

PRURIGO NODULAR ASOCIAT CU POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMUNĂ

PRURIGO NODULARIS ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE POLYENDOCRINOPATHY

M. IRIMIE*, **, ANDREEA SCÂRNECIU**, ORSOLYA KELEMEN***, L.G. FEKETE***, CLAUDIA ALEXANDRINA IRIMIE****

Rezumat

Introducere: Prurigo nodular este o dermatoză de cauză necunoscută caracterizată prin apariția de papule și noduli intens pruriginoși localizați simetric pe fețele extensoare ale membrelor și uneori pe trunchi. Prurigo nodular apare în contextul unor afecțiuni dermatologice, sistemice, neurologice sau psihiatrice. Prezentăm cazul unei paciente cu prurigo nodular asociat cu poliendocrinopatie autoimună.

Caz clinic: Pacientă în vârstă de 43 de ani cunoscută cu prurigo nodular de circa 10 ani, cu DZ tip 1 insulino-dependent din 2010 complicat cu boală renală cronică stadiul III, și boala Basedow-Graves din 2014, se internează în clinica noastră în noiembrie 2017 prezentând astenie neuromusculară cu agravare progresivă, tulburări gastro-intestinale, cu hiperpigmentare tegumentară progresivă, cu noduli hiperpigmentați, intens pruriginoși, escoriați, diseminați simetric pe față, membre și trunchi. Coroborând datele clinice și investigațiile paraclinice a fost stabilit diagnosticul de boala Addison în context de poliendocrinopatie autoimună. Examenul histopatologic al unui nodul cutanat a indicat diagnosticul de prurigo nodular. Pentru afecțiunea cutanată s-a indicat terapie cu dapsonă 200 mg/zi, terapie sub care s-a observat dispariția treptată

Summary

Introduction: Prurigo nodularis (PN) is a dermatosis of unknown etiology, characterized by extremely pruritic papules and nodules symmetrically located on the extensor sides of the limbs and sometimes on the trunk. The etiology of PN has been associated with thyroid diseases, diabetes, chronic renal failure, cholestatic autoimmune hepatitis, internal neoplasia, HIV and HCV infection and psychiatric disorders. We present the case of a female patient with PN associated with autoimmune polyendocrinopathy.

Clinical case: A 43 years old female patient known with PN for about 10 years, with type 1 insulin-dependent diabetes mellitus complicated with stage 3 chronic kidney disease, with Basedow-Graves disease since 2014, is admitted into our clinic in October 2017 with the following accuses: progressively altering neuromuscular asthenia, gastrointestinal disturbances, progressive hyperpigmentation of the skin, intensely pruritic, hyperpigmented nodules symmetrically disseminated on the trunk, limbs and face. Corroborating clinical and laboratory data, the diagnosis of Addison's disease in the context of autoimmune polyendocrinopathy was established. Histopathological examination of a skin nodule indicated the diagnosis of PN. For the skin disorder, 200 mg dapsone therapy was indicated, gradual disappearance of nodules

* Departamentul de Dermatologie, Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania din Brașov / Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Transilvania University of Brașov.

** Departamentul de Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență din Brașov / Department of Dermatology, Emergency Clinical County Hospital Brașov.

*** Departamentul de Dermatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș / Department of Dermatology, University of Medicine and Pharmacy of Târgu-Mureș.

**** Departamentul de Endocrinologie, Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania din Brașov / Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Transilvania University of Brașov.

a nodulilor și a pruritului, rezidual rămânând mici cicatrici atrofice și acromice.

Discuții: Etiologia prurigoului nodular a fost asociată cu afecțiunile tiroidiene, diabetul zaharat, insuficiența renală cronică, hepatita colestatică autoimună, neoplaziile interne, infecția cu VHC sau cu HIV, și afecțiunile psihiatrice.

Concluzii: Particularitatea cazului prezentat este asocierea prurigo-ului nodular cu trei afecțiuni autoimune în cadrul unei poliendocrinopatii autoimune: diabet zaharat tip 1 insulino-dependent, boala Graves și boala Addison.

Cuvinte cheie: prurigo nodular, poliendocrinopatie autoimună, boala Basedow-Graves, boala Addison, diabet zaharat.

Intrat în redacție: 11.06.2019

Acceptat: 25.09.2019

and pruritus has been observed, residually remaining small atrophic and achromic scars.

Conclusions: The particularity of this case is the association of nodular prurigo with three autoimmune diseases during an autoimmune polyendocrinopathy: type 1 insulin-dependent diabetes mellitus, Graves' disease and Addison disease.

Key words: prurigo nodularis, autoimmune polyendocrinopathy, Graves' disease, Addison disease, diabetes mellitus.

Received: 11.06.2019

Accepted: 25.09.2019

Introducere

Prurigo nodular este o dermatoză de cauză necunoscută caracterizată prin apariția de papule și noduli intens pruriginoși cu aspecte clinice și histopatologice bine definite. [1] PN este caracterizat prin noduli numeroși, persistenți, intens pruriginoși, localizați simetric pe fețele extensoare ale membrilor și uneori pe trunchi, apărând în special la femei de vârstă medie.[2] Odată apărute leziunile de PN, rezoluția completă a leziunilor este rară. Pruritul și extensia zonei implicate afectează profund viața pacienților, influențând activitățile cotidiene și somnul. PN apare în contextul unor afecțiuni dermatologice, sistemice, neurologice sau psihiatrice.[3, 4] Prezentăm cazul unei paciente cu prurigo nodular asociat cu poliendocrinopatie autoimună.

Caz clinic

Pacientă în vârstă de 43 de ani cunoscută cu PN de circa 10 ani, cu DZ tip 1 insulino-dependent din 2010 complicat cu boală renală cronică stadiul III, și boala Basedow-Graves din 2014 sub terapie cu antitiroidiene de sinteză, cu tulburare anxios-depresivă, se internează în clinica noastră în noiembrie 2017 prezentând hiperpigmentare tegumentară progresivă, cu noduli hiperpigmentați, intens pruriginoși, escoriați, diseminați simetric pe membre și trunchi. Anamneza nu a evidențiat antecedente de traumatisme sau înțepături de insecte.

Introductions

Prurigo nodularis (PN) is a dermatosis of unknown etiology characterized by extremely pruritic nodules with well-defined clinical and histopathological aspects.[1] PN is characterized by numerous, persistent, intensely pruritic erupting on the extensor sides of the limbs occurring mainly in adults, especially middle-aged women.[2] Once PN have occurred, complete resolution of lesions is uncommon. Pruritus and progressive extension of involved area deeply affect the lives of the patients affecting everyday activities and sleep. The etiology of PN has been associated with thyroid diseases, diabetes, chronic renal failure, cholestatic autoimmune hepatitis, internal neoplasia, HIV and HCV infection and psychiatric disorders. [3, 4] We present the case of a female patient with PN associated with autoimmune polyendocrinopathy.

Clinical case

A 43 year old female patient diagnosed with PN for about 10 years, with type 1 insulin-dependent diabetes mellitus complicated with stage 3 chronic kidney disease since 2010 and Basedow-Graves' disease with antithyroid medication since 2014, mixed anxiety-depressive disorder, was admitted in our clinic in October 2017 presenting progressive cutaneous hyperpigmentation, intensely pruritic, excoriated, hyperpigmented nodules symmetrically dissemi-

La examenul clinic general pacienta era afebrilă, cu stare generală mediocră, cu astenie marcată cu agravare progresivă, cu exoftalmie bilaterală, tulburări gastrointestinale (greață, vărsături repetate), scădere progresivă în greutate cu țesut musculo-adipos slab reprezentat, parestezii la nivelul membrelor bilateral. Zgomotele cardiace erau ritmice dar bradicardice (AV 48 bpm) cu TA 80/50 mm Hg. Pacienta prezenta amenoree de 5 luni, testul de sarcină fiind negativ.

Examenul dermatologic a evidențiat un tegument uscat, cu elasticitate scăzută, cu numeroși noduli hiperpigmentați cu diametrul de aproximativ 1 cm, intens pruriginoși cu escoriații postgrataj, prezentând în centrul leziunii o masă hiperkeratozică, diseminați pe trunchi, membrele superioare și inferioare, și față. Leziunile nodulare aveau o evoluție de aproximativ 10 ani, cu apariția continuă de noi leziuni pe măsură ce leziunile mai vechi regresau spontan sau sub terapia topică. La nivelul feței, marilor pliuri, gambelor și pliurilor palmare pacienta prezenta o hiperpigmentație intensă cu debut de circa 6 luni cu accentuare progresivă (Fig. 1, 2 și 3).

În cazul clinic prezentat diagnosticul diferențial trebuie făcut cu keratoacantoamele eruptive generalizate, pemfigoidul nodular, TBC verucos, limfoame cutanate, lichen plan hipertrofic și scabia nodulară.

Examenul histopatologic efectuat de la nivelul unui nodul cutanat a descris o acantoză marcată, cu alungirea inegală a creștelor interpapilare, cu hipergranuloză și hiperkeratoză cu parakeratoză. În centrul leziunii epidermul prezenta ulceratie cu exsudat fibrinoleucocitar. Dermul papilar prezenta fibroză extinsă cu benzi de collagen orientate vertical. În dermul reticulat superficial se constată un discret infiltrat inflamator cronic limfocitar perivascular. Examenul histopatologic a indicat diagnosticul de prurigo nodular (Fig. 4).

Examinările de laborator au relevat eozinofilie (6,8%), hiponatremie, hiperkaliemie, valori crescute ale glicemiei, hemoglobinei glicozilate, ureei și creatininei, anticorpilor anti-tiroperoxidază, ACTH-ului, valori scăzute ale cortizolului bazal și stimulat cu ACTH exogen (tabelul I).

nated on the limbs, trunk and face. Anamnesis showed no history of trauma or insect bites.

General examination showed an afebrile patient with mediocre general status, progressive worsening asthenia, bilateral exophthalmia, gastrointestinal disturbances (nausea and repeated vomiting), progressive weight loss, poor adipose tissue, paresthesia of the limbs, bradycardia (48 times a minute) and blood pressure 80/50 mm Hg. The patient also presents amenorrhea for 5 months with negative pregnancy test.

Dermatological examination revealed dry skin with low elasticity, with numerous intensely pruritic, excoriated, hyperpigmented nodules with a diameter of about 1 cm, presenting a crust in the center. The nodules were disseminated across the lower and upper limbs, trunk and face. The nodular lesions had an evolution of about 10 years, with the continuous development of new lesions while the older lesions regressed spontaneously or under therapy. An intense progressive hyperpigmentation of the face, palmar and greater folds started 6 months ago (fig. 1, 2 and 3). In our case, differential diagnosis should be made with generalized eruptive keratoacanthomas, nodular pemphigoid, verrucous tuberculosis, cutaneous lymphomas, hypertrophic lichen planus and nodular scabies.

Histopathological examination of a cutaneous nodule described important acanthosis with uneven elongation of interpapillary ridges, hyperkeratosis with parakeratosis and hypergranulosis. In the center of the lesion the epidermis was ulcerated by the presence of a fibrino-leukocytic exudate. Papillary dermis presented extensive fibrosis with vertically oriented collagen bands. Deep dermis showed a discreet chronic perivascular lymphocytic infiltrate (fig. 4). Histopathological examination stated the diagnosis of prurigo nodularis.

Laboratory investigations showed eosinophilia (6.8%), hyponatremia, hyperkalemia, increased values of glycaemia, glycosylate hemoglobin, urea and creatinine, increased antithyroperoxidase antibodies, ACTH, and low basal and ACTH stimulated cortisol. Viral markers for hepatitis B and C and HIV test were negative (Table I).

Chest X-ray, abdominal ultrasonography, and cerebral MRI have showed no pathological signs.



Figura 1 - Hiperpigmentare intensă a feței, areolelor mamare, mâinilor și antebrățelor
Figure 1 – Intense hyperpigmentation of the face, hands and forearms



Figura 2 – Noduli hiperpigmentați, escoriați la nivelul trunchiului
Figure 2 – Excoriated, hyperpigmented nodules on the trunk



Figura 3 – Noduli escoriați pe fondul unui tegument hiperpigmentat la nivelul gambelor
Figure 3 – Excoriated nodules on hyperpigmented skin of extensor side of the calves

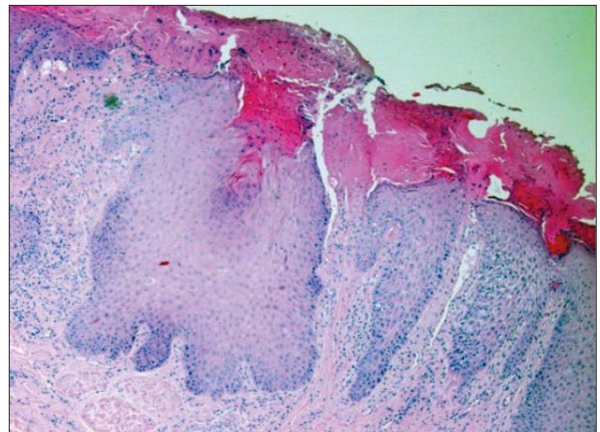


Figura 4 – Prurigo nodular – aspect histopatologic (colorație HE)
Figure 4 – Prurigo nodularis – histopathological appearance (hematoxylin and eosin stain)

Tabelul I – Valori de laborator

Investigație de laborator (unitate)	Valoare pacientă	Valori de referință laborator
Hb (g/dL)	12	11,7-15,5
Ht (%)	34,3	35-45
Leucocite (103/uL)	5,42	4-10
Trombocite (103/uL)	248	150-450
Glicemie (mg/dl)	144,46	75-105
Hb A1c (%)	7,7	4.8-5.6
Uree (mg/dl)	50,9	10-50
Creatinină (mg/dl)	1,45	0,5-1,2
Sodiu seric (mmol/L)	130	136-145
Potasiu seric (mmol/L)	6,84	3,5-5,1
FT4 (pmol/L)	11,6	12-22
TSH (uIU/mL)	5,09	0,27-4,5
Anticorpi anti-tiroglobulină (U/ml)	0,2	0-100
Anticorpi anti-tiroperoxidaza (IU/ml)	801,68	0-50
Estradiol (pg/ml)	31	<28
Testosteron (ng/ml)	0,23	0,14-0,76
FSH (UI/L)	54,07	23-116,30
Cortizol bazal (nmol/L)	58,94	64-536
Cortizol - test stimulare cu ACTH exogen (nmol/L)	61,23	64-536
ACTH (pmol/L)	1354	1,6-13,9
G-6-PD (U/gHb)	9,8	8,0-13,0

Markerii virali pentru hepatitele B și C și testul HIV au fost negativi.

Radiografia pulmonară, ecografia abdomino-pelvină și RMN-ul cerebral nu au evidențiat modificări patologice. Ecografia glandei tiroidiene a arătat o structură omogenă fără leziuni nodulare/chistice. Ecografia glandelor paratiroidiene relevă un diametru crescut bilateral, structură omogenă globuloasă, ecogenitate ușor redusă față de parenchimul tiroidian, și multipli ganglioni limfatici jugulo-carotidieni bilateral cu diametrul crescut 2-4 mm. CT abdominal a evidențiat glande suprarenale atrofice.

Coroborând datele clinice și investigațiile paraclinice a fost stabilit diagnosticul de insuficiență corticosuprarenală primară (boala Addison) în context de poliendocrinopatie autoimună (diabet zaharat tip 1, boala Graves). S-a efectuat terapie de echilibrare volemică și hidroelectrolitică, și terapie de substituție cu prednison 7,5 mg/zi și fludrocortizon 0,1 mg/zi.

Table I – Laboratory investigations

Laboratory investigations (unit)	Patient values	Laboratory reference values
Haemoglobin (g/dL)	12	11.7-15.5
Hematocrit (%)	34.3	35-45
Leukocytes (103/uL)	5.42	4-10
Platelets (103/uL)	248	150-450
Glycaemia (mg/dL)	144.46	75-105
Hb A1c (%)	7.7	4.8-5.6
Urea (mg/dL)	50.9	10-50
Creatinine (mg/dL)	1.45	0.5-1.2
Seric sodium (mmol/L)	130	136-145
Seric potassium (mmol/L)	6.84	3.5-5.1
FT4 (pmol/L)	11.6	12-22
TSH (uIU/mL)	5.09	0.27-4.5
Antithyroglobulin antibodies (U/mL)	0,2	0-100
Anti-thyroid peroxidase antibodies (IU/mL)	801.68	0-50
Estradiol (pg/mL)	31	<28
Testosterone (ng/mL)	0.23	0.14-0.76
FSH (UI/L)	54.07	23-116.30
Basal cortisol (nmol/L)	58.94	64-536
Cortisol - ACTH stimulation test (nmol/L)	61.23	64-536
ACTH (pmol/L)	1354	1.6-13.9
G-6-PD (U/gHb)	9.8	8.0-13.0

Thyroid gland echography showed a homogenous structure with no nodular or cystic lesions, and parathyroid glands with increased diameters, homogenous globular structure, with lower echogenicity in comparison to the thyroid parenchyma. Abdominal CT scan showed atrophic suprarenal glands.

Corroborating clinical and laboratory data, the diagnosis of primary adrenal insufficiency (Addison disease) in the context of an autoimmune polyendocrinopathy (type 1 diabetes mellitus and Graves' disease) was established.

Volumetric and hydroelectrolytic rebalancing therapy and substitution therapy with prednisone 7.5 mg/day and fludrocortisone 0.1 mg/day was performed. Since the diagnosis of nodular prurigo was made, the patient has repeatedly been receiving H1 antihistamine therapy, potent topical corticosteroids, cryotherapy, but with unsatisfactory and short-term results. A therapy with dapsone 200 mg/day has

Din momentul stabilirii diagnosticului de prurigo nodular pacienta a urmat în mod repetat terapie cu antihistaminice anti-H1, topice cu dermatocorticoizi potenți, inhibitori de calcineurină (pimecrolimus), crioterapie, dar rezultatele au fost nesatisfăcătoare și de scurtă durată. În noiembrie 2017 s-a indicat terapie cu dapsonă 200 mg/zi, terapie sub care evoluția a fost favorabilă cu dispariția treptată a nodulilor și a pruritului, rezidual rămânând mici cicatrici atrofice și acromice.

Discuții

PN este caracterizat de numeroși noduli bruni, de aproximativ 1 cm, intens pruriginosi, cu suprafața hiperkeratozică, escoriați, acoperiți de cruste secundare gratajului intens, fiind diseminați simetric în special pe fețele de extensie ale extremităților și trunchi. [5] La nivelul toracelui posterior poate exista o zonă fără leziuni cutanate, datorată imposibilității pacientului de a se scărpinga, numită „semnul fluturelui”. [6, 7]

Inflamația cutanată și plasticitatea neuronală par să joace un rol important în PN, dar patogenia exactă a afecțiunii rămâne neclară. [6] Gratajul cronic al pielii determină lichenificare nodulară, hiperkeratoză și hiperpigmentare. Pe o scală de la 1 la 10, intensitatea pruritului din cadrul PN se situează la nivelul 8. Majoritatea pacienților declară că pruritul nu este doar o simplă senzație cutanată, ci o combinație între usturime, arsură, furnicăături, rece și cald, indiferent de etiologia PN.[3] Gratajul cronic este posibil să fie trigger-ul major al PN. Datorită sensibilității neuronale la senzația de prurit se formează un cerc vicios prurit - grataj, care în final duce la scăderea calității vieții, incluzând tulburări de somn și tulburări psihiatrice. [8, 9, 10]

Examenul histopatologic al PN releva o creștere a densității fibrelor nervoase intradermice, modificarea mastocitelor, fibrelor de colagen, celulelor Merkel, keratinocitelor epidermice, celulelor dendritice și celulelor endoteliale. [11] Celulele menționate cauzează inflamație și prurit, prin eliberarea de IL-31, prostaglandine (PG), eozinofile, histamine, triptaze, neuropeptide și factorul de creștere nervoasă (NGF). Creșterea nivelului de NGF, determină ca substanța P (neuropeptid ce

been recommended from November 2017. Under this therapy evolution was favorable with the gradual disappearance of nodules and pruritus, leaving small atrophic and achromic scars.

Discussions

PN is characterized by numerous intensely pruritic, brown nodules of approximately 1 cm in diameter, with a hyperkeratotic surface and excoriations covered by crusts due to the intense scratching, symmetrically disseminated especially on the extension sides of the limbs and trunk.[5] On the posterior thorax there may be an area without skin lesions due to the patient's inability to scratch, called the "butterfly sign". [6, 7]

Skin inflammation and neural plasticity appear to play an important role in PN, but the exact pathogenicity of the condition remains unclear. [6] Chronic scratching of the skin causes nodular lichenification, hyperkeratosis and hyperpigmentation. On a scale of 1 to 10, the intensity of pruritus within the PN is at level 8. Most patients say pruritus is not just a simple skin sensation, but a combination of stuttering, burning, tingling, cold and hot, regardless of the etiology of PN.[3] Chronic scratching may be the major trigger of PN. Because of the neuronal sensitivity to pruritus, a vicious pruritus-scratching circle is formed, which ultimately leads to a decrease in quality of life, including sleep disturbances and psychiatric disorders. [8, 9, 10]

Histopathological examination of PN reveals an increase in intradermal nerve fiber density, altered mast cells, collagen fibers, Merkel cells, epidermal keratinocytes, dendritic cells and endothelial cells. [11] These cells cause inflammation and pruritus by the release of IL-31, prostaglandins (PG), histamine, triptase, neuropeptides and nerve growth factor (NGF). Increasing the level of NGF makes substance P (neuropeptide that transmits pain to CNS) to induce a signal that contributes to dermal and neural hyperplasia. [12] Sensory nerve hyperplasia was detected in the epidermis of patients with PN compared to that of healthy patients,

transmite durerea la SNC) să inducă un semnal ce contribuie la hiperplazia dermică și neuronală.[12] Hipoplazia nervilor senzitivi a fost evidențiată în epidermul pacienților cu PN, în comparație cu cea a pacienților sănătoși, sugerând prezența unei neuropatii subclinice a fibrelor nervoase. În schimb Pereira et al.[13] consideră că gratajul poate fi cauza reducerii densității fibrelor nervoase și nu o neuropatie subiacentă. Biopsiile repetate de la nivelul leziunilor nodulare în curs de vindecare au arătat o reparare a densității fibrelor nervoase senzitive. [14]

În literatură se citează asocierea PN cu afecțiunile tiroidiene, diabetul zaharat,[15] insuficiența renală cronică (18-60%),[16] hepatita colestatică autoimună, afecțiuni neurologice, [17] neoplaziile interne, infecția cu VHC, infecția cu HIV[18] și afecțiuni psihiatrice.[19] De asemenea PN a fost identificat la 50% la pacienții cu predispoziție atopică. [20] Deși bolile autoimune nu au fost în mod clasic asociate cu PN, există dovezi în care sunt implicate citokinele TH₁ și TH₂. Într-un studiu, 19 din 22 de subiecți cu PN au prezentat imunohistochimie pozitivă anti-pSTAT-6 pe toată grosimea epidermului.[21] Anti-pSTAT-6 este un marker al citokinelor TH₂: IL-4, IL-5 și IL-13. Mai mult, 8 pacienți au prezentat o colorație difuză cu anti-pSTAT-1, un marker pentru citokinele TH₁: interferon γ și IL-27. Pe baza acestor modele, citokinele TH₁ și TH₂ pot participa la patogeneză PN. [13, 21]

Terapia PN constă în aplicarea de corticosteroizi topici, capsaicină, inhibitori de calcineurină, terapie cu ultraviolete (UV), gabapentină pe cale sistemică, antagoniști de receptori opioizi, antidepressive sau imunosupresoare. Cel mai nou concept terapeutic constă în administrarea de inhibitori ai neurokininei A și receptorilor interleukinei-31, care momentan se află în stadiul de testare clinică. [22] Neurokinina A, cunoscută și ca substanța K, este un peptid activ neurologic, cu efecte excitatorii la nivelul sistemului nervos, ce influențează răspunsul inflamator și recepția durerii. Interleukina-31 este o citokină proinflamatorie, ce influențează medierea imunității, identificată în majoritatea bolilor cronice inflamatorii. Studiile efectuate pe șoareci, au arătat că IL-31 derivată din celule T induce prurit sever și inflamație, datorită legării

sugestând prezența unei neuropatii subclinice a fibrelor nervoase senzitive. Pereira et al.[13] sugerează că gratajul poate fi cauza reducerii densității fibrelor nervoase și nu o neuropatie subiacentă. Biopsiile repetate de la nivelul leziunilor nodulare în curs de vindecare au arătat o reparare a densității fibrelor nervoase senzitive. [14]

PN asocierea cu tulburări tiroidiene, diabetul zaharat,[15] insuficiența renală cronică (18-60%),[16] hepatita colestatică autoimună, afecțiuni neurologice, [17] neoplaziile interne, infecția cu VHC, infecția cu HIV[18] și afecțiuni psihiatrice.[19] De asemenea PN a fost identificat la 50% în pacienții cu atopie. [20] Deși bolile autoimune nu au fost în mod clasic asociate cu PN, există dovezi în care sunt implicate citokinele TH₁ și TH₂. Într-un studiu, 19 din 22 pacienți cu PN au prezentat imunohistochimie pozitivă anti-pSTAT-6 pe toată grosimea epidermului.[21] Anti-pSTAT-6 este un marker al citokinelor TH₂: IL-4, IL-5 și IL-13. În plus, 8 pacienți au prezentat o colorație difuză cu anti-pSTAT-1, un marker pentru citokinele TH₁: interferon γ și IL-27. Pe baza acestor modele, citokinele TH₁ și TH₂ pot participa la patogeneză PN. [13, 21]

Terapia PN constă în aplicarea de corticosteroizi topici, capsaicină, inhibitori de calcineurină, terapie cu ultraviolete (UV), gabapentină pe cale sistemică, antagoniști de receptori opioizi, antidepressive și imunosupresoare. Cel mai nou concept terapeutic constă în administrarea de inhibitori ai neurokininei A și IL-31 receptorilor, care sunt în prezent în faza de studiu clinic. [22] Neurokinina A, cunoscută și ca substanța K, este un peptid activ neurologic, cu efecte excitatorii la nivelul sistemului nervos, care influențează răspunsul inflamator și recepția durerii. Interleukina-31 este o citokină proinflamatorie, care influențează medierea imunității, identificată în majoritatea bolilor cronice inflamatorii. Studiile efectuate pe șoareci arată că IL-31 derivată din celule T induce prurit sever și inflamație, datorită legării

de un receptor IL-31.[23] Lipsa răspunsului la antihistaminice sugerează faptul probabil că histamina nu este un mediator major al PN. [24]

Am prezentat cazul unei paciente cu PN cu evoluție cronică de aproximativ 10 ani, cu hiperpigmentare tegumentară, marcată de pusee repetate, rezistente la terapia cu antihistaminice anti-H1, dermatocorticoizi potenți, inhibitori ai calcineurinei și crioterapie. Singura terapie sub care evoluția a fost favorabilă a fost cea cu Dapsonă 200 mg/zi timp de 2 luni apoi 100 mg/zi, cu dispariția treptată a nodulilor și a pruritului, rezidual rămânând mici cicatrici atrofile hipopigmentate.

Concluzii

Particularitatea cazului prezentat este asocierea PN cu trei afecțiuni autoimune în cadrul unei poliendocrinopatii autoimune: diabet zaharat tip 1 insulino-dependent, boala Graves și boala Addison.

lack of response to antihistamines, it is highly probable that histamine is not a major mediator in PN.[24] We have presented the case of a female patients with PN with a chronic evolution of about 10 years, marked with repeated bursts, reluctant to antihistaminic therapy, potent topical corticoids and cryotherapy. The therapy that registered a success was Dapsone 200 mg/day for 2 months than 100 mg/day with gradual disappearance of nodules and pruritus, with small hypopigmented atrophic residual scars.

Conclusions

The particularity of the case presented is the association of PN with three different autoimmune condition in the context of an autoimmune polyendocrinopathy: Graves` disease, type 1 diabetes mellitus and Addison disease.

Bibliografie/Bibliography

1. Accioly-Filho LW, Nogueira A, Ramos-e-Silva M. Prurigo nodularis of Hyde: an update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000 Mar;14(2):75-82.
2. Jorizzo JL. Prurigo: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4:723-728.
3. Iking A, Grundmann S, Chatzigeorgakidis E, Phan NQ, Klein D, Ständer S. Prurigo as a symptom of atopic and non-atopic diseases: aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 550-557.
4. Rishi R, Ringwala S, Tracy J, Fattah S. Prurigo nodularis and Hashimoto thyroiditis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Dec;113(6):673-4.
5. Schedel F, Schurmann C, Metze D, Ständer S. Prurigo. Klinische Definition und Klassifikation. *Hautarzt* 2014; 65: 684-690.
6. Vaidya DC, Schwartz RA. Prurigo nodularis: a benign dermatosis derived from a persistent pruritus. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008; 16: 38-44.
7. Schedel F, Schärman C, Augustin M, Metze D, Blome Czeidler C, Ständer S. Prurigo nodularis: introduction of a re-defined classification and prurigo activity score (PAS). *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 610.
8. Schneider G, Driesch G, Heuft G, Evers S, Luger TA, Ständer S. Psychosomatic cofactors and psychiatric comorbidity in patients with chronic itch. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 762-767.
9. Weisshaar E, Szepletowski JC, Darsow U, Misery L, Wallengren J, Mettang T, et al. European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 563-581.
10. Tessari G, Dalle Vedove C, Loschiavo C, Tessitore N, Rugiu C, Lupo A, et al. The impact of pruritus on the quality of life of patients undergoing dialysis: a single centre cohort study. *J Nephrol* 2009; 22: 241-248.
11. Schuhknecht B, Marziniak M, Wissel A, Phan NQ, Pappai D, Dangelmaier J, et al. Reduced intraepidermal nerve fibre density in lesional and nonlesional prurigo nodularis skin as a potential sign of subclinical cutaneous neuropathy. *Br J Dermatol* 2011; 165: 85-91.
12. Liang Y, Marcusson JA, Jacobi HH, Haak-Frendscho M, Johansson O. Histamine -containing mast cell and their relationship to NGFr-immunoreactive nerves in prurigo nodularis: a reappraisal. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 189-198.
13. Pereira MP, Pogatzki-Zahn E, Snels C, Vu TH, Üçeyler N, Loser K, et al. There is no functional small-fibre neuropathy in prurigo nodularis despite neuroanatomical alterations. *Exp Dermatol*. 2017; 26(10):969-971.

14. Bobko S, Zeidler C, Osada N, Riepe C, Pfliederer B, Pogatzki-Zahn E, et al. Intraepidermal nerve fibre density is decreased in lesional and inter-lesional prurigo nodularis and reconstitutes on healing of lesions. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 404-406.
15. Tseng HW, Ger LP, Liang CK, Liou HH, Lam HC. High prevalence of cutaneous manifestations in the elderly with diabetes mellitus: an institution-based cross-sectional study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1631-1635.
16. Ramakrishnan K, Bond TC, Claxton A, Sood VC, Kootsikis M, Agnese, et al. Clinical characteristics and outcomes of end-stage renal disease patients with self-reported pruritus symptoms. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013; 7: 1-12.
17. Stumpf A, Ständer S. Neuropathic itch: diagnosis and management. *Dermatol Ther* 2013; 26: 104-109.
18. Magand F, Nacher M, Cazorla C, Cambazard F, Marie DS, Couppie P. Predictive values of prurigo nodularis and herpes zoster for HIV infection and immunosuppression requiring HAART in French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2011; 105: 401-404.
19. Gieler U, Consoll SG, Tomas-Aragones L, Linder DM, Jemec GB, Poot F, et al. Self-inflicted lesions in dermatology: terminology and classification – a position paper from the European Society for dermatology and Psychiatry (ESDaP). *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 4-12.
20. Tanaka M, Aiba S, Matsumura N, Aoyama H, Tagami H. Prurigo nodularis consists of two distinct forms: early-onset atopic and late-onset non-atopic. *Dermatology* 1995; 190: 269-276.
21. Fukushi S, Yamasaki K, Aiba S. Nuclear localization of activated STAT6 and STAT3 in epidermis of prurigo nodularis. *Br J Dermatol*. 2011 Nov;165(5):990-6.
22. Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Ständer H, Yosipovitch G and Ständer S. Chronic Prurigo of Nodular Type: A Review. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 173-179.
23. Arai I, Tsuji M, Takeda H, Akiyama N, Saito S. A single dose of interleukin-31 (IL-31) causes continuous itch-associated scratching behaviour in mice. *Exp Dermatol* 2013; 22: 669-671.
24. Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, et al. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. *Allergol Int* 2010; 59: 345-354.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Marius Irimie
Str. Nicolae Bălcescu nr. 56, Brașov, România
Email: marius.irimie@unitbv.ro

Correspondance address: Marius Irimie
56, Nicolae Bălcescu Street, Brașov, Romania
Email: marius.irimie@unitbv.ro

