tutte, l'HIV può associarsi ad una eruzione papulare pruriginosa che prende il nome di **follicolite eosinofila (FE)** (Fig. 2). Per HBV ed HCV il prurito risulta meno frequente.

Fig. 2 *– Follicolite eosinofila in paziente con infezione da HIV. Foto gentilmente concessa da Samuel Freire da Silva http://www.atlasdermatologico.com.br/index.jsf*

FIMG Federazione Italiana Medici di Famiglia SETTORE FORMAZIONE

Patologie ematologiche

Il prurito è uno dei sintomi più comuni associato a neoplasie mieloproliferative quali: policitemia vera (PV), trombocitemia essenziale e mielofibrosi primaria. Nei soggetti affetti da PV è noto come fino al 70% dei casi l'esposizione all'acqua comporti lo sviluppo di prurito entro pochi minuti ("prurito acquagenico"). Il prurito acquagenico è caratterizzato dalle seguenti caratteristiche (non necessariamente concomitanti): prurito intenso, sensazione di calore o bruciore, formicolio, intorpidimento. Tali sensazioni si localizzano più frequentemente a carico degli arti superiori e inferiori. È noto come tale sintomo precede spesso la diagnosi di neoplasie mieloproliferative. La patogenesi di tale prurito sembra direttamente correlata alla mutazione del JAK 2 e nello specifico la mutazione JAK2V-617F. È stato dimostrato infatti che il Ruxolitinib (inibitore di JAK 1/2) migliori il sintomo prurito in chi è affetto da PV. Inoltre, è stato visto come i mastociti dei soggetti affetti da neoplasie mieloproliferative non solo abbiano una maggiore capacità di migrare in vari tessuti ma allo stesso tempo hanno una apoptosi ridotta. I mastociti, come ricorderemo, hanno la capacità di rilasciare numerosi fattori pruritogenici tra cui l'instamina, i leucotrieni, proteasi e l'IL31 (i livelli di tali sostanze nel plasma si correla alla gravità/intensità del prurito).

Linfoma

Il prurito è un sintomo molto comune tra i pazienti con linfoma (sia per l'Hodgkin che per il non-Hodgkin). La severità del prurito è legata ad uno stadio più avanzato di malattia ed a una prognosi peggiore. La patogenesi del prurito nel linfoma è incerta. Sembrerebbe che le cellule di Reed-Stenberg (patognomoniche per il Linfoma di Hodgkin) esprimano una citochina pruritogenica Th2 correlata: IL31. Esse esprimono anche il recettore per la stessa IL31 e per la linfopoietina stromale timica (TSLP). IL31 e TSLP a loro volta intervengono sulla funzionalità degli eosinofili, mastociti, neutrofili e basofili essendo esse stesse implicate nella generazione del sintomo prurito.

Patologie neurologiche

La sclerosi multipla, l'ischemia cerebrale e i tumori cerebrali sono raramente accompagnati da prurito. Il prurito localizzato, suggerisce una origine neurologica quale ad es. la compressione di nervi afferenti periferici o centrali. Prurito neuropatico è possibile riscontrarlo in seguito a **Herpes zoster**, nella **notalgia parestesica** (Fig. 3) e nel **prurito brachio-radiale** (Fig. 4) laddove è probabile che ci sia un danno neuronale.

Fig. 3

Fig. 4

Prurito indotto da farmaci

Teoricamente qualsiasi tipo di farmaco può provocare prurito secondo meccanismi patogenetici differenti. Alcuni causano rash orticarioide o morbilliforme con prurito acuto. Inoltre, farmaci che inducono epatotossicità o colestasi così come quelli che inducono xerosi o fototossicità possono determinare prurito cronico su cute normale (vedi Tab.4).

Prurito cronico di origine sconosciuta

In una analisi retrospettiva, l'11% (63/597) dei pazienti ha lamentato prurito cronico la cui causa non è stata definita. Molti di questi pazienti erano anziani e soffrivano di prurito cronico severo. La IFSI definisce tale condizione come "*prurito cronico di origine*

FIMP Federazione Italiana SETTORE

indeterminata o sconosciuta" abolendo il termine precedentemente utilizzato di "prurito sine materia".

Prurito cronico nell'anziano

Da uno studio Turco condotto su oltre 4 mila pazienti si evince che: il prurito è il sintomo più comune tra gli anziani con prevalenza dell'11.5% con picco fino al 19.5% tra gli over 85 anni. Le concause sono: xerosi cutanea, polifarmacoterapia, deficit dei cheratinociti nel trattenere l'acqua corporea.

Tab. 4 – Farmaci che possono indurre o perpetuare il prurito cronico.

ACE inibitori	Captopril, enalapril, lisinopril
Antiaritmici	Amiodarone, flecainide
Antibiotici	Amoxicillina, ampicillina, cefotaxime, ceftriaxone, cotrimossazolo, eritromicina, gentamicina, metronidazolo, minociclina, ofloxacina, penicillina, tetraciclina
Antidepressivi	Amitriptilina, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, litio, mirtazapina, paroxetina, sertralina
Antidiabetici	Glimepiride, metformina
Antipertensivi	Clonidina, doxazosina, metildopa
Anticonvulsivanti	Carbamazepina, clonazepam, gabapentin, lamotrigina, fenobarbital, fenitoina, topiramato, acido valproico
Antinfiammatori	Ac. Acetilsalicilico, celecoxib, diclofenac, ibuprofene, indometacina, ketoprofene, naprossene, piroxicam
Sartani	Irbesartan, telmisartan, valsartan
Beta bloccanti	Acebutololo, atenololo, bisoprololo, metoprololo, nadololo, propranololo
Broncodilatatori	Aminofillina, ipratropio bromuro, salmeterolo, terbutalina
Calcio antagonisti	Amlodipina, diltiazem, nifedipina, nimodipina, verapamil
Diuretici	Amiloride, furosemide, idroclorotiazide, spironolattone, triamterene
Ormoni	Clomifene, danazolo, contraccetivi orali, progesterone, testosterone e derivati, tamoxifene
Immunosoppressori	Ciclofosfamide, ciclosporina, metotrexate, micofenolato mofetil, tacrolimus (fino al 36%), talidomide
Ipolipemizzanti	Clofibrato, fenofibrato, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina
Antipsicotici	Clorpromazina, aloperidolo, risperidone
Ansiolitici	Alprazolam, lorazepam
Uricostatici	Allopurinolo, colchicina

Prurito in gravidanza

Il prurito è il sintomo principale delle dermatosi specifiche della gravidanza quali:

- Herpes *gestationis* (vedi precedente articolo – link)
- Eruzione polimorfa della gravidanza (Fig.5) - **EPG**
- Colestasi intraepatica della gravidanza - **CIG**
- Eruzione atopica della gravidanza - **EAG**

EPG e **CIG** sono più frequenti nelle fasi avanzate della gravidanza mentre l'**EAG,** nel 75% dei casi, si manifesta prima del terzo trimestre di gravidanza.

Fig. 5

Prurito nelle Malattie Psichiatriche e Psicosomatiche

Il prurito può essere innescato o peggiorato da emozioni negative come stress o stati di eccitamento emozionale quale rabbia, paura, delusione, imbarazzo così come da altri fattori cognitivi. Appare esserci una chiara correlazione diretta tra incidenza di eventi stressanti, sia maggiori che minori, e sintomi sensitivi cutanei incluso il prurito. Sembra che lo stress possa causare prurito mediante l'attivazione di circuiti neurali ippocampali e di strutture sottocorticali. L'atto di grattarsi appare simile all'assunzione di antistaminici in termini di effetto sull'attività neurale, perché allevia il prurito indotto da stress. Il prurito cronico generalizzato si riscontra inoltre in pazienti affetti da depressione, disordini d'ansia, disturbo ossessivo-compulsivo ed abuso di sostanze. Viceversa, è a anche vero che il prurito cronico dovuto ad altre cause, comporta modificazioni comportamentali come lo sviluppo di disaggio, depressione, atteggiamento evitante nei confronti delle normali attività quotidiane come ad es. uscire di casa o andare al lavoro. Tra i diversi disturbi psichiatrici, il "***delirio di parassitosi***" può sfociare anche in auto-mutilazione; pertanto, questa tipologia di pazienti avrà bisogno di un supporto psichiatrico e di una eventuale terapia. La diagnosi di delirio di parassitosi è di esclusione (vedi algoritmo diagnostico accanto.)

Algoritmo diagnostico del delirio di parassitosi

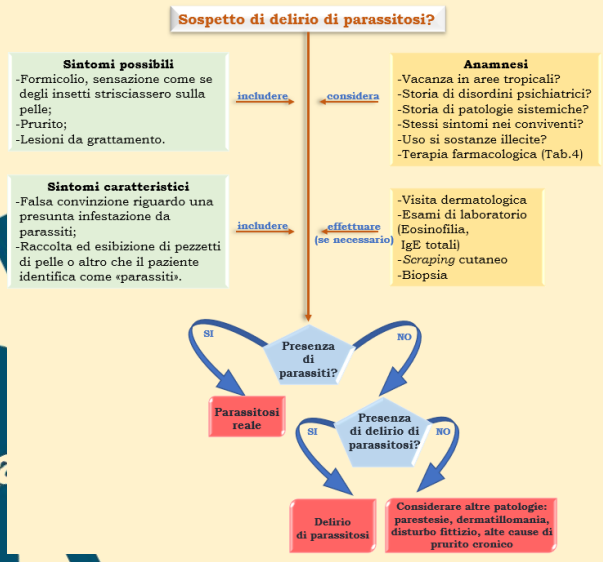
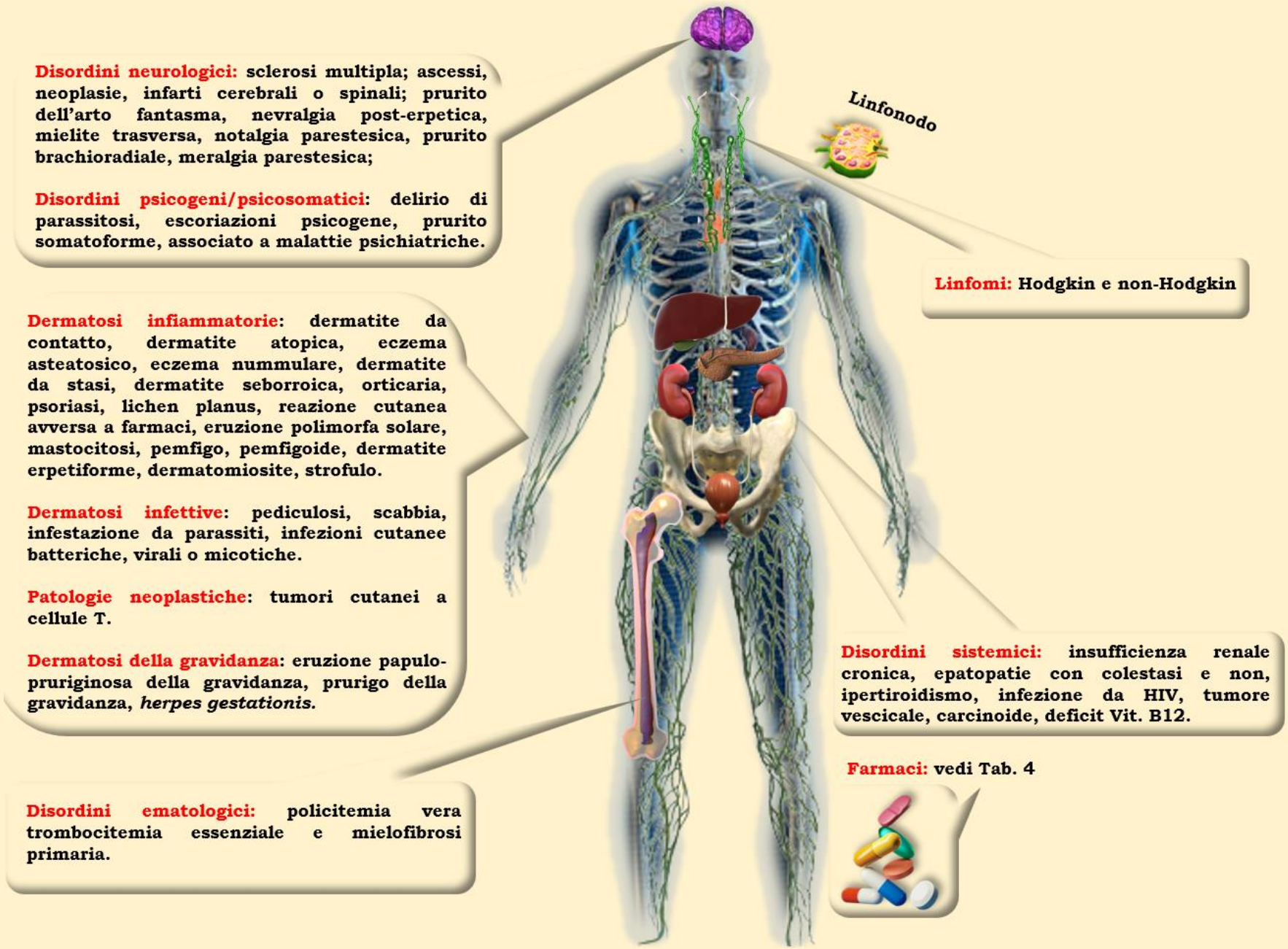


Fig. 6 – Principali cause di prurito cronico



Management diagnostico del Prurito Cronico

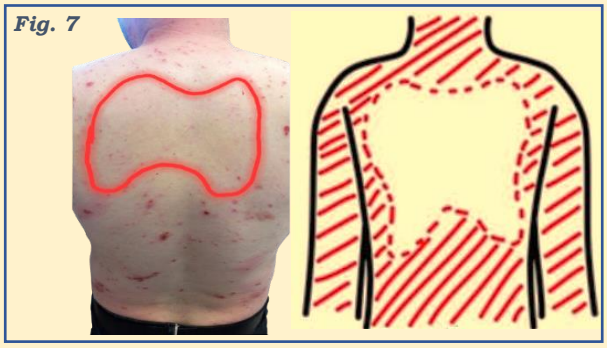
Il management del prurito cronico (Fig.8) richiede la conoscenza di una dettagliata storia clinica, un approfondito esame obiettivo e l'esecuzione, se necessario, di indagini adeguate guidate dalla clinica (Tab. 5 e 6). Risulta a tutt'oggi difficile accertare accuratamente in maniera obiettiva l'intensità, la severità e il decorso del prurito poiché esso è un sintomo soggettivo. Spesso è inoltre difficile caratterizzare e definire la sensazione stessa che avvertono i diversi pazienti. Per di più, ai sintomi prettamente fisici, si aggiungono l'impatto che il prurito ha sulla qualità della vita e sul sonno e le reazioni psicosomatiche di ansia e depressione che esso stesso può causare. Risulta ovvio che la gestione del prurito dipende nella maggior parte dei casi dal trattamento della patologia sottostante che lo ha causato. Misure sintomatiche possono invece risultare appropriate nei pazienti in cui nessuna causa può essere identificata o trattata.

Sicuramente è di grande importanza definire le caratteristiche di insorgenza del prurito:

- Intensità
- Inizio e durata
- Qualità
- Fattori scatenanti (es. bagno)
- Teoria di casualità secondo il paziente

È altresì importante considerare il metodo adottato per il sollievo dal prurito. Caratteristico è il cosiddetto "segno della farfalla" che consiste in un'area di cute della schiena non affetta da lesioni da grattamento ma, viceversa, dalla presenza di lesioni da grattamento nelle aree della schiena che il paziente può raggiungere dando così una distribuzione delle lesioni da grattamento che assumono un aspetto a farfalla (Fig. 7).

Fig. 7



È inoltre importante chiedere in merito a patologie preesistenti, allergie, diatesi atopica e uso di farmaci. Non esistono condizioni grazie alle quali è possibile raggiungere una diagnosi specifica della causa del sintomo prurito; è però certo che la ricerca dei seguenti aspetti clinico-anamnestici possano aiutarci:

- Quando più persone nello stesso nucleo familiare sono affette da prurito dobbiamo considerare scabbia o altri parassiti;
- La relazione tra prurito e determinate attività:
  - **attività fisica:** suggestivo per "*prurito colinergico*" (comune anche nella dermatite atopica);
  - **bagno:** il prurito che si verifica dopo un bagno caldo (per raffreddamento della pelle) dovrebbe far pensare al "prurito acquagenico" e in genere precede la PV o sindromi mielodisplastiche;
  - **prurito notturno**: se associato a brividi, fatica, debolezza e sintomi "B" (perdita di peso, febbre, sudorazioni notturne) vi è la possibilità che sia Linfoma di Hodgkin;
  - **prurito stagionale**: viene definito frequentemente come "prurito invernale" e può rappresentare una manifestazione negli anziani che soffrono di xerosi cutanea e/o di eczema asteatosico.

In ultima analisi, ma non per importanza, sarà necessario esaminare la cute del paziente, compreso le mucose, il cuoio capelluto, le unghie e la regione ano-genitale nonché la palpazione di fegato, reni, milza e linfonodi.

Tab.5 – Indagini raccomandate per lo screening in pazienti con prurito generalizzato

Screening <u>raccomandato</u> nel prurito generalizzato	Anamnesi dettagliata Esame obiettivo dettagliato Ferritina Emocromo Urea ed Elettroliti Esami di funzionalità epatica VES/PCR Rx Torace
Screening <u>opzionale</u> in caso di sospetto clinico addizionale	Ricerca di fonti di perdita ematica Acidi biliari LDH Esami di funzionalità tiroidea Glicemia ed HBA1c Calcio e Fosfato, PTH Vitamina D Immunoglobuline HIV, HAV, HBV, HCV CT di collo, torace, addome e pelvi MRI di encefalo e midollo Studi elettrofisiologici di conducibilità nervosa Ricerca parassiti intestinali Biopsia cutanea

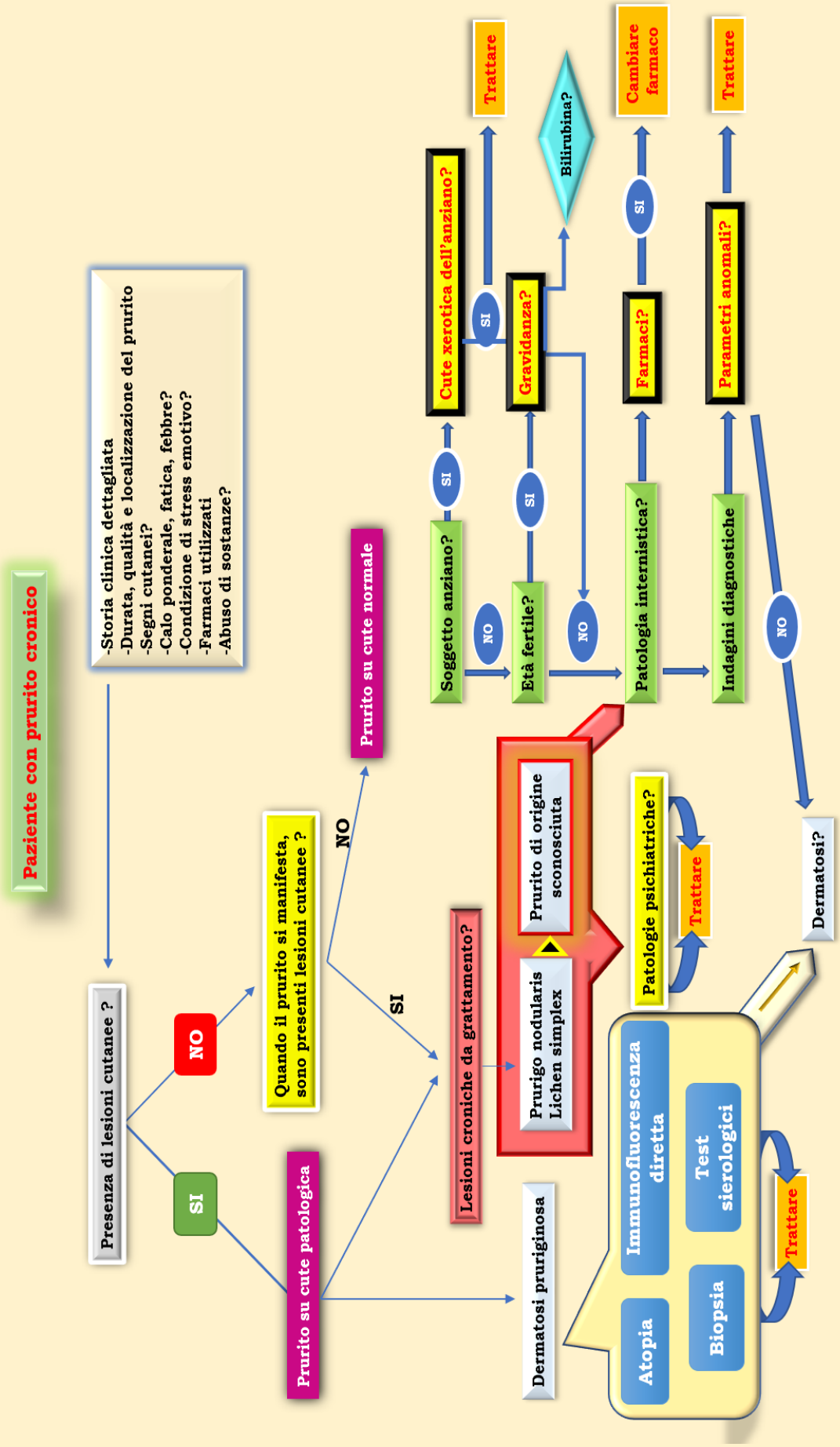
FIMG Federazione Italiana Medici di Famiglia SETTORE FORMAZIONE

Tab. 6 Indagini laboratoristiche da effettuare in caso di prurito da malattia sistemica

Insufficienza renale	**Lab I**: Creatinina, azotemia (negli anziani); **Lab II**: fosfati, PTH, HCO3, esame chimico-fisico urine, proteinuria, ANA, Ab-ds-DNA, ANCA, Ab-anti-MBG;
Patologie epatiche colestatiche e non	**Lab I**: γGT, Fosfati Alcalina, Bilirubina, AST, ALT (Ab anti HBV/HCV se paziente a rischio); **Lab II**: LDH, AMA, ANA, Ab-HBc, HbsAg, Ab-HCV, ASMA (Ab anti-Muscolo liscio)
Iperparatiroidismo	**Lab I**: PTH, Calcio solo se sintomi o segni di iperparatiroidismo ("fragilità scheletrica, calcolosi renale, dolori addominali, disturbi dell'umore") **Lab II**: fosfati, Vit.D
Iper- o Ipotiroidismo	**Lab I**: TSH **Lab II**: T3, T4, Ab anti-recettore TSH, Ab anti-TPO
Anemia e Deficit di Ferro	**Lab I**: Emocromo incluso MCV, MCHC, LDH **Lab II**: ferritina, transferrina (saturazione)
Malassorbimento	*Indagare in caso di storia di patologia pancreatica, resezione intestinale o in caso di diarrea cronica, steatorrea e calo ponderale* **Lab I**: proteine totali, albumina, calcio, emocromo, Ab anti-gliadina **Lab II**: Vit.A (*in caso di ipercheratosi follicolare, emeralopia*), Vit.B1 (*in caso di neuropatia*)
Prurito nell'anziano	**Lab I**: Creatinina, AST, ALT, fosfatasi alcalina, bilirubina, TSH, Emocromo, azotemia
Malattie infettive	Test HIV, cultura e microscopia feci per parassiti (incluso Giardia *lamblia* anche se raro)
Disordini ematologici	**Policitemia vera** **Lab I**: emocromo, VES **Lab II**: saturazione O2, EPO (per escludere eritrocitosi secondaria da K. renale o rene policistico o da patologie ipossiemizzanti (es. BPCO) **Linfoma** **Lab I**: emocromo, striscio ematico, VES
Malattie neurologiche	**Sclerosi multipla** **Lab**: liquido cerebrospinale (bande oligoclonali?) **Indagini strumentali**: EEG, MR, CT encefalo **Tumori cerebrali** **Lab**: liquido cerebrospinale con esame citologico **Indagini strumentali**: EEG, MR, CT encefalo **Notalgia parestesica** MR del midollo spinale toracico **Prurito brachioradiale** MR del midollo spinale toracico e cervicale
Disordini psichiatrici/psicosomatici	Valutazione psichiatrica, questionario breve per depressione e ansia
Gravidanza con o senza colestasi	**Lab I**: γGT, Fosfati Alcalina, Bilirubina, AST, ALT **Lab II**: HAV, HBV, HCV, EBV, CMV **Lab III**: Ab anti-muscolo liscio (ASMA) e Ab anti-mitocondrio (AMA) rispettivamente per colangite sclerosante autoimmune e colangite biliare primitiva
Prurito indotto da farmaci	**Lab:** γGT, Fosfati Alcalina, Bilirubina, AST, ALT, LDH

Medi Formazione

Fig. 8 - Management del prurito cronico



Terapia del prurito cronico (cenni)

Nel paziente con prurito cronico è importante stabilire un regime terapeutico individuale in base all'età, alle malattie preesistenti, ai farmaci usati, alla qualità e all'intensità del prurito. Necessitano di un'attenzione speciale, i pazienti anziani, le donne incinte e i bambini. Poiché la cura dei pazienti con prurito cronico spesso si estende per un lungo periodo, dovuto spesso all'incertezza della causa del prurito, si verificano spesso frustrazione per il fallimento delle terapie passate e stress psicologico generale. Le procedure diagnostiche e la terapia dovrebbero essere discusse con il paziente al fine di ottenere una cura più sartorializzata possibile e aumentando così la compliance del paziente alla terapia proposta. Va ricordato che alcune terapie non sono autorizzate per trattare il prurito cronico e, pertanto, possono essere prescritte solo "off-label". Ciò richiede un consenso informato separato.

In primo luogo, il paziente deve essere informato sulle misure generali per alleviare il prurito:

Evitare

- fattori che secchino la cute (ad es. clima secco, calore di saune, bagni e docce frequenti)
- di asciugare la cute strofinando
- il contatto con sostanze irritanti
- l'assunzione di cibo molto caldo e piccante e l'eccesso di alcol
- stress negativi, sforzi, eccitazione

Utilizzare:

- saponi delicati non alcalini
- acqua tiepida senza superare i 20 minuti totali di bagno
- abbigliamento permeabile all'aria (ad es. tessuti di cotone)
- creme idratanti quotidiane soprattutto dopo doccia o bagno

Tecniche di rilassamento

- training autogeno

Prima di un'ulteriore terapia sintomatica, il paziente deve essere sottoposto a un'attenta valutazione diagnostica e alla terapia somministrata per qualsiasi malattia sottostante. Se il prurito persiste, è necessario un trattamento sintomatico combinato o consecutivo graduale. Interventi farmacologici per malattie pruriginose specifiche, ad es. l'orticaria deve essere eseguita secondo le linee guida della malattia specifica.

Blocco dell'elicitazione del prurito a livello cutaneo

La gestione del prurito di origine dermatologica deve mirare al trattamento della specifica patologia cutanea che ne è la causa, o delle alterazioni cutanee presenti. I singoli episodi di prurito incoercibile possono essere controllati con impacchi di soluzione fisiologica a bassa temperatura e con corticosteroidi topici. Topici antipruriginosi come canfora, mentolo, bagni con avena, amido di riso e polidocanolo sono comunemente usati, ma non sono disponibili prove della loro efficacia basata su studi randomizzati controllati (RCT). L'uso degli antistaminici in ogni condizione accompagnata da prurito è frequente; in ogni modo, con l'eccezione dell'orticaria e della mastocitosi, il ruolo di tali farmaci nella gestione di altre patologie pruriginose è ancora controverso. L'effetto anti-pruriginoso degli antistaminici anti-H 1 non sedativi, in monoterapia od in associazione, ad alti dosaggi è stato recentemente dimostrato in uno studio retrospettivo. La fototerapia UVB possiede una valida attività antinfiammatoria ed antipruriginosa a livello cutaneo, priva degli effetti collaterali dei trattamenti sistemici. Alcune condizioni cliniche pruriginose (ad esempio notalgia parestesica, prurigo nodulare, prurito aquagenico ma anche prurito uremico) possono rispondere alla capsaicina topica. La talidomide (farmaco di uso esclusivo ospedaliero) può rivelarsi utile nel trattamento della prurigo nodulare, della prurigo attinica, come anche del prurito uremico, ma presenta un profilo di sicurezza sfavorevole. Approcci innovativi al prurito d'origine dermatologica, che richiedono ulteriori valutazioni, sono gli antagonisti dei recettori istaminici H4, gli antagonisti dei recettori per gli oppioidi in formulazione topica e gli agonisti dei recettori per i cannabinoidi, alcuni dei quali presenti in alcune formulazioni topiche. Per quanto riguarda più in particolare la prurigo nodulare, la fototerapia (UVB o PUVA) si è dimostrata efficace e sicura in un RCT, mentre l'efficacia d'altre terapie (emollienti, corticosteroidi, capsaicina topica, tacrolimus topico, ciclosporina, talidomide, naltrexone,

FIMMG Federazione Italiana Medici di Famiglia SETTORE FORMAZIONE

antidepressivi e retinoidi orali), non è stata valutata a tutt'oggi da RCT. La combinazione e/o rotazione dei diversi trattamenti sembra dare buoni risultati nel medio-lungo termine.

Sedativi centrali del prurito

Gabapentin, carbamazepina e derivati, comunemente usati come antiepilettici, sono efficaci nel bloccare la trasmissione nervosa afferente del prurito e perciò possono rivelarsi utili nel prurito neuropatico, nel prurito uremico ed altri disturbi pruriginosi. Rispetto al gabapentin, il pregabalin è caratterizzato da un più rapido tempo di risposta, ma non sono disponibili evidenze basate su RCT. Gli antagonisti dei recettori per gli oppioidi hanno un impatto importante sulla componente neurogenica del prurito inibendone la trasmissione. Antagonisti dei recettori per gli oppioidi somministrati per via sistemica hanno mostrato un effetto antipruriginoso non solo nel prurito di origine epatica, ma anche in quello indotto da espansori del volume plasmatici come l'amido idrossietilico e in altre patologie cutanee pruriginose, come la dermatite atopica, i linfomi cutanei e la prurigo nodulare. Tuttavia gli effetti collaterali ed i costi elevati portano a considerare questi farmaci un trattamento di seconda linea nel prurito cronico. Gli antidepressivi influenzano direttamente la percezione centrale del prurito con meccanismi ad oggi ignoti. Si è ipotizzato che essi interferiscano con il re-uptake dei neurotrasmettitori, come serotonina e noradrenalina, e quindi riducano la percezione del prurito. Gli antidepressivi triciclici (ad esempio amitriptilina, clomipramina, doxepina) e tetraciclici (come la mirtazapina) sono utilizzati con un certo successo nel prurito cronico e nella prurigo nodulare. Doxepina e mirtazapina hanno anche un effetto antistaminico anti-H1. La paroxetina, inibitore selettivo del re-uptake della serotonina, ha dimostrato un effetto antipruriginoso nella policitemia vera, nel prurito psicogeno, paraneoplastico ed idiopatico in un piccolo RCT. Un recente studio in aperto sostiene l'utilità e buona tollerabilità sia della paroxetina che della fluvoxamina in pazienti con prurito cronico. La paroxetina può dare dipendenza e causare una serie di effetti collaterali cutanei e non, richiedendo quindi un adeguato follow-up del paziente. Un elenco delle più frequenti terapie sistemiche, oltre agli antistaminici, usate nel prurito è riportato qui di seguito (Tab 7).

FIMG Medici di Famiglia FORMAZIONE Federazione Italiana

Tab.7 - Terapie sistemiche diverse dagli antistaminici

Farmaco	Dosaggio	Indicazione
Gabapentin	300/1800 mg die PO	Prurito neuropatico/uremico
Mirtazapina	15-45 mg/die PO	Prurito generalizzato
Naloxone	0.2 mcg/kg/min in infusione e.v.	Prurito colestatico
Naltrexone	1° giorno 24 mg PO BID, poi 50 mg/die PO	Prurito colestatico
Paroxetina	20 mg/die PO	Prurito neoplastico/uremico
Talidomide	100-200 mg/die PO	Prurigo nodulare
Fluvoxamina	25 mg/die PO per 3 giorni poi 20-100 mg/die PO	Varie forme di prurito

Bibliografia

1) "**A Practical Review and Update on the Management of Pruritus Sine Materia**" (Melanie J. Tuerk, BS; John Koo, MD) - October 1, 2007
2) "**European Guideline on Chronic Pruritus**" - Acta Derm Venereol 2012; 92: 563–581
3) "**Clinical Classification of Itch: a Position Paper of the International Forum for the Study of Itch**" (Acta Derm Venereol 2007; 87: 291–294)
4) "**Itching as a systemic disease**" – (Takashi Hashimoto, MD, PhD, and Gil Yosipovitch, MD) - April 9, 2019.)
5) "**Prurito cronico non associato a malattie dermatologiche**" – (G. Tessari, N. Cassano, G.A. Vena, G. Girolomoni) Linee guida e raccomandazioni SidemaST, Maggio 2006
6) "**Concurrent Notalgia Paresthetica and Brachioradial Pruritus Associated With Cervical Degenerative Disc Disease**" (Nili N. Alai MD, Harry B. Skinner MD) – Cutis 2018 Sep;102(3):185;186;189;190.
7) "**Prevalence of Chronic Pruritus in Germany: Results of a Cross-Sectional Study in a Sample Working Population of 11,730" – (**S. Ständer, Schäfer, N.Q. Phan, Blome K. Herberger H. Heigel, M. Augustin) - Dermatology 2010;221:229–235
8) "**Pruritus in advanced internal diseases Pathogenesis and treatment**" (Malgorzata Krajnik, Zbigniew Zylicz) - The Netherlands Journal of Medicine 2001;58:27–40
9) "**Retrospective analysis of data from an itch center: Integrating validated tools in the electronic health record**" - http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.035
10) "**Delusions of Parasitosis: An Update**" (Adam Reich. Dominika Kwiatkowska. Przemyslaw Pacan) - Published online: September 13, 2019
11) "**Epidemiology of Itch: Adding to the Burden of Skin Morbidity**" (Elke WEISSHAAR and Florence DALGARD) - Acta Derm Venereol 2009; 89: 339-350
12) www.atlasdermatologico.com.br/index.jsf
13) dermnetnz.org

Autore: Dr. Davide *Mililli*

FIMMG Federazione Italiana Medici di Famiglia SETTORE FORMAZIONE