

CAPITOLO 1

EPIDEMIOLOGIA

Francesca Caroppo, Anna Belloni Fortina

La prurigo nodularis (PN) è una malattia infiammatoria cronica cutanea caratterizzata da noduli ipercheratosici intensamente pruriginosi che prediligono le superfici estensorie delle estremità e del tronco. La PN è stata descritta per la prima volta da Hyde nel 1909, che ha illustrato in dettaglio i noduli ipercheratosici e il prurito difficilmente trattabile riscontrati nei pazienti affetti da questa dermatosi cronica.¹ La PN ha sempre rappresentato una notevole sfida clinica in ambito dermatologico a causa della mancanza per lungo tempo di terapie mirate ed efficaci. I trattamenti convenzionali, sebbene disponibili, spesso non riescono a garantire un sollievo soddisfacente dal prurito o a migliorare significativamente le lesioni cutanee tipiche di questa condizione. Il prurito costante e l'infiammazione cutanea che si associano a questa condizione comportano un impatto notevole sulla qualità della vita dei pazienti. Le difficoltà che ne derivano non si limitano solo alla sfera fisica, ma si estendono anche alla sfera psicologica e sociale del soggetto. La PN esercita infatti un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti, influenzando negativamente la qualità del sonno, la partecipazione alle attività sociali ed altri aspetti relazionali, familiari e psicologici della vita quotidiana.²⁻⁴ Sono infatti segnalati tassi più elevati di comorbidità psichiatriche nei pazienti affetti da PN (in particolare depressione e disturbi d'ansia), nonché varie comorbidità sistemiche (come il diabete tipo 2 e patologie renali). La PN, infine, si può associare in almeno la metà dei casi con la dermatite atopica, suggerendo un possibile collegamento patologico tra queste due condizioni.²⁻⁴ Non è ancora chiaro, tuttavia, se queste condizioni concomitanti contribuiscano direttamente alla PN o se siano il risultato di un processo sistemico condiviso che causa anche le lesioni cutanee che caratterizzano la PN.

PREVALENZA E DATI EPIDEMIOLOGICI

La PN è stata classificata come malattia rara dal *National Institutes of Health Genetic and Rare Diseases Information Center* (GARD) e dalla *National Organization for Rare Diseases* (NORD).^{5,6} Tuttavia, i risultati degli studi epidemiologici condotti nei vari Paesi riportano dati piuttosto eterogenei riguardo la prevalenza della PN nella popolazione.

In Europa, la PN ha una prevalenza stimata variabile da 3,27 a 11,10 ogni 10.000 abitanti; negli USA, la prevalenza di PN riportata in alcuni studi epidemiologici varia da un minimo di 3,6 ad un massimo di 14,8 ogni 10.000 abitanti.⁷⁻¹¹

Confrontando la prevalenza annuale della PN nei vari Paesi, gli Stati Uniti d'America (USA), la Polonia e la Germania hanno segnalato rispettivamente una prevalenza annuale nazionale di PN pari a 6,52 (Polonia),⁹ 40 (Germania)¹² e 72 (USA)¹⁰ ogni 100.000 persone. negli adulti di età pari o superiore a 65 anni.

L'età media e mediana dei pazienti con PN riportate in alcuni studi epidemiologici erano rispettivamente 50,9 e 54 anni. Un altro studio condotto presso un singolo istituto negli Stati Uniti ha rilevato che tra 909 pazienti con PN, la maggioranza relativa aveva un'età compresa tra 51 e 65 anni.¹³ L'analisi dei dati del *National Inpatient Sample* (NIS) riporta l'età media dei pazienti ospedalizzati con PN pari a 55,2 anni.¹⁴

Sebbene la PN sia considerata una condizione che colpisce più frequentemente gli adulti nella quinta e sesta decade di vita, alcune evidenze riportano casi di PN anche nella popolazione pediatrica e in soggetti adulti più anziani (>65 anni).¹⁵

Per quanto riguarda il sesso, la PN è stata caratterizzata per la prima volta in una coorte di pazienti esclusivamente di sesso femminile all'inizio del ventesimo secolo.¹⁶

I dati clinici hanno dimostrato che la PN colpisce entrambi i sessi, sebbene la PN sembri comunque interessare maggiormente le donne rispetto agli uomini. In uno studio epidemiologico su 7.095 pazienti adulti con PN negli Stati Uniti, il 53,1% era di sesso femminile mentre il 46,9% era di sesso maschile.¹⁰ Inoltre, numerosi dati in letteratura sembrano riportare anche alcune differenze nella distribuzione di genere della PN in base all'etnia. Uno studio monocentrico ha infatti riportato che il 54,6% dei pazienti afroamericani affetti da PN era di sesso femminile, rispetto al 50,5% dei bianchi con PN e al 41,9% degli asiatici con PN.¹³ Rimangono tuttavia necessari ulteriori studi e ricerche per chiarire eventuali differenze di genere nella PN e in che modo l'etnia possa influenzare la prevalenza della malattia.

Relativamente all'etnia, sia una ricerca condotta presso un singolo istituto che quella condotta su diversi database nazionali di diversi Paesi hanno evidenziato come la PN sembri essere una patologia più frequente nei pazienti di etnia afroamericana rispetto ai pazienti di altre etnie.

Boozalis *et al.* hanno riportato una probabilità 3,4 volte maggiore di PN in soggetti di etnia afroamericana rispetto a soggetti di etnia caucasica.¹³ La difficoltà di accesso alle cure per la dermatite atopica nei pazienti afroamericani può contribuire a una maggiore prevalenza della PN.

Un altro studio epidemiologico condotto negli Stati Uniti, ha inoltre mostrato maggiori probabilità che i pazienti ospedalizzati con PN fossero di etnia africana (OR 4,43; $p < 0,001$), asiatica (OR 3,44; $p = 0,003$) o ispanica (OR 1,77, $p = 0,02$) rispettivamente, rispetto ai soggetti di etnia caucasica.¹⁴ I soggetti di etnia afroamericana affetti da dermatite atopica, inoltre, sembrano presentare più comunemente le lesioni cutanee tipiche della PN rispetto agli altri gruppi di pazienti.¹⁵

Le barriere sociali, le difficoltà all'accesso all'assistenza sanitaria e la cura generalmente non ottimale per la dermatite atopica nei pazienti di etnia afroamericana potrebbero in parte contribuire a una maggiore prevalenza della dermatite atopica da moderata a grave in questa categoria di pazienti, oltre ad aumentare il rischio di PN concomitante in questa popolazione.^{17, 18}

Un dato epidemiologico particolarmente rilevante riguarda l'associazione tra PN e infezione da HIV; questa associazione sembra essere più forte tra i pazienti di etnia afroamericana rispetto ai soggetti di etnia caucasica.¹³ Questo potrebbe suggerire che l'etnia rappresenti un fattore in grado non solo di influenzare la prevalenza della PN, ma che possa anche giocare un ruolo significativo nelle comorbidità che spesso si accompagnano a questa patologia. La combinazione di barriere sociali, difficoltà di accesso alle cure e la maggiore prevalenza di malattie concomitanti come l'HIV, potrebbero spiegare questa distribuzione etnica disomogenea.

Relativamente all'assistenza sanitaria dei pazienti affetti da PN, da uno studio epidemiologico condotto nel 2016 è emerso infine che i pazienti affetti da PN avevano maggiori probabilità di ricevere cure e assistenza sanitaria adeguate presso centri ospedalieri universitari (OR 2,60, $P < 0,001$) rispetto a centri ospedalieri non universitari.¹⁴ Ciò potrebbe riflettere proprio la complessità della gestione e del trattamento della PN; i pazienti affetti da PN, infatti, necessitano spesso di cure specialistiche avanzate che richiedono un approccio multidisciplinare e una stretta collaborazione tra diversi specialisti.

Bibliografia

1. Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1559–65.
2. Zeidler C, Ständer S. The pathogenesis of Prurigo nodularis - “Super-Itch” in exploration. *Eur J Pain (United Kingdom)* 2016;20:37–40.
3. Pereira MP, Basta S, Moore J, et al. Prurigo nodularis: A physician survey to evaluate current perceptions of its classification, clinical experience and unmet need. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;XXXX
4. Jørgensen KM, Egeberg A, Gislason GH, et al. Anxiety, depression and 245 suicide in patients with prurigo nodularis. *JEADV* 2017;31:e106-e107.
5. NORD (National Organization for Rare Disorders) . NIH GARD information: prurigo nodularis. Available at: <https://rarediseases.org/gard-rare-disease/prurigo-nodularis/>
6. Genetic and Rare Diseases Information Center. Prurigo nodularis. Available at: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7480/prurigo-nodularis>
7. Ständer S, Ketz M, Kossack N, et al. Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany: A Claims Database Analysis. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00309.
8. Morgan CL, Thomas M, Ständer S, et al. Epidemiology of prurigo nodularis in England: a retrospective database analysis. *Br J Dermatol* 2022;187:188–95.
9. Ryzek A, Reich A. Prevalence of Prurigo Nodularis in Poland. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00155.
10. Huang AH, Canner JK, Khanna R, et al. Real-World Prevalence of Prurigo Nodularis and Burden of Associated Diseases. *J Invest Dermatol* 2020;140:480–483.e4.
11. Ständer S, Augustin M, Berger T, et al. Prevalence of prurigo nodularis in the United States of America: A retrospective database analysis. *JAAD Int* 2020;2:28–30.
12. Augustin M, Garbe B, Hagenström K, et al. Prevalence, incidence and presence of comorbidities in patients with prurigo and pruritus in Germany: A population-based claims data analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:2270–6.

13. Boozalis E, Tang O, Patel S, et al. Ethnic differences and comorbidities of 909 prurigo nodularis patients. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:714–9.
14. Whang KA, Kang S, Kwatra SG. Inpatient Burden of Prurigo Nodularis in the United States. *Medicines* 2019;6.
15. Amer A, Fischer H. Prurigo nodularis in a 9-year-old girl. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48:93–5.
16. Tan WS, Tey HL. Extensive prurigo nodularis: Characterization and etiology. *Dermatology* 2014;228:276–80.
17. Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, et al. Chronic Prurigo of Nodular Type: A Review. *Acta Derm Venereol* 2018;98:173–9.
18. Silverberg JI. Racial and Ethnic Disparities in Atopic Dermatitis. *Curr Dermatol Rep* 2015;4:44–8.

CAPITOLO 2

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Francesca di Vico, Cataldo Patruno,
Maddalena Napolitano



La Prurigo Nodulare (PN), è una malattia infiammatoria cronica della pelle caratterizzata dalla presenza di intenso prurito e noduli ipercheratosici che sono il risultato del circolo vizioso “*prurito-grattamento-prurito*”.¹ I noduli della PN possono svilupparsi in qualsiasi area del corpo e presentano un diametro variabile da diversi millimetri fino a 2 cm. Talvolta possono evolvere nella formazione di placche. Il numero dei noduli è variabile da poche unità fino ad oltre un centinaio (**Figura 2.1**).^{1, 2}

Le aree corporee colpite sono generalmente simmetriche e coinvolgono le superfici estensorie degli arti superiori e inferiori e il torace. Il volto, i palmi delle mani e dei piedi non sono solitamente coinvolti. Un segno clinico tipico della PN è il cosiddetto “butterfly sign” (**Figura 2.2**): la cute della parte superiore della schiena non raggiungibile al grattamento, risulta integra e priva di noduli. Se nella fase iniziale la PN si può presentare con delle lesioni raggruppate e simmetriche, con l’evolversi della patologia tali lesioni diventano maggiormente disseminate conferendo un aspetto diffuso alla malattia.^{1, 2} Essendo la PN una patologia estremamente pruriginosa, non è raro osservare i concomitanti segni di un ciclo prurito-grattamento intrattabile, che accompagnano i noduli e guidano il clinico nella diagnosi: lesioni da grattamento, escoriazioni e, in quei pazienti per i quali il prurito risulta essere estremamente “insopportabile”, può verificarsi anche sanguinamento. A tali manifestazioni si possono associare lichenificazione e alterazioni della pigmentazione post-infiammatorie (**Figure 2.3, 2.4**).

La cute inter-lesionale nella maggior parte dei casi si mostra sana e indenne. Tuttavia, talvolta, la cute tra i noduli può apparire xerotica, eritematosa o francamente eczematosa. Gli autori preferiscono riconoscere quest’ultimo quadro clinico non come una classica PN, bensì come *Prurigo Nodularis-like Atopic Dermatitis*, una variante fenotipica della dermatite atopica.^{2, 3} In merito alla sintomatologia, sebbene il prurito sia un sintomo imprescindibile per la diagnosi della PN, non pochi pazienti riferiscono la percezione di un dolore urente o pungente. Uno studio statunitense condotto nel 2019 ha utilizzato un approccio epidemiologico digitale per valutare l’impatto sulla qualità di vita in pazienti PN: è stato somministrato a tali pazienti un questiona-



FIGURA 2.1 - Presentazione clinica della prurigo nodularis. Figure courtesy of Tim Phelps 2019 JHU AAM, Department of Art as Applied to Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine.



FIGURA 2.2 - *Butterfly sign*: la cute della parte superiore della schiena non raggiungibile al grattamento, risulta integra e priva di noduli.



FIGURA 2.3 - Noduli ed escoriazioni.



FIGURA 2.4 - Confluenza di noduli di PN a formare placche.

rio telematico che mirava alla valutazione di dati demografici, durata e distribuzione del prurito, intensità e della localizzazione della sintomatologia, ricorso all'assistenza sanitaria, comorbidità e impatto sulla qualità di vita (QoL).⁴ Dei 171 intervistati, circa un terzo dei pazienti (35,7%) riferiva prurito da meno di 5 anni, mentre un altro terzo (32,2%) dei partecipanti riferiva prurito da un intervallo di tempo >10 anni.

Degli 88 pazienti in cui è stata valutata la localizzazione del prurito, la maggioranza (67%) ha descritto il proprio prurito come localizzato sia ai noduli che alla pelle interlesionale, nel 69,8% dei pazienti il prurito era localizzato ai noduli e nel 44,1% era nella pelle intralesionale. Altre sensazioni associate al prurito includevano formicolio (62%), dolore (56,7%), sensazione di pizzicore (53,8%) e bruciore (52,6%).⁴ Alle domande riguardanti il numero di noduli e la loro posizione, il 90,6% degli individui ha riportato almeno 10 noduli pruriginosi; il 94,8% ha risposto che i noduli erano presenti su due arti o su un arto più il tronco. Basato sull'Itch-NRS, in cui 0 rappresenta l'assenza di prurito e 10 rappresenta il peggior prurito immaginabile, il punteggio medio per il prurito nelle ultime 24 ore è stato di $6,3 \pm 2,7$, e il punteggio medio per il peggior prurito riscontrato nelle ultime 24 ore era $7,13 \pm 2,8$. Le sedi più comunemente interessate includevano la superficie antero-inferiore delle gambe (69% a destra, 67,3% a sinistra) e gli avambracci anteriori (66,1% destra, 62% sinistra). Le aree meno colpite erano le mani e i fianchi.⁴