

Il Prurito Cronico nella Medicina Generale

Dr.ssa L. Merlo

Corso di Formazione in Medicina Generale

Provincia Autonoma di Bolzano

A.A. 2016-2019

Tutor: Dr. G. Piccoliori – MMG e Direttore dell'Istituto di Medicina Generale altoatesino

Dr.ssa S. Hofmann, Dr.ssa P. Ianniello – Medici di Medicina Generale (Bolzano e Lana)

Abstract

Scenario: Sintomo di svariate patologie cutanee, il prurito si manifesta frequentemente anche in ambito non dermatologico e non sempre risulta di facile inquadramento diagnostico. Pochi sono gli studi che cercano di inquadrarne la prevalenza e l'impatto sulla qualità di vita in setting internistici, ancora minore letteratura si riscontra nell'ambito della Medicina Generale. Il Medico di Medicina Generale, frequente punto di riferimento per i pazienti e loro primo contatto nella maggior parte dei casi, si trova spesso a confrontarsi con tale sintomatologia.

Obiettivi: Determinare la prevalenza, l'eziologia, la gestione e l'outcome dei pazienti affetti da prurito cronico, ovverosia datante da più di 6 settimane, nell'ambito della Medicina Generale in Alto Adige.

Metodi: E' stato effettuato uno studio retrospettivo mediante analisi di dati raccolti dai database di due Medici di Medicina Generale altoatesini nell'arco di due mesi. Tale studio ha coinvolto un totale di 31 pazienti. Successiva analisi statistica tenendo conto dei dati anagrafici dei pazienti, della loro storia clinica, terapie proposte, eventuali approfondimenti diagnostici ed outcome.

Risultati: Dall'analisi dei dati è emersa una prevalenza dello 0.2% di pazienti afferenti allo studio del Medico di Medicina Generale affetti da prurito cronico; maggiormente rappresentata si è rivelata essere la fascia d'età superiore ai 65 anni. La maggior parte dei pazienti era di sesso femminile e lamentava prurito cronico localizzato. Nel 45.2% dei casi non è stato possibile risalire all'eziologia del prurito. Nei restanti casi, tra le cause più frequenti si sono attestate il diabete mellito (12.9%), l'eczema atopico (9.7%), post-erpetico (9.7%), da farmaci (6.4%), senile (6.4%) e paraneoplastico (6.4%). Il 77.5% dei pazienti è stato sottoposto a terapia antistaminica dal proprio Medico di Famiglia con prescrizione di visite specialistiche nel 44% dei casi. A circa due settimane dall'inizio della terapia ha riferito miglioramento solo il 45% dei pazienti.

Conclusioni: I dati risultano parzialmente in linea con i pochi studi esistenti in merito in letteratura. Sarebbe auspicabile una valutazione su più larga scala ed attinente anche l'impatto del prurito sulla qualità di vita di chi ne è affetto.

Abstract

Hintergrund: Juckreiz/Pruritus stellt ein häufiges Symptom vieler dermatologischer Erkrankungen dar. Überdies kommt er auch bei einer Vielzahl von nicht dermatologischen Erkrankungen vor und eine diagnostische Einordnung gestaltet sich oft schwierig. Es gibt nur einzelne/wenige Studien, die Prävalenz und den Einfluss von Juckreiz auf die Lebensqualität im Bereich der Inneren Medizin untersuchen, im Bereich der Allgemeinmedizin fehlen entsprechende Studien fast vollständig. Der Arzt für Allgemeinmedizin, erster Ansprechpartner für den Patienten, wird oft mit dieser Symptomatik konfrontiert.

Zielsetzung: Bestimmung der Prävalenz, der Ätiologie, der Therapieoptionen und des Outcomes von chronischem Pruritus mit einer Dauer von mehr als 6 Wochen bei Patienten in südtiroler Allgemeinarztpraxen.

Methoden: Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden Daten aus den Datenbanken zweier südtiroler Allgemeinärzte über einen Zeitraum von 2 Monaten gesammelt und analysiert. Insgesamt wurden 31 Patienten in die Studie eingeschlossen. Es erfolgte die statistische Auswertung der anagrafischen Daten, der Krankengeschichte, der Therapieoptionen, der zusätzlichen diagnostischen Abklärungen und des Outcomes der Patienten.

Ergebnisse: Durch die Auswertung der Daten konnte eine Prävalenz von 0,2% von chronischem Pruritus betroffenen Patienten in der Allgemeinarztpraxis festgestellt werden; es handelte sich dabei vor allem um Patienten mit einem Alter >65 Jahren. Der Großteil der betroffenen Patienten waren Frauen und berichteten über lokalisierten Juckreiz. Bei 45,2% der Fälle konnte keine Ursache des Pruritus festgestellt werden. Die häufigsten Ursachen für chronischen Juckreiz bei den restlichen Fällen waren: Diabetes mellitus (12,9%), atopisches Ekzem (9,7%), post-herpetisch (9,7%), medikamenteninduziert (6,4%), altersbedingt (6,4%) und paraneoplastisch (6,4%). 77,5% der Patienten wurden vom Hausarzt mit Antihistaminika behandelt und in 44% der Fälle wurde eine Visite beim Spezialisten/Fachvisite verschrieben. Nach ca. 2 Wochen Behandlungsdauer berichteten nur 45% der Patienten über eine Besserung der Symptomatik.

Schlussfolgerung: Die gewonnenen Erkenntnisse stimmen teilweise mit den Ergebnissen der einzelnen bereits vorhandenen Studien überein. Es wäre sinnvoll eine Auswertung an einer größeren Stichprobe durchzuführen und dabei auch den Einfluss des Pruritus auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten genauer zu untersuchen.

1. Il Prurito Cronico: Stato dell'Arte

Il prurito cronico rappresenta un sintomo frequente nella popolazione generale, espressione sia di patologie prettamente dermatologiche che di malattie sistemiche.¹ Come conseguenza della diversità di possibili patologie sottostanti, non esistono raccomandazioni univoche di trattamento, bensì ogni caso deve essere considerato individualmente.

Il *Global Burden of Disease Study 2010* ha identificato il prurito come una delle 50 più frequenti malattie interdisciplinari al mondo² con alto impatto sulla qualità di vita.³ Sussiste a tutt'oggi una scarsità di trial clinici randomizzati che può essere spiegata con la individualità e la complessità di questo sintomo, le sue eziologie multifattoriali e la mancanza di misure di outcome ben definite. La maggior parte dei pazienti inoltre non risponde alle terapie sintomatiche o non trova eziologia definita e quindi va incontro a terapie inefficaci in parte dovute alla mancanza di farmaci validati che interferiscano selettivamente con i meccanismi neurobiologici di tale sintomo, configurandosi spesso come resistente alla terapia.³

Esistono svariate raccomandazioni su come valutare e trattare il prurito, ma queste risultano per lo più basate su consensus conference o meeting di esperti.^{3,4} Poche sono le linee guida in merito, tra cui la *European Guideline on Chronic Pruritus* del 2012,⁴ le linee guida germaniche⁶ e quelle britanniche, queste ultime riguardanti esclusivamente il prurito cronico di eziologia non dermatologica.⁷

Il medico di Medicina Generale, principale punto di riferimento per i pazienti e loro primo contatto nella maggior parte dei casi, si trova spesso a confrontarsi con tale sintomatologia. Anche nel contesto della Medicina Generale purtroppo i dati sono frammentari e si riesce a fare solo stime approssimative in merito alla prevalenza del problema nella popolazione generale.

In letteratura sono stati presentati i dati del *BEACH (Bettering the Evaluation and Care of Health) Program*, uno studio continuo nazionale australiano che si prefigge di monitorare l'attività dei medici di Medicina Generale. Secondo le stime australiane, nell'arco di un periodo di 5 anni, il medico di famiglia visiterebbe circa 600.000 casi di prurito/anno (0.6% dei motivi di consultazione).⁸ In Gran Bretagna, il quarto studio nazionale di statistica sulla morbilità nella Medicina Generale stima che circa 1.04% delle visite nell'arco di un anno avvengano a causa di sintomatologia da prurito.⁹ Sempre in ambito di Medicina Generale, altri dati non pubblicati ma pubblicamente disponibili dell'olandese *Dutch Transition Project*,¹⁰ condotto nell'arco di 18 anni (www.transitieproject.nl), evidenziano una simile percentuale. Ultimo in ordine cronologico, il *SESAM 2 Study* della Saxon Society of General Medicine,¹¹ condotto nel solo arco di un anno, che rileva uno 0.7% di prevalenza di tale sintomo.

2. Definizione, Fisiopatologia e Classificazione Clinica

Si definisce prurito la sensazione che provoca il desiderio di grattarsi, gesto dal quale è alleviata.¹² E' un sintomo comune e fastidioso, che può interferire significativamente con la qualità di vita del paziente.

Da un punto di vista fisiopatologico, è noto che sia il dolore che il prurito nascono entrambi dall'attivazione di neuroni somatosensitivi primari e, sebbene siano trasdotti da distinte sottopopolazioni di neuroni ed abbiano diverse vie spinali afferenti, questi due circuiti neuronali possono comunque "interloquire" tra loro.¹³ La percezione del prurito cronico viene poi elaborata a livello corticale nel nucleo centrale dell'amigdala e nei giri temporale medio-superiore e frontale inferiore destro oltre che nell'insula.¹⁴ Istamina e mediatori quali serotonina, bradichinina, interleuchina 2, prostaglandine, endorfine, streptochinasi, oppioidi e fattori emozionali sono tutti coinvolti in questo processo.¹⁵

Il prurito è il sintomo di presentazione più frequente in dermatologia e, secondo l'*International Forum on the Study of Itch (IFSI)*, viene distinto in acuto e cronico a seconda che sia di durata inferiore o superiore alle 6 settimane.¹⁶

Nella popolazione generale, il prurito acuto ha una incidenza dell'8,4%;¹ la prevalenza del prurito cronico negli adulti si attesta invece intorno al 17%,²³ percentuale che sembra aumentare nella popolazione anziana (> 65 anni) sino a raggiungere il 50% in alcune casistiche.¹⁷

In accordo all'IFSI, inoltre, il termine "*prurito sine materia*" non viene più utilizzato ma, in pazienti in cui non è possibile individuare una causa sottostante, si parla di "*prurito di origine sconosciuta o indeterminata*",¹⁸ che costituisce circa l'8% di tutti i casi di prurito.¹⁹

Inoltre, sempre secondo la classificazione dell'IFSI, l'eziologia del prurito cronico è ripartita in:¹⁶

- dermatologica
- sistemica
- neurologica
- somatoforme
- mista
- altro

Da notare che il prurito somatoforme è definito come prurito ove fattori psichiatrici e psicosomatici giocano un ruolo critico sia nell'inizio che nella intensità, aggravamento o persistenza della sintomatologia.

L'IFSI effettua poi una ulteriore distinzione clinica tra: pazienti con prurito e contestuale malattia o infiammazione della cute, prurito su cute normale e prurito con lesioni croniche secondarie da grattamento.

3. Epidemiologia del Prurito Cronico

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 occasionale¹⁷. 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 acuto²⁰ ed esso per di più è fortemente associato al dolore cronico.²¹

Studi recenti indicano una prevalenza del prurito cronico a 12 mesi intorno al 16.4% nella popolazione generale adulta germanica²² e 16.8% in chi si sottopone a screening tumorale.²³ Tutti questi dati suggeriscono una prevalenza più alta di quanto precedentemente riportato. E' da sottolineare anche che circa un terzo dei pazienti con prurito generalizzato di origine non chiara ha una malattia sistemica,²⁴ mentre il resto dei pazienti una sottostante patologia cutanea.²⁵ L'origine del prurito è sconosciuta nell'8-15% dei casi.¹

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 orticaria²⁶ ed in circa l'80% dei pazienti con psoriasi.^{27,28} 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.²⁹ In pazienti con linfoma di Hodgkin il prurito è un sintomo frequente e si ritrova in più del 30% dei casi.³⁰

4. Quadri Clinici del Prurito Cronico

Tab. I - Malattie Sistemiche che possono indurre Prurito

<u>Patologie Metaboliche ed Endocrine</u>	Insufficienza renale cronica Malattie epatiche con o senza colestasi Iperparatiroidismo Iper- ed ipotiroidismo Disordini del metabolismo del ferro Uremia
<u>Disordini Ematologici e Neoplastici</u>	Policitemia Vera, Sindrome Mielodisplastica Linfoma (Hodgkin)
<u>Malattie Infettive</u>	HIV Parassitosi (incluse Elmintiasi)
<u>Malattie Neurologiche</u>	Sclerosi multipla Tumori cerebrali Notalgia parestetica Prurito brachioradiale Nevralgia posterpetica
<u>Malattie Psichiatriche o Psicosomatiche</u>	Depressione Disordini affettivi Disturbo Ossessivo-Compulsivo Schizofrenia Disordini alimentari

4.1 Prurito nelle Patologie Renali

Il prurito è una caratteristica comune dei pazienti con malattia renale cronica e soprattutto di coloro che si trovano all'ultimo stadio.³¹⁻³³ I sintomi possono variare da una irritazione lieve ed intermittente sino ad un prurito intrattabile associato a disturbi del sonno e ridotta qualità di vita. Nei due terzi dei pazienti il prurito è generalizzato mentre in altri si riscontra principalmente a carico di schiena, volto o braccio della fistola. Gli episodi di prurito nell'uremia diventano severi e

si manifestano soprattutto in estate o di notte. In alcuni casi il prurito migliora all'inizio della dialisi. Ciononostante, l'incidenza di prurito nei pazienti dializzati si attesta intorno al 42%.³²

La fisiopatologia è sconosciuta. Meccanismi implicati includono fattori metabolici come l'aumento di ioni quali calcio, magnesio e fosfato, ormone paratiroideo, istamina e triptasi, ed inoltre disfunzione di nervi periferici e/o centrali, coinvolgimento dei recettori oppioidi κ e μ e xerosi cutanea, la quale abbassa la soglia del prurito anche se non necessariamente correla con esso.³⁴⁻³⁷ Nuovi dati puntualizzano inoltre un possibile ruolo della microinfiammazione frequente nell'uremia³⁴ e presenza di deficit di vitamina D nel 90% dei casi³⁸

4.2 Prurito nelle Patologie Epatiche

Il prurito si manifesta comunemente nei pazienti con vari disordini epatobiliari, inclusa la colestasi in gravidanza. In pazienti con colestasi dovuta ad ostruzione meccanica, disordini metabolici o malattie infiammatorie il prurito cronico è frequente. Può essere severo e precedere la diagnosi di anni. Nei pazienti con malattie epatiche infettive, come HCV o HBV, o tossiche (epatopatia alcolica) risulta invece meno frequente.³⁹⁻⁴¹ La cute nel prurito epatico è spesso iperpigmentata ed escoriata, si tratta di un prurito generalizzato ed affligge caratteristicamente palmi delle mani e piante dei piedi. C'è scarsa correlazione tra prurito e livello di acidi biliari, il che suggerisce l'implicazione di altri fattori eziologici rilevanti.^{39,40} Un'ipotesi scientifica suggerisce che la presenza di un alto tono di oppioidi influenzi la neurotrasmissione generando la sensazione di prurito.⁴²

4.3 Prurito in altre Patologie Metaboliche ed Endocrine

Nell'ipertiroidismo e nel diabete meno del 10% dei pazienti riporta comparsa di prurito.^{43,44} Nei pazienti con ipotiroidismo invece può essere presente ed essere probabilmente dovuto a xerosi cutanea. Un sostanziale numero di pazienti con iperparatiroidismo primario lamenta prurito, anche se la fisiopatologia è sconosciuta; si ipotizza un ruolo nella carenza di vitamina D e minerali come lo zinco.⁴⁵

Il deficit di ferro può indurre prurito generalizzato senza rash; in tal caso bisogna indagare se ci si trova di fronte ad un paziente vegetariano o vegano, o se sussistono potenziali fonti di perdite ematiche e sintomi gastrointestinali.⁴⁶ Anche il sovraccarico di ferro con emocromatosi o l'iperferritinemia in assenza di emocromatosi possono condurre a prurito cronico ed anche in tali patologie il meccanismo eziopatogenetico è sconosciuto.⁴⁷

4.4 Prurito nei Tumori e nelle Malattie Ematologiche

Tumori e disordini linfoproliferativi possono accompagnarsi a prurito.

I tumori solidi maligni sono una causa rara di prurito e la vera prevalenza di questo nelle neoplasie è sconosciuta.⁴⁸ E' stato descritto in tumori di mammella, colon, polmone, testicoli e stomaco, insulinoma, carcinoide gastrico e timoma.⁴⁸ Si può presentare prima che la malattia sia clinicamente diagnosticabile. Il prurito generalizzato nelle neoplasie può avere genesi multifattoriale. Può essere

un vero e proprio sintomo paraneoplastico, secondario a dermatosi o neuropatia paraneoplastiche, oppure effetto collaterale di radioterapia e terapie biologiche.

Le cause ematologiche di prurito generalizzato senza rash sono circa il 2% del totale.⁴⁹ Oltre ai prodotti tossici generati dal tumore stesso, meccanismi sottostanti possono essere reazioni allergiche ai composti rilasciati e un interessamento diretto di encefalo o nervi. Nella policitemia vera più del 50% dei pazienti presenta prurito,⁵⁰ anche se il caratteristico prurito acquagenico non è una manifestazione necessaria. Si ritiene che alti livelli di istamina rilasciati dall'aumentato numero di granulociti basofili possano innescare il prurito.⁵¹ Nel linfoma di Hodgkin il prurito spesso inizia alle gambe ed è più severo di notte ma presto si generalizza. Se associato a perdita di peso e sudorazione notturna può essere suggestivo di linfoma. Secrezione di leucopeptidi e bradichinine, istamina ed alti livelli di IgE con annessi depositi cutanei possono contribuire alla fisiopatologia.³⁰

4.5 Prurito nelle Malattie Infettive

Il prurito dovuto a colestasi è associato a molte infezioni virali incluse epatite A, B, C ed E.⁵²

L'infezione da HIV può sviluppare una eruzione papulare pruriginosa o una follicolite eosinofila tipicamente durante lo stadio tardivo della malattia ed il grado di prurito spesso correla sia con la carica virale che con l'eosinofilia.⁵³ Eosinofilia e prurito generalizzato sono caratteristiche anche di parassitosi, elmintiasi e schistosomiasi.^{54,55}

4.6 Prurito nelle Malattie Neurologiche

Il prurito localizzato suggerisce spesso un'origine neurologica come la compressione di afferenze periferiche o centrali che conduce a degenerazione delle fibre nervose. Il prurito neuropatico si ritrova principalmente quale sequela di una infezione da Herpes Zoster e nella notalgia parestetica ma frequente è anche il cosiddetto prurito brachioradiale.^{56,57} Altre patologie del sistema nervoso che possono manifestare prurito a seguito di danno delle fibre nervose sono tumori del midollo spinale, neurofibromatosi I e sclerosi multipla.^{58,59} Tale tipologia di prurito si associa a sintomi sensitivi quali bruciore e parestesie, ed il prurito si localizza tipicamente nel dermatomero corrispondente alla/e fibra/e nervosa/e danneggiata/e. Una neuropatia delle piccole fibre può incorrere anche nel diabete, nella sindrome di Guillain-Barré, nella sarcoidosi e nella infezione da HIV.^{59,60}

4.7 Prurito nelle Malattie Psichiatriche o 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.^{61,62} Appare esserci una chiara correlazione diretta tra incidenza di eventi stressanti, sia maggiori che minori, e sintomi sensitivi cutanei incluso il prurito.^{63,64} 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.⁶⁵ Il prurito cronico generalizzato si riscontra inoltre in pazienti affetti da depressione, disordini d'ansia, disturbo ossessivo-compulsivo ed abuso di sostanze.^{66,67}

4.8 Prurito indotto da Farmaci

Quasi ogni farmaco può indurre prurito seppur con meccanismi eziopatologici diversi che possono variare dalla induzione di epatotossicità o colestasi alla deposizione diretta del farmaco o di suoi metaboliti alla alterazione del segnale nervoso. Nella maggior parte dei casi si parla di prurito idiopatico. Alcuni farmaci possono inoltre causare orticaria, rash morbilliforme, xerosi o fototossicità.⁶⁸

4.9 Popolazione specifica

4.9.1 Pazienti anziani (Willan's itch)

Esistono pochi studi in letteratura incentrati esclusivamente sulla presenza di prurito nella popolazione anziana (>65 anni). Secondo alcune casistiche, circa l'11.5% dei pazienti in questa fascia d'età è affetto da prurito cronico, i sintomi sono più frequenti nei mesi invernali e si riscontra maggiormente in donne ed in persone che superano gli 85 anni.⁶⁹ Il meccanismo eziopatogenetico esatto è ancora sconosciuto. Sono da implicarsi plurimi fattori quali i cambiamenti fisiopatologici della cute dovuti all'età, le ridotte funzioni dello strato corneo, la comparsa di xerosi. Possono inoltre contribuire anche le comorbidità e le politerapie frequenti nei pazienti anziani.

4.9.2 Donne in Gravidanza e Bambini

Il prurito cronico sembra essere il sintomo dermatologico principale in gravidanza (circa 8% dei casi). Non ci sono però studi epidemiologici volti ad indagare i meccanismi fisiopatologici della comparsa di prurito durante lo stato gravidico.⁷⁰

Anche per quanto attiene alla popolazione pediatrica, non esistono studi epidemiologici che accertino la prevalenza del prurito cronico in questa fascia d'età. La diagnosi differenziale nei bambini ha un ampio spettro ma è dominata dalla dermatite atopica la cui prevalenza cumulativa si attesta tra il 5 ed il 22% dei bambini dei paesi sviluppati.⁷⁰

5. Management del Prurito Cronico

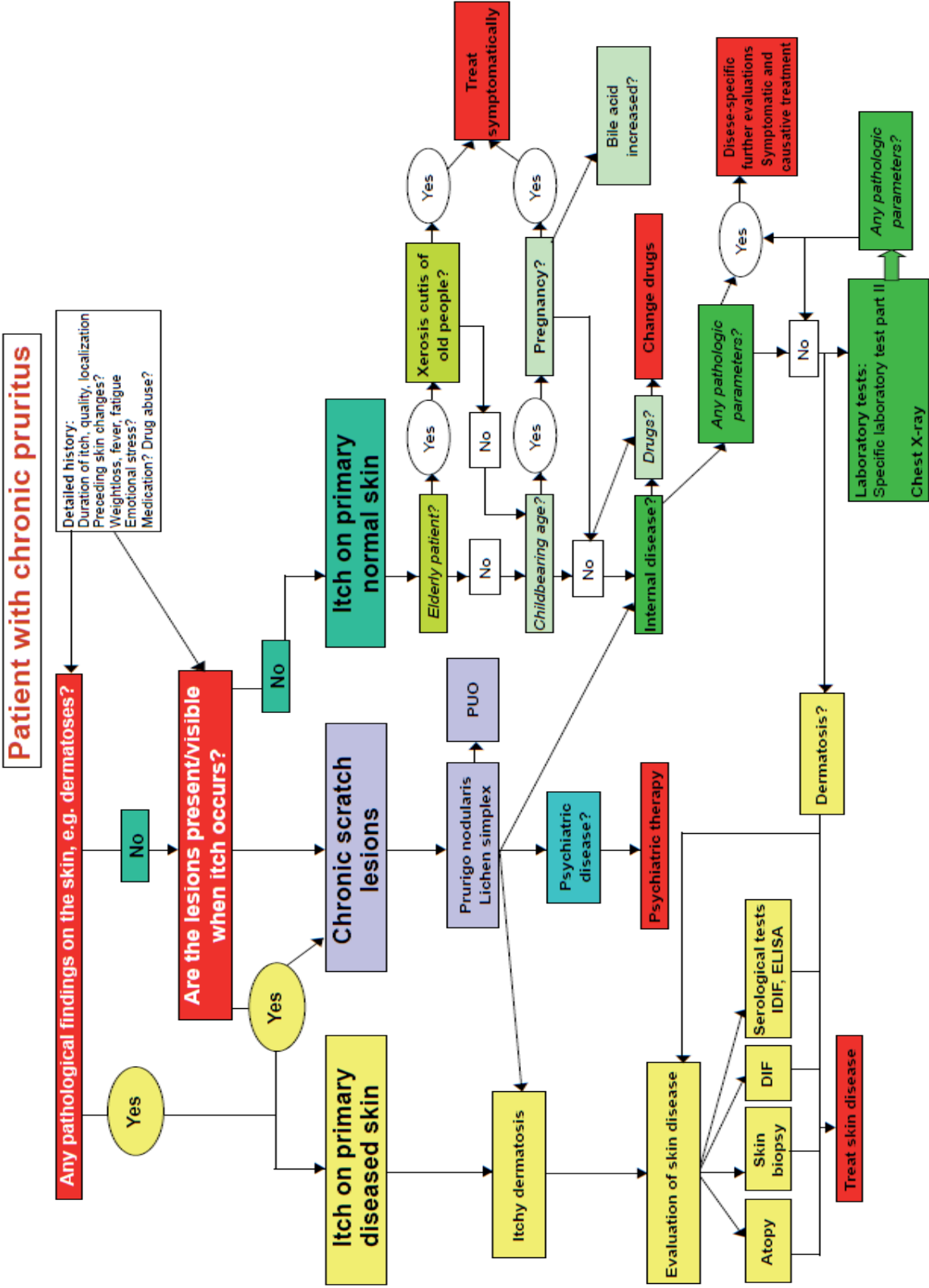
Il management del prurito cronico richiede la conoscenza di una dettagliata storia clinica, un approfondito esame obiettivo e l'esecuzione, se necessario, di indagini adeguate guidate dalla clinica.

Risulta a tutt'oggi difficile accertare accuratamente in maniera obiettiva l'intensità, la severità ed 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. Attualmente vengono utilizzati strumenti differenti nei vari paesi ed anche tra i vari specialisti per riportare l'intensità del prurito. I più utilizzati sono la diffusa *Visual Analogue Scale (VAS)* e l'*ItchyQol*, un questionario di 22 domande riguardanti sintomi, funzioni, sensazioni e percezione per avere una misura di base ed aiutare a quantificare l'outcome. Queste scale non sono ancora state ufficialmente ed universalmente validate, di conseguenza non c'è un consenso unanime nell'usarle.⁴

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.

6. Algoritmo Diagnostico⁵



L'algoritmo diagnostico sopra rappresentato è tratto dalle *Linee Guida Europee sul Prurito Cronico* del 2012.⁵ Da questa flow chart si evince l'importanza iniziale di una approfondita anamnesi riguardante anche lo stato psicologico del paziente (stress emozionale). Successivamente, risulta fondamentale la prima distinzione tra prurito con lesioni cutanee associate e potenzialmente da causa dermatologica o prurito con lesioni cutanee secondarie da grattamento. Da notare anche la differenziazione in fasce d'età che può ulteriormente guidare verso la diagnosi (paziente anziano, età fertile/gravidenza). Inoltre, solo in ultima istanza, dopo una diagnosi clinica, si procederà ad eventuali approfondimenti laboratoristici o strumentali che saranno comunque da questa guidati.

Inoltre, l'Associazione dei Dermatologi britannica nel 2018 ha stilato delle raccomandazioni rivolte ai Medici di Medicina Generale per lo Screening in pazienti con prurito generalizzato senza rash.⁷

<p>Screening <u>raccomandato</u> nel prurito generalizzato (<i>Forza della raccomandazione D</i>)</p>	<p>Anamnesi dettagliata Esame obiettivo dettagliato Ferritina Emocromo Urea ed Elettroliti Esami di funzionalità epatica VES/PCR Rx Torace</p>
<p>Screening <u>opzionale</u> in caso di sospetto clinico <u>addizionale</u> (<i>Forza della raccomandazione D</i>)</p>	<p>Ricerca di fonti di perdita ematica Acidi biliari LDH Esami di funzionalità tiroidea Glicemia ed Emoglobina glicata Calcio e Fosfato (ev. 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 Screening per malaria e parassiti intestinali Biopsia cutanea</p>

7. Terapia

Misure terapeutiche generali⁵

Evitare: fattori che seccano 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

Tab. II - Approccio terapeutico sintomatico nel prurito cronico⁵

<u>Step 1</u>	Misure terapeutiche generali Iniziale terapia sintomatica: antistaminici H1 sistemici (no evidenza in prurito colestatico o nefrogenico), corticosteroidi topici
<u>Step 2</u>	Terapia sintomatica se origine sconosciuta
<u>Step 3</u>	Se prurito di origine sconosciuta refrattario alla terapia del secondo step: terapia sintomatica topica e/o sistemica (ad es. capsaicina, agonisti cannabinoidi, gabapentin, fototerapia UV, ciclosporina)

Trattamento concomitante in ogni step: diagnosi e trattamento della malattia sottostante; se disturbi del sonno antistaminici H1 sedativi, tranquillanti, antidepressivi triciclici; cura psicosomatica, terapia comportamentale; se lesioni da grattamento disinfettare ed applicare corticosteroidi topici.

Nessun trial clinico randomizzato ha riscontrato che esiste una terapia efficace e sicura per il prurito cronico generalizzato di origine sconosciuta.⁷

8. Il Prurito Cronico in Medicina Generale

Il Medico di Medicina Generale è il primo contatto del paziente ed ha un ruolo inestimabile nel percorso diagnostico-terapeutico poiché conosce in maniera completa il paziente, la sua storia clinica, farmacologica, familiare, i suoi fattori di rischio ed il suo tessuto psicosociale. Inoltre egli ha una continuità di cura a lungo termine col paziente e, poiché la causa del prurito può non evidenziarsi inizialmente, il follow-up da parte del Medico di Famiglia diventa importante. Il prurito cronico generalizzato ha una causa significativa sottostante nel 20-30% dei casi.⁷ Se però l'iniziale visita medica orienta verso un prurito generalizzato idiopatico, può essere raccomandato inizialmente dare consigli sullo stile di vita quali mantenere le unghie corte, utilizzare lozioni emollienti e prescrivere contestualmente antistaminici non sedativi per un breve periodo.⁷ C'è scarsa evidenza in merito a quando inviare un paziente con prurito idiopatico generalizzato allo specialista ma le raccomandazioni consigliano di inviarlo in caso di dubbio diagnostico o quando il paziente manifesta stress per il sintomo nonostante il management di primo livello.^{71,72}

Sono finora solo due gli studi clinici pubblicati, effettuati nel contesto della Medicina Generale, che offrono delle valutazioni statistiche in merito alle diagnosi ed all'operato dei medici di famiglia. Nello studio australiano BEACH, su 5.122 visite mediche richieste dai pazienti per sintomatologia da prurito, solo nel 51.6% dei casi è stato possibile giungere ad una diagnosi certa di prurito. Tra questi casi, la diagnosi più comune si è rivelata essere dermatite allergica/da contatto (31%); tra le altre diagnosi compaiono orticaria (8%), dermatofitosi (6%), dermatite seborroica (6%), reazione allergica (4,7%) e reazione avversa a farmaco (2%). Nel 14% degli incontri l'eziologia del prurito è rimasta non diagnosticata. I farmaci più frequentemente prescritti sono stati corticosteroidi topici; solo a seguire antistaminici sistemici e antifungini/antiparassitari topici. Gli esami di laboratorio sono stati prescritti raramente (10.6% dei casi). E' stata riscontrata una quasi totale assenza di imaging e solo il 4.5% dei pazienti è stato inviato a specialisti (soprattutto dermatologi).⁸

Un altro studio in merito effettuato a Leipzig sempre nel setting della Medicina Generale (SESAM 2) ha esaminato 8.877 pazienti nell'arco di un anno, lo 0.7% dei quali soffriva di prurito ed il 65.6% di questi pazienti erano donne. Tra le eziologie più frequenti, anche qui ritroviamo in maniera percentualmente più rappresentata la dermatite da contatto (23.4%), a seguire la dermatofitosi e lo Zoster (entrambi 7.8%), nel 6.3% dei casi si trattava di una reazione allergica, mentre nel 4.7% di orticaria. L'84,4% dei medici ha prescritto farmaci. Il 14.1% dei pazienti è stato inviato a specialisti.¹¹

L'Associazione dei Dermatologi britannica nel 2018 ha provato a stilare delle linee guida di riferimento sul management del prurito generalizzato in adulti senza dermatosi sottostante. Ne sono risultate le seguenti raccomandazioni rivolte ai Medici di Medicina Generale.⁷

Raccomandazioni Generali
<ul style="list-style-type: none"> • I Medici di Medicina Generale devono effettuare regolari follow-up dei pazienti con prurito cronico in cui la causa sistemica sottostante non sia conosciuta (<i>Forza della Raccomandazione D GPP (Good Practice Point); Livello di Evidenza 4</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con prurito generalizzato di origine sconosciuta devono ricevere: <ul style="list-style-type: none"> - consigli sulle cure personali ed emollienti (<i>D GPP; 4</i>) - a seguire un breve ciclo di antistaminici non sedativi (<i>B; 2++</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con prurito generalizzato di origine sconosciuta devono essere indirizzati a specialisti in caso di dubbio diagnostico o se il management iniziale non allevia i sintomi (<i>D GPP; 4</i>)

Raccomandazioni nella Popolazione Anziana
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti anziani con prurito devono inizialmente essere trattati con emollienti e steroidi topici per almeno 2 settimane nel sospetto di un eczema asteatosico (<i>D; 4</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti anziani con prurito che non hanno risposto al trattamento iniziale devono essere rivalutati (<i>D; 4</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Creme idratanti con elevato contenuto lipidico sono da preferire negli anziani (<i>D; 4</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti anziani con prurito possono beneficiare del Gabapentin (<i>D; 3</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti anziani con prurito non devono essere trattati con antistaminici sedativi (<i>C; 2++</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con prurito generalizzato di origine sconosciuta devono essere indirizzati a specialisti in caso di dubbio diagnostico o se il management iniziale non allevia i sintomi (<i>D GPP; 4</i>)

9. Considerazioni Economiche

Non ci sono studi che valutino l'impatto economico del prurito cronico secondario né del prurito generalizzato di origine sconosciuta. Esistono, di contro, diversi studi relativi agli interventi di nursing psicosociale effettuati in questo contesto. Uno di questi studi, randomizzato e controllato, ha evidenziato che le spese maggiori sono associate ai primi tre mesi di sintomatologia. I benefici, intesi come primo giorno con riduzione del prurito, aumentano dopo questi 3 mesi conducendo ad un favorevole incremento del rapporto costo-beneficio.⁷³

10. Il Prurito Cronico nel contesto dei Medici di Medicina Generale altoatesini

10.1 Obiettivi: Obiettivo di questo studio è stato quello di determinare prevalenza, eziologia, management ed outcome dei pazienti affetti da prurito cronico afferenti allo studio del Medico di Medicina Generale.

10.2 Metodi: E' stato effettuato uno studio retrospettivo mediante analisi di dati raccolti dai database di due Medici di Medicina Generale altoatesini nell'arco di due mesi. Successiva analisi statistica tenendo conto dei dati anagrafici dei pazienti, della loro storia clinica, terapie proposte, eventuali approfondimenti diagnostici ed outcome.

10.3 Risultati: Nel periodo preso in considerazione (2 mesi), sono stati visitati 31 pazienti affetti da prurito cronico, suddivisi in 15 pazienti appannaggio del primo Medico di Medicina Generale e 16 del secondo, con una media di circa 4 pazienti a settimana. La prevalenza emersa è risultata essere dello 0.2%.

Per quanto attiene ai dati anagrafici dei pazienti, il 58% di questi era di sesso femminile e l'età media complessiva di 72.4 anni (lievemente maggiore per i pazienti di sesso maschile: 77 vs 69). Suddividendo i pazienti in fasce d'età equiparabili a quelle degli altri due studi in merito presenti in letteratura, si evince come nella nostra casistica il 51.6% dei pazienti abbia un'età superiore ai 75 anni.

Al momento della valutazione, la durata della sintomatologia riferita da ciascun paziente andava da un minimo di 3 mesi ad un massimo di 30 anni con una media di 4.2 anni.

Per quanto attiene la tipologia di prurito, solo il 35.5% dei pazienti riferiva presenza di prurito diffuso a tutta la superficie corporea, il 72.7% dei quali era di sesso femminile. I restanti 20 casi su 31 presentavano prurito localizzato. Non è stata riscontrata alcuna significatività statistica correlando la localizzazione diffusa del prurito e l'età dei pazienti essendo questi di diverse epoche cronologiche.

In merito alla sede e differenziando per sesso, per quanto attiene i pazienti di sesso femminile, tale sintomatologia veniva riferita principalmente a "tutto il corpo" (44.5%) ed a seguire agli arti superiori ed inferiori in egual misura (22.5%). Da notare un caso di prurito brachioradiale in una donna di 60 anni ed un caso di prurito localizzato esclusivamente ai palmi delle mani ed alla pianta dei piedi in una donna di 59 anni affetta da diabete mellito e colelitiasi. Sui 13 pazienti uomini, 4 lamentavano prurito diffuso, 3 localizzato alla regione lombare ed agli arti inferiori, 2 a carico del tronco, 1 delle braccia ed un paziente era affetto da prurito anale. Inoltre, sempre tra i pazienti di sesso maschile è degna di nota la presenza di prurito alla testa (23%) in coloro che avevano precedentemente sofferto di Herpes Zoster oftalmico.

Nel 19.3% dei casi in esame, il prurito si manifestava esclusivamente o prevalentemente durante la notte.

Il 51.6% dei pazienti mostrava la presenza di lesioni associate, principalmente eritema ed escoriazioni da grattamento. Inoltre, 4 pazienti si sono presentati alla prima visita con sintomi

d'accompagnamento quali lacrimazione, sensazione di chiusura della gola e cefalea, quest'ultima però esclusivamente nei pazienti con prurito post-erpetico.

Le comorbidità della popolazione in esame sono risultate essere quelle frequenti in questa fascia d'età: ipertensione (45%), dislipidemia (32.3%), diabete mellito (25.8%), BPCO/patologie polmonari (19.3%), queste ultime maggiormente rappresentate tra gli uomini. Da notare anche, seppur in percentuali esigue, la presenza di pazienti con substrato allergico/asmatico, pazienti con deficit di vitamina D e due casi di pazienti affetti da neoplasie quali, nello specifico, policitemia vera e mieloma multiplo.

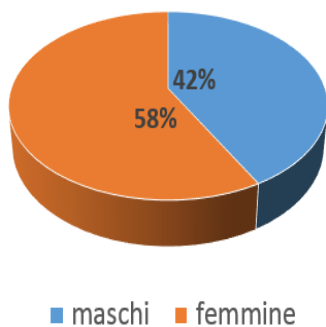
Nella maggior parte dei casi (45.2%), non è stato possibile risalire all'eziologia del prurito. Eziologie invece acclamate si sono rivelate essere il diabete mellito, includendo anche la sua complicanza nefrologica (12.9%), eczema atopico (9.7%), post-erpetico (9.7%), da farmaci (nello specifico Bisoprololo, Escitalopram e Fluimucil che sono stati sospesi) (6.4%), senile (6.4%) e paraneoplastico (un caso di mieloma multiplo ed uno di policitemia vera) (6.4%). Presente anche un caso anche di proctite cronica.

Andando ad analizzare il procedere del Medico di Medicina Generale si nota come il 57% dei medici non abbia ritenuto opportuno, quantomeno *ab initio*, prescrivere una visita specialistica. Il 44% dei Medici di Famiglia invece ha prescritto visite specialistiche (dermatologica, internistica o reumatologica) con priorità prevalentemente breve (36%) o differibile (36%), le restanti 18% programmate mentre 1 visita urgente in una paziente di 23 anni affetta da orticaria cronica idiopatica diffusa da 8 anni. Tali visite però nel 7% dei casi non risultano espletate dal paziente. Esami ematochimici di controllo sono stati prescritti solo nel 9.7% dei pazienti.

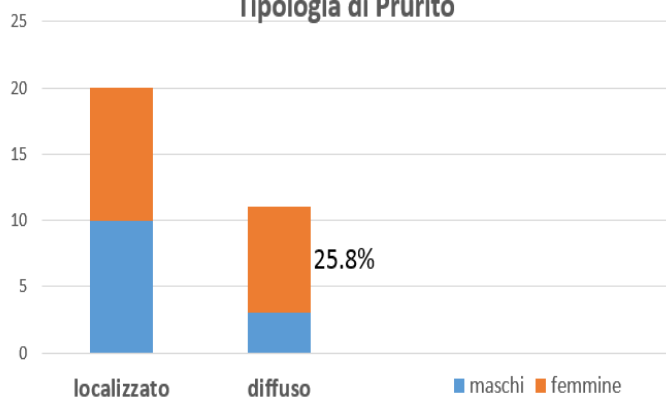
Le terapie prescritte sempre dal Medico di Medicina Generale si sono rivelate in linea con quanto già sancito dal consenso unanime in materia, ovverosia antistaminici (77.4%) e terapia topica idratante (45.2%) nella maggior parte dei casi in associazione tra loro. Segue la terapia topica cortisonica (25.8%), terapia sistemica cortisonica (12.9%) e terapia con Pregabalin nei casi di prurito post-erpetico (9.7%).

Nonostante le varie combinazioni di terapie, i consigli sullo stile di vita ed il trattamento delle comorbidità quali possibili cause o comunque "aggravanti" del prurito cronico, solo il 45% dei pazienti ha riferito al proprio Medico di Famiglia un miglioramento della sintomatologia. Dai database non è stato possibile risalire esattamente al momento in cui si è assistito al miglioramento dei sintomi.

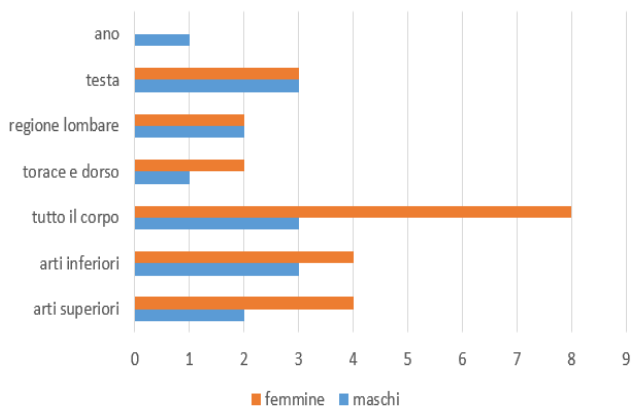
Sesso



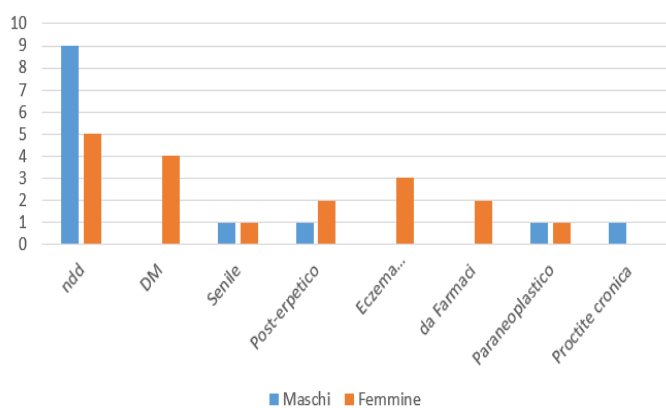
Tipologia di Prurito



Sede



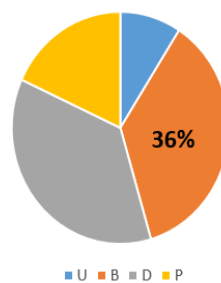
Eziologia



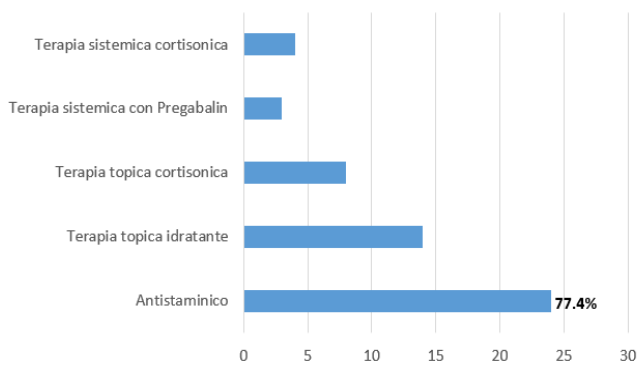
Visita Specialistica



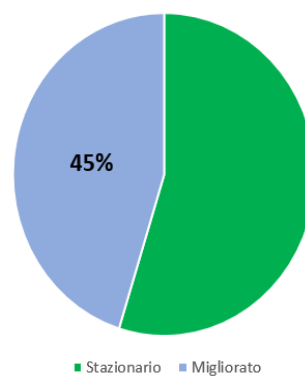
Priorità della Visita



Terapia Prescritta



Outcome



11. Discussione

Da quanto analizzato, nonostante i dati a disposizione siano limitati, emerge in primo luogo come il prurito cronico si confermi essere un sintomo sottostimato nell'ambito della Medicina Generale. Una prevalenza dello 0.2% a fronte di percentuali di prevalenza dello 0.6-0.7% nelle casistiche esistenti inerenti la Medicina Generale denota come non sempre questo sintomo venga codificato nei database dei Medici di Famiglia.

La preponderanza del sesso femminile è in accordo sia con lo studio australiano BEACH che con il tedesco SESAM 2.

L'età media dei pazienti esaminati si attesta intorno ai 72 anni, risultando in una fascia d'età superiore rispetto a quanto presente nei due studi pubblicati precedentemente, in entrambi i quali la popolazione maggiormente affetta da prurito cronico sembra appartenere alla fascia d'età compresa tra i 45 ed i 64 anni.

A differenza della nostra analisi che suddivide il prurito in diffuso e localizzato e prende in considerazione quali sono i distretti del corpo maggiormente affetti, nessuno dei due studi precedenti ha dedicato spazio a tale approfondimento né alle lesioni associate.

Nonostante la presenza di comorbidità potenzialmente causative o favorenti la comparsa di prurito, quasi la metà dei casi in oggetto non ha ricevuto una diagnosi eziologica, confermandosi il prurito cronico generalizzato idiopatico il più frequente nella popolazione generale.

In merito alla eziologia, nello studio australiano le dermatiti allergiche/da contatto hanno un ruolo predominante mentre il 14% dei casi rimane non diagnosticato. Anche lo studio tedesco riflette questa come diagnosi prevalente e non riscontra associazioni statisticamente significative con malattie sistemiche. Nel nostro studio invece il 45% dei casi non ha trovato una chiara diagnosi eziologica, attestandosi invece il diabete mellito con le sue complicanze nefrologiche come la patologia eziologica più frequente.

Prendendo in esame il procedere dei Medici di Famiglia, si nota come sia alta la percentuale che in Alto Adige richieda accertamenti di secondo livello, nello specifico, visite specialistiche (44%), viceversa, solo il 9.7% dei medici richiede esami ematochimici di approfondimento. Nella letteratura esistente, solo lo studio australiano ha preso in considerazione tale dato. Da tale studio è emerso come solo il 4.5% dei Medici di Famiglia australiani invii il paziente a visita specialistica mentre il 10.6% sottopone il paziente ad approfondimenti ematochimici. Totale assenza di test di imaging si rileva in entrambi gli studi. Questo potrebbe farci dedurre come nella maggior parte dei casi il Medico di Medicina Generale proceda per via sintomatica, riferendo una ricerca approfondita della eziologia del prurito ad un secondo momento qualora tale sintomo non venga alleviato dalla terapia iniziale.

In linea con la letteratura esistente, in tutti i casi i Medici di Famiglia altoatesini hanno intrapreso inizialmente la terapia sintomatica, indipendentemente dalla richiesta di una successiva valutazione specialistica che nel 7% dei casi non risulta essere stata espletata dal paziente. E' verosimile ritenere che, in questi casi, il paziente possa aver eseguito la visita senza poi portarne il referto al proprio Medico di Medicina Generale, così come non può escludersi che, a seguito della remissione della sintomatologia, il paziente non abbia effettuato la visita specialistica.

Viceversa, non tutti i pazienti visitati dai Medici di Famiglia australiani e tedeschi hanno ricevuto al momento della prima visita una terapia medica ma solo il 77% e l'84% rispettivamente. Inoltre, a differenza del management australiano, in cui spiccano come prima scelta terapeutica i corticosteroidi topici (80%), seguiti da antistaminici, nella nostra casistica figurano gli antistaminici e la terapia topica idratante come prime due misure terapeutiche principali.

Né lo studio BEACH né il SESAM 2 hanno preso in considerazione l'outcome. Nonostante l'esiguo numero di pazienti e la difficoltà oggettiva di risalire tramite i database e le visite a studio all'accertamento dell'outcome, nel nostro studio la maggior parte dei pazienti non sembra aver manifestato miglioramento della sintomatologia riferendo stazionarietà (55%) ad una distanza media di circa due settimane dall'inizio del trattamento.

In nessuno degli studi esistenti in letteratura nel setting della Medicina Generale né nel presente studio i pazienti sono stati valutati in merito all'intensità del prurito né all'influenza di questo sulla loro qualità di vita. Questi si configurerebbero come i parametri più importanti da investigare routinariamente per valutare il prurito.⁴ Purtroppo, metodi ed interpretazione dell'entità del prurito nel contesto clinico ed in quello sperimentale (trial clinici) variano in ogni paese e non permettono ancora il confronto standardizzato degli outcome. In Europa non c'è alcun metodo ampiamente accettato né validato per misurare il prurito, per di più le scale esistenti e da alcuni utilizzate non sono validate nella lingua di ogni paese.

12. Conclusioni

Sintomo aspecifico e di difficile inquadramento eziologico, il prurito cronico influenza notevolmente la qualità di vita di chi ne è affetto. Si manifesta frequentemente anche in ambito non dermatologico e non sempre risulta di facile inquadramento diagnostico. Pochi sono gli studi che cercano di inquadrarne la prevalenza e l'impatto sulla qualità di vita in setting internistici, ancora minori in ambito di Medicina Generale. Anche la terapia spesso si rivela esclusivamente sintomatica e poco risolutiva. I dati raccolti dal nostro studio risultano parzialmente in linea con i pochi studi esistenti in merito in letteratura. Sarebbe auspicabile una valutazione su più larga scala ed attinente anche l'impatto del prurito sulla qualità di vita di chi ne è affetto. Emerge dunque la necessità per i Medici di Medicina Generale di un algoritmo diagnostico di semplice utilizzo e sufficientemente validato a tale scopo. Nonostante la misurazione del prurito sia importante per obiettivare un sintomo che ha carattere prevalentemente soggettivo, ancora più importante è avere a disposizione un percorso diagnostico-terapeutico che ci supporti nelle nostre decisioni e che tenga conto della epidemiologia del prurito della Medicina Generale.

Bibliografia

1. Weisshaar EW, Dalgard F. Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 339–350.
2. Hay RJ, Johns NE, Williams HC et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1527-1534.
3. Ständer S, Augustin M, Reich A et al. Pruritus Assessment in Clinical Trials: Consensus Recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 509-514.
4. Ständer S, Zeidler C, Riepe C et al. European EADV network on assessment of severity and burden of Pruritus (PruNet): first meeting on outcome tools. *JEADV* 2016; 30: 1144-1147.
5. Weisshaar E, Szepietowski JC, Darsow U et al. European Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 563-581.
6. Ständer S, Zeidler C, Augustin M et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. AWMF-Reg. Nr.: 013-048; Version 3.0/2016, Stand: 08.05.2016.
7. Millington GWM, Collins A, Lovell CR et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. *British Journal of Dermatology* 2018; 178: 34-60.
8. Britt H, Pan Y, Miller GC et al. Presentations of „itch“ in Australian general practice. *Aust Fam Physician* 2004; 33(7): 488.
9. McCormick A, Fleming D, Charlton J. Morbidity Statistics from General Practice. Fourth national study 1991–1992. London: Her Majesty's Stationery Office; 1995.
10. Lamberts H, Okkes I. Patients with chronic alcohol abuse in Dutch family practices. *Alcohol Alcohol*. 1999; 34(3): 337-345.
11. Frese T, Herrmann K, Sandholzer H. Pruritus as Reason for Encounter in General Practice. *J Clin Med Res* 2011; 3(5): 223-229.
12. Leslie TA. Itch. *Medicine* 2013; 41: 367-371.
13. Luo J, Feng J, Liu S et al. Molecular and cellular mechanisms that initiate pain and itch. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 3201-3223.
14. Kleyn CE, McKie S, Ross A et al. A temporal analysis of the central neural processing of itch. *Br J Dermatol* 2012; 166: 994-1001.
15. Streit M, Von Felbert V, Braathen LR. Pruritus sine materia. Pathophysiology, diagnostic assessment and therapy. *Hautarzt*. 2002; 53(12): 830-849.
16. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 291–294.

17. Berger TG, Shive M, Harper GM. Pruritus in the older patient: a clinical review. *JAMA* 2013; 310: 2443-2450.
18. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T et al. Klinische Klassifikation von chronischem Pruritus. Interdisziplinärer Konsensusvorschlag für einen diagnostischen Algorithmus. *Hautarzt* 2006; 57: 390–394.
19. Weisshaar E, Apfelbacher C, Jäger G et al. Pruritus as a leading symptom: clinical characteristics and quality of life in German and Ugandan patients. *Br J Dermatol* 2006; 155: 957-964.
20. Dalgard F, Svensson A, Holm JO et al. Self-reported skin morbidity in Oslo. Associations with sociodemographic factors among adults in a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2004; 151: 452–457.
21. Dalgard F, Dawn AG, Yosipovitch G. Are itch and chronic pain associated in adults? Results of a large population survey in Norway. *Dermatology* 2007; 214: 305–309.
22. Mattered U, Apfelbacher C, Loerbroks A. Prevalence, correlates and characteristics of chronic pruritus: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 674–679.
23. Ständer S, Schäfer I, Phan NQ et al. Prevalence of chronic pruritus in Germany: results of a cross-sectional study in a sample working population of 11,730. *Dermatology* 2010; 221: 229–235.
24. Zirwas MJ, Seraly MP. Pruritus of unknown origin: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45(6): 892-896.
25. Kantor GR, Lookingbill DP. Generalized pruritus and systemic disease. *J Am Acad Dermatol*. 1983; 9(3): 375-382.
26. Yosipovitch G, Goon AT, Wee J et al. Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus. *Int J Dermatol* 2002; 41: 212–216.
27. Szepietowski JC, Reich A, Wisnicka B. Itching in patients suffering from psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2002; 10: 221–226.
28. Szepietowski JC, Reich A, Wisnicka B. Pruritus and psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1284.
29. Szepietowski JC, Salomon J. Uremic pruritus: still an important clinical problem. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 842–843.
30. Krajnik M, Zylicz Z. Pruritus in advanced internal diseases. Pathogenesis and treatment. *Neth J Med* 2001; 58: 27–40.
31. Szepietowski JC, Balaskas E, Taube KM et al. Quality of life in patients with uraemic xerosis and pruritus. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 313–317.

32. Pisoni RL, Wikstrom B, Elder SJ et al. Pruritus in haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3495–3505.
33. Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G. An update on pruritus associated with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 11–20.
34. Kimmel M, Alscher DM, Dunst R et al. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 749–755.
35. Dugas-Breit S, Schopf P, Dugas M et al. Baseline serum levels of mast cell tryptase are raised in hemodialysis patients and associated with severity of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 343–347.
36. Wikstrom B, Gellert R, Ladefoged SD et al. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3742–3747.
37. Duque MI, Thevarajah S, Chan YH et al. Uremic pruritus is associated with higher kt/V and serum calcium concentration. *Clin Nephrol* 2006; 66: 184–191.
38. Goetz DW. Idiopathic itch, rash, and urticaria/angioedema merit serum vitamin D evaluation: a descriptive case series. *W V Med J* 2011; 107:14–20.
39. Kremer AE, Bolier R, van Dijk R et al. Advances in pathogenesis and management of pruritus in cholestasis. *Dig Dis* 2014; 32: 637–645.
40. Dogra S, Jindal R. Cutaneous manifestations of common liver diseases. *J Clin Exp Hepatol* 2011; 1: 177–184.
41. Beard MP, Millington GWM. Recent developments in the specific dermatoses of pregnancy. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 1–4.
42. Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol* 2005; 43: 1078–1088.
43. Neilly JB, Martin A, Simpson N et al. Pruritus in diabetes mellitus: investigation of prevalence and correlation with diabetes control. *Diabetes Care* 1986; 9: 273–275.
44. Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 315–331.
45. Caravati CM, Jr., Richardson DR, Wood BT et al. Cutaneous manifestations of hyperthyroidism. *South Med J* 1969; 62: 1127–1130.
46. Bharati A, Yesudian PD. Positivity of iron studies in pruritus of unknown origin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:617–618.
47. Hamilton DV, Gould DJ. Generalized pruritus as a presentation of idiopathic haemochromatosis. *Br J Dermatol* 1985; 112: 629.
48. Lidstone V, Thorns A. Pruritus in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:305–12.
49. Polat M, Öztas P, Ilhan MN et al. Generalized pruritus: a prospective study concerning etiology. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9:39–44.

50. Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol* 2001; 115: 619–621.
51. Gilbert HS, Warner RR, Wasserman LR. A study of histamine in myeloproliferative disease. *Blood* 1966; 28: 795–806.
52. Kremer AE, Bolier R, van Dijk R et al. Advances in pathogenesis and management of pruritus in cholestasis. *Dig Dis* 2014; 32: 637–645.
53. Eisman S. Pruritic papular eruption in HIV. *Dermatol Clin* 2006; 24: 449–457.
54. Funkhouser TA, Carr WW. A 34-year-old man with chronic itching and peripheral and submucosal eosinophilia. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 77–81.
55. Kolárová L. Schistosomes causing cercarial dermatitis: a minireview of current trends in systematics and of host specificity and pathogenicity. *Folia Parasitol (Praha)* 2007; 54: 81–87.
56. Savk O, Savk E. Investigation of spinal pathology in notalgia paresthetica. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1085–1087.
57. Marziniak M, Phan NQ, Raap U et al. Brachioradial pruritus as a result of cervical spine pathology: the results of a magnetic resonance tomography study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 756–762.
58. Yosipovitch G, Samuel LS. Neuropathic and psychogenic itch. *Dermatol Ther* 2008; 21: 32–41.
59. Brenaut E, Nizery-Guermeur C, Audebert-Bellanger S et al. Clinical characteristics of pruritus in neurofibromatosis 1. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 398–399.
60. Stumpf A, Stander S. Neuropathic itch: diagnosis and management. *Dermatol Ther* 2013; 26: 104–109.
61. Fjellner B, Arnetz BB. Psychological predictors of pruritus during mental stress. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 504–508.
62. Schut C, Grossman S, Gieler U et al. Contagious itch: what we know and what we would like to know. *Front Hum Neurosci* 2015; 9: 57.
63. Gupta MA, Gupta AK. Stressful major life events are associated with a higher frequency of cutaneous sensory symptoms: an empirical study of non-clinical subjects. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 560–565.
64. Verhoeven EW, de Klerk S, Kraaimaat FW et al. Biopsychosocial mechanisms of chronic itch in patients with skin diseases: a review. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 211–218.
65. Kim HJ, Park JB, Lee JH et al. How stress triggers itch: a preliminary study of the mechanism of stress-induced pruritus using fMRI. *Int J Dermatol* 2016; 55: 434–442.
66. Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice. Chronic pruritus. *N Engl J Med* 2013; 368: 1625–1634.

67. Kretzmer GE, Gelkopf M, Kretzmer G et al. Idiopathic pruritus in psychiatric inpatients: an explorative study. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 344–348.
68. Reich A, Ständer S. Drug-induced Pruritus: A Review. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 236–244.
69. Yalcin B, Tamer E, Toy GG et al. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol* 2006; 45: 672–676.
70. Weisshaar E, Diepgen TL, Luger TA et al. Pruritus in pregnancy and childhood – do we really consider all relevant differential diagnoses? *Eur J Dermatol* 2005; 15: 320–331.
71. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical knowledge summaries. Itch – widespread. Available at: <http://cks.nice.org.uk/itch-widespread#!backgroundsub> (last accessed 19 July 2019).
72. National Health Service Scotland. Dermatology patient pathways. Available at: <http://www.dermatology.nhs.scot/dermatology-pathways> (last accessed 19 July 2019).
73. van Os-Medendorp H, Guikers CLH, Eland-de Kok PCM et al. Costs and cost-effectiveness of the nursing programme ‘Coping with itch’ for patients with chronic pruritic skin disease. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1013–1021.