

COMORBIDITĂȚI ASOCIATE PRURIGO NODULAR: UN STUDIU DESCRIPTIV, RETROSPECTIV, UNICENTRIC

COMORBIDITIES RELATED TO PRURIGO NODULARIS: A DESCRIPTIVE, RETROSPECTIVE, SINGLE-CENTRE TRIAL

ANA-MARIA SANDU*, OANA MIRELA TIUCĂ**, SILVIU HORIA MORARIU**

Rezumat

Introducere: Prurigo nodular (PN) este o patologie rară caracterizată prin noduli hipercheratozici, intens pruriginoși apăruți secundar gratajului cronic, fiind asociat cu multiple afecțiuni generatoare de prurit.

Material și metodă: Pacienții diagnosticați cu PN în cadrul Secției Clinice Dermatovenerologie a Spitalului Clinic Județean Mureș în perioada ianuarie 2017- august 2024 au fost incluși în studiu. Scopul acestui studiu este evaluarea profilului pacienților cu PN, urmărind date clinice și paraclinice.

Rezultate: Din totalul de 26 de pacienți diagnosticați cu PN, majoritatea au fost femei în decada a 6a și a 7a de vârstă. Toți pacienții prezentau cel puțin o afecțiune sistemică cronică, 61.53% din aceștia fiind diagnosticați cu diferite afecțiuni cutanate non-maligne. Prin analiza parametrilor de laborator s-a observat la majoritatea pacienților o creștere a markerilor inflamatori, declinul funcției renale și creșterea glicemiei bazale.

Summary

Introduction: Prurigo nodularis (PN) is a rare pathology characterized by hyperkeratotic, intensely pruritic nodules appearing secondary to chronic scratching, being associated with multiple pruritus-generating conditions.

Material and method: Patients diagnosed with PN in the Dermatovenereology Clinical Department of the Mureș County Clinical Hospital between January 2017 and August 2024 were included in the trial. The purpose of this trial is to evaluate the profile of patients with PN, following clinical and paraclinical data.

Results: Of the total of 26 patients diagnosed with PN, the majority were women in their 6th and 7th decades of age. All patients presented at least one chronic systemic disorder, 61.53% of them being diagnosed with various non-malignant skin disorders. By analysing the laboratory parameters, an increase in inflammatory markers, a decline in renal function and an increase in basal plasma glucose were observed in most patients.

* Clinica de Dermatologie, Spitalul Clinic Județean Mureș, Târgu-Mureș, România
Dermatology Clinic, Mureș County Clinical Hospital, Târgu-Mureș, Romania

** Disciplina Dermatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „George Emil Palade”, Târgu-Mureș, România
Department of Dermatology, “George Emil Palade” University of Medicine, Pharmacy, Sciences and Technology, Târgu-Mureș, Romania

Concluzii: Urmărirea pe termen lung a pacienților cu această afecțiune necesită vigilență în vederea identificării patologiilor care însoțesc PN și instituirea precoce a tratamentului de specialitate.

Cuvinte cheie: prurigo nodular, comorbidități, analize de laborator.

Intrat în redacție: 12.08.2024

Acceptat: 19.09.2024

Conclusions: The long-term follow-up of patients with this condition requires vigilance in order to identify the pathologies that accompany PN and the early institution of specialized treatment.

Key words: prurigo nodularis, comorbidities, laboratory tests.

Received: 12.08.2024

Accepted: 19.09.2024

Introducere

Prurigo nodular (PN) este o formă rară și severă de prurigo cronic, cu date epidemiologice reduse, având o prevalență estimată de 3.72 la 10000 de locuitori în rândul populației din Marea Britanie [1]. Afectează mai frecvent femeile, este mai des întâlnită în decadele a 5-a și a 6-a de viață, observându-se diferențe etnice între populația caucaziană, cea asiatică și cea neagră, cea din urmă având o probabilitate mai mare să dezvolte PN [2].

PN apare secundar gratajului cronic al tegumentului xerotic și intens pruriginos, iar din punct de vedere fiziopatologic se caracterizează printr-o hiperplazie a terminațiilor nervoase de la nivel tegumentar și expresia crescută a factorului de creștere neuronală (NGF) și a unor neuropeptide (substanța P, peptide asociată genei calcitoninei CGRP) care promovează un status proinflamator [3].

Clinic, această patologie este caracterizată de multipli noduli hipercheratozici, pruriginosi, distribuiți cu precădere la nivelul suprafețelor extensoare ale membrelor, însă leziunile pot apărea oriunde pe corp [3,4]. Această patologie a fost asociată cu atopia, afecțiuni psihiatrice precum tulburarea obsesiv-compulsivă, tulburări afective și tulburările psihotice. De asemenea, multiple patologii sistemice cauzatoare de prurit au fost asociate cu diagnosticul de PN, printre acestea se numără boala renală cronică, afecțiunile hepatice cronice inclusiv hepatitele virale, tiroidite, boala celiacă, infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), diabetul zaharat, afecțiunile cardio-vasculare, diferite neoplasme, în special cele hematologice. Diagnosticul acestei boli este în general bazat pe criterii clinice, însă investigațiile paraclinice pot fi utile în identificarea unei surse a pruritului [3-5]. În ceea ce

Introduction

Prurigo nodularis (PN) is a rare and severe form of chronic prurigo with little epidemiological data, with an estimated prevalence of 3.72 per 10,000 in the UK population [1]. It affects women more frequently, and it is more common in the 5th and 6th decades of life. Genetic differences are observed between the Caucasian, Asian and Black populations, the latter being more likely to develop PN [2].

PN occurs secondary to chronic scratching of the xerotic and intensely pruritic skin, and from a physiopathological point of view it is characterized by a hyperplasia of the nerve endings at the skin level and the increased expression of nerve growth factor (NGF) and some neuropeptides (substance P, calcitonin gene-related peptide CGRP) that promote a pro-inflammatory status [3].

Clinically, this pathology is characterized by multiple hyperkeratotic, pruritic nodules, distributed mainly on the extensor surfaces of the limbs, but the lesions can appear anywhere on the body [3,4]. This pathology has been associated with atopy, psychiatric conditions such as obsessive-compulsive disorder, affective disorders and psychotic disorders. Also, multiple systemic pathologies causing pruritus have been associated with the diagnosis of PN, among which chronic kidney disease, chronic liver diseases including viral hepatitis, thyroiditis, celiac disease, human immunodeficiency virus (HIV) infection, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, various neoplasms, especially haematological ones. The diagnosis of this condition is generally based on clinical criteria, but paraclinical investigations can be useful in identifying a source of pruritus [3-5]. As for the treatment of this pathology, it is oriented towards

privește tratamentul acestei patologii, acesta este orientat spre cauza erupției și poate consta în corticosteroizi sau inhibitori de calcineurină topici pentru componenta inflamatorie, medicație psihotropă pentru componenta neurogenă sau terapii imunomodulatoare rezervate pentru componenta atopică [6].

Material și metodă

În acest studiu au fost incluși pacienți diagnosticați cu PN în cadrul Secției Clinice Dermatovenerologie a Spitalului Clinic Județean Mureș în perioada ianuarie 2017- august 2024. Au fost incluși în studiu pacienți adulți diagnosticați cu PN, pentru care existau date clinice și paraclinice comprehensive. Pentru estimarea ratei de filtrare glomerulară (eRFG) s-a folosit calculatorul online pus la dispoziție de către National Kidney Foundation, ținând cont de următorii parametri: creatinina serică, rasa, genul și vârsta. Datele au provenit din baza electronică a spitalului. Scopul studiului este conturarea profilului pacienților cu PN, urmărind date demografice, istoricul medical al pacientului și rezultatele analizelor uzuale de laborator. Această lucrare își propune să observe anumite tendințe în ceea ce privește dinamica explorărilor paraclinice și prevalența afecțiunilor asociate PN, pentru a contribui la o mai bună înțelegere a bolii și a îmbunătăți strategiile terapeutice individualizate.

Rezultate

26 de pacienți au fost incluși în studiu. Majoritatea au fost femei (57.68%), cu o medie de vârstă de 68.11 ± 12.92 de ani. Durata medie de evoluție a bolii calculată a fost de 1 an și 4 luni.

Cele mai frecvente afecțiuni asociate au fost patologiile cardio-vasculare, prezente la peste trei sferturi din pacienți. Obezitatea, diabetul zaharat, dislipidemia și infecțiile active au fost observate la aproximativ jumătate din pacienți, iar boala renală cronică (BRC), anemia și afecțiunile oncologice au fost identificate în aproximativ un sfert din cazuri (Tabel 1).

Doi din cei șapte pacienți cu BRC diagnosticată beneficiau de dializă. Ambele cazuri de hiperparatiroidism au apărut secundar BRC. Cele mai frecvent identificate focare infecțioase au fost infecțiile de plagă, micozele cutanate și

the cause of the eruption and may consist of topical corticosteroids or calcineurin inhibitors for the inflammatory component, psychotropic medication for the neurogenic component or immunomodulatory therapies for the atopic component [6].

Material and method

This trial included patients diagnosed with PN in the Dermatovenereology Clinical Department of the Mureș County Clinical Hospital between January 2017 and August 2024. Adult patients diagnosed with PN, for whom there were comprehensive clinical and paraclinical data, were included in the trial. The online calculator provided by the National Kidney Foundation was used to estimate glomerular filtration rate (eGFR), taking into account the following parameters: serum creatinine, race, gender, and age. The data came from the hospital's electronic database. The purpose of the trial is to outline the profile of patients with PN, following demographic data, the patient's medical history, and the results of common laboratory tests. This paper aims to observe certain trends in the dynamics of paraclinical explorations and the prevalence of PN-related conditions, in order to contribute to a better understanding of the condition and improve individualized therapeutic strategies.

Results

26 patients were included in the trial. The majority were women (57.68%), with an average age of 68.11 ± 12.92 years. The average duration of disease evolution calculated was 1 year and 4 months.

The most common associated conditions were cardiovascular diseases, present in over three quarters of patients. Obesity, diabetes, dyslipidaemia, and active infections were observed in about half of the patients, and chronic kidney disease (CKD), anaemia, and oncological conditions were identified in about a quarter of the cases (Table 1).

Two of the seven patients with diagnosed CKD were on dialysis. Both cases of hyperparathyroidism occurred secondary to CKD. The most frequently identified infectious outbreaks

infecțiile de tract urinar. În cazul afecțiunilor oncologice, s-a observat că 3 din cei 5 pacienți au fost diagnosticați cu neoplasme cutanate, un pacient a fost diagnosticat cu neoplasm vezical și o pacientă cu neoplasm ovarian.

Tabel 1 – Comorbiditățile asociate PN

<i>Comorbidități asociate PN</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Afecțiuni cardio-vasculare	20	76.92%
Diabet zaharat	12	46.15%
Obezitate	11	42.31%
Dislipidemie	10	38.46%
Boala renală cronică (BRC)	7	26.92%
Hiperparatiroidism secundar	2	7.69%
Focare infecțioase	13	50%
Neoplasme	5	19.23%
Anemie	7	26.92%
Afecțiuni psihiatrice	4	15.38%
Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)	3	11.54%
Tiroidite cronice	2	7.69%
Hepatopatii cronice	2	7.69%
Afecțiuni cutanate	16	61.53%

Șaisprezece pacienți au asociat afecțiuni cutanate non-maligne, dintre care cei mai mulți au prezentat diferite grade de insuficiență venoasă cronică (IVC), urmați de cei cu micoze cutanate (Tabel 2).

Parametrii de laborator au fost analizați. Cele mai frecvente modificări ale hemoleucogramei au

Tabel 2 – Afecțiunile cutanate asociate PN

<i>Comorbidități asociate PN</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Afecțiuni cutanate asociate PN	n	%
Insuficiență venoasă cronică	8	30.77%
Infecții micotice ale tegumentelor și anexelor	5	19.23%
Infecții bacteriene	1	3.85%
Pemfigoid bulos	2	7.69%
Pioderma gangrenosum	1	3.85%
Eczema numulară	1	3.85%
Keratoze actinice	1	3.85%
Eritrodermie	1	3.85%
Boala Bowen	1	3.85%
Carcinom bazocelular	2	7.69%
Carcinom scuamos	1	3.85%

were wound infections, cutaneous mycoses and urinary tract infections. In the case of oncological conditions, it was observed that 3 of the 5 patients were diagnosed with skin neoplasms, one patient was diagnosed with bladder neoplasm and one patient with ovarian neoplasm.

Table 1 – Comorbidities associated with PN

<i>Comorbidities associated with PN</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Cardiovascular diseases	20	76.92%
Diabetes	12	46.15%
Obesity	11	42.31%
Dyslipidaemia	10	38.46%
Chronic kidney disease (CKD)	7	26.92%
Secondary hyperparathyroidism	2	7.69%
Infectious outbreaks	13	50%
Neoplasm	5	19.23%
Anaemia	7	26.92%
Psychiatric conditions	4	15.38%
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	3	11.54%
Chronic thyroiditis	2	7.69%
Chronic liver diseases	2	7.69%
Skin conditions	16	61.53%

Sixteen patients had associated non-malignant skin conditions, most of whom had varying degrees of chronic venous insufficiency (CVI), followed by those with cutaneous mycoses (Table 2).

Laboratory parameters were analysed. The most common changes in the blood count were

Table 2 – Skin conditions associated with PN

<i>Skin conditions associated with PN</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Chronic venous insufficiency	8	30.77%
Mycotic infections of the skin and appendages	5	19.23%
Bacterial infections	1	3.85%
Bullous pemphigoid	2	7.69%
Pyoderma gangrenosum	1	3.85%
Nummular eczema	1	3.85%
Actinic keratosis	1	3.85%
Erythroderma	1	3.85%
Bowen's disease	1	3.85%
Basal cell carcinoma	2	7.69%
Squamous cell carcinoma	1	3.85%

fost leucocitoza și neutrofilia. Sindromul inflamator, definit prin valori crescute ale VSH și proteinei C reactive (PCR), a fost întâlnit la 80% din pacienți (Tabel 3).

Tabel 3 – Evaluarea formulei leucocitare, plachetocritului și markerilor inflamatori

<i>Investigație</i>	<i>Nr. Pacienți investigați</i>	<i>Valoare medie +/- DS</i>	<i>Nr. pacienți cu valori crescute</i>	<i>%</i>
Leucocite * 10 ³ /μL	26	8.73 +/- 3.71	6	23.08%
Neutrofile * 10 ³ /μL	26	5.99 +/- 2.96	7	26.92%
Limfocite * 10 ³ /μL	26	1.92 +/- 1.2	9	13.85%
Monocite * 10 ³ /μL	26	0.56 +/- 0.28	1	3.85%
Eozinofile * 10 ³ /μL	26	0.20 +/- 0.2	2	27.69%
Basofile * 10 ³ /μL	26	0.05 +/- 0.0	4	27.69%
Trombocite * 10 ³ /μL	26	283.33 +/- 101.7	13	11.54%
VSH mm/h	20	36.95 +/- 30.23	16	80.00%
PCR mg/dL	10	13.76 +/- 16.98	8	80.00%

Afectarea renală, obiectivată prin scăderea eRFG a fost întâlnită în 19 cazuri, majoritatea pacienților (n=12) prezentând BRC stadiul II. Ureea și creatinina au prezentat valori crescute în 53.85%, respectiv 19.23% din cazuri (Tabel 4).

leucocytosis and neutrophilia. Inflammatory syndrome, defined by elevated values of ESR and C-reactive protein (CRP), was found in 80% of patients (Table 3).

Tabel 3 – Evaluation of leukocyte count, platelet count and inflammatory markers

<i>Investigation</i>	<i>Number of investigated patients</i>	<i>Mean value +/- DS</i>	<i>No. of patients with high values</i>	<i>%</i>
Leukocytes * 10 ³ /μL	26	8.73 +/- 3.71	6	23.08%
Neutrophils * 10 ³ /μL	26	5.99 +/- 2.96	7	26.92%
Lymphocytes * 10 ³ /μL	26	1.92 +/- 1.2	9	13.85%
Monocytes * 10 ³ /μL	26	0.56 +/- 0.28	1	3.85%
Eosinophils * 10 ³ /μL	26	0.20 +/- 0.2	2	27.69%
Basophils * 10 ³ /μL	26	0.05 +/- 0.0	4	27.69%
Platelets * 10 ³ /μL	26	283.33 +/- 101.7	13	11.54%
VSH mm/h	20	36.95 +/- 30.23	16	80.00%
PCR mg/dL	10	13.76 +/- 16.98	8	80.00%

Renal damage, demonstrated by the decrease in eGFR, was found in 19 cases, the majority of patients (n=12) presenting stage II CKD. Urea and creatinine had elevated values in 53.85% and 19.23% of cases respectively (Table 4).

Tabel 4 – Evaluarea parametrilor biochimici

<i>Investigație</i>	<i>Nr. pacienți investigați</i>	<i>valoare medie +/- DS</i>	<i>Nr. pacienți cu valori crescute</i>	<i>%</i>
Uree (mg/dL)	26	62.44 +/- 43.58	14	53.85%
Creatinină (mg/dL)	26	1.86 +/- 2.62 >90 mL/min/1.73m ² 60-89 mL/min/1.73m ² 45-59 mL/min/1.73m ²	5 12 2	19.23% 46.15% 7.69%
eRFG (mL/min/1.73m ²)	26	68.76 +/- 30.38 30-44 mL/min/1.73 ² 15-29 mL/min/1.73m ² <15 mL/min/1.73m ²	7 1 1 3	26.92% 3.85% 3.85% 11.54%
Acid uric (mg/dL)	10	5.88 +/- 0.96	3	30.00%
ALT (U/L)	25	25 +/- 18.25	5	20.00%
AST (UL)	25	21.36 +/- 10.9	3	12.00%
GGT (U/L)	24	37.25 +/- 28.7	9	37.50%
Glicemie a jeun (mg/dL)	21	113.81 +/- 53.13	9	42.86%
Bilirubina totală+ (mg/dL)	9	0.53 +/- 0.34	1	11.11%

Table 4 – Evaluation of biochemical parameters

<i>Investigație</i>	<i>No of investigated patients</i>	<i>mean value +/- SD</i>	<i>No. patients with elevated values</i>	<i>%</i>
Urea (mg/dL)	26	62.44 +/- 43.58	14	53.85%
Creatinine (mg/dL)	26	1.86 +/- 2.62	5	19.23%
		>90 mL/min/1.73m ²	12	46.15%
		60-89 mL/min/1.73m ²	2	7.69%
GFR (mL/min/1.73m ²)	26	45-59 mL/min/1.73m ²		
		68.76 +/- 30.38	7	26.92%
		30-44 mL/min/1.73 ²	1	3.85%
		15-29 mL/min/1.73m ²	1	3.85%
Uric acid (mg/dL)	10	5.88 +/- 0.96	3	30.00%
ALT (U/L)	25	25 +/- 18.25	5	20.00%
AST (UL)	25	21.36 +/- 10.9	3	12.00%
GGT (U/L)	24	37.25 +/- 28.7	9	37.50%
Fasting blood glucose (mg/dL)	21	113.81 +/- 53.13	9	42.86%
Total bilirubin -+ (mg/dL)	9	0.53 +/- 0.34	1	11.11%

Tabel 5 - Evaluarea sumarului urinar

<i>Sumar urinar</i>	<i>Nr. pacienți investigați</i>	<i>Nr. pacienți (%) cu valori crescute</i>			
	normal	+	++	+++	
Bilirubină (mg/dL)		25 (96.16%)	1 (3.84%)	0	0
Urobilinogen (mg/dl)		20 (76.92%)	3 (11.53%)	3 (11.53%)	0
Acid ascorbic (mg/dL)		16 (61.53%)	10 (38.47%)	0	0
Nitriți		22 (84.61%)	4 (15.38%)		
Densitate		19 (73.07%)	7 (26.93%)		
pH	26	23 (88.46%)	3 (11.53%)		
Corpice tonici (mg/dL)		18 (69.23%)	7 (26.93%)	1 (3.84%)	0
Glucoză (mg/dl)		15 (57.69%)	1 (3.84%)	4 (15.38%)	6 (23.07%)
Proteine (mg/dL)		21 (80.76%)	3 (11.53%)	2 (7.69%)	0
Eritrocite / μ L		19 (73.07%)	3 (11.53%)	3 (11.53%)	1 (3.84%)
Leucocite / μ L		15 (57.69%)	6 (23.07%)	0	5 (19.23%)

Table 5 – Evaluation of urinalysis

<i>Urinalysis</i>	<i>No. of investigated patients</i>	<i>No. of patients with high (elevated) values (%)</i>			
		normal	+	++	+++
Urobilinogen (mg/dl)		20 (76.92%)	3 (11.53%)	3 (11.53%)	0
Ascorbic acid (mg/dL)		16 (61.53%)	10 (38.47%)	0	0
Nitrites		22 (84.61%)	4 (15.38%)		
Density		19 (73.07%)	7 (26.93%)		
pH	26	23 (88.46%)	3 (11.53%)		
Ketone bodies (mg/dL)		18 (69.23%)	7 (26.93%)	1 (3.84%)	0
Glucose (mg/dl)		15 (57.69%)	1 (3.84%)	4 (15.38%)	6 (23.07%)
Proteins (mg/dL)		21 (80.76%)	3 (11.53%)	2 (7.69%)	0
Erythrocytes / μ L		19 (73.07%)	3 (11.53%)	3 (11.53%)	1 (3.84%)
Leukocytes / μ L		15 (57.69%)	6 (23.07%)	0	5 (19.23%)

Aproximativ jumătate din pacienți au prezentat valori crescute ale glicemiei bazale, cu valoarea medie calculată de 113.81 mg/dl, în vreme ce citoliza hepatică, definită prin valori crescute ale AST și ALT, a fost identificată în aproximativ un sfert din cazuri. Glucozuria și leucocituria au fost cele mai frecvente modificări ale sumarului urinar (Tabel 5).

Discuții

În lotul nostru de studiu cele mai frecvente comorbidități asociate PN au fost afecțiunile cardio-vasculare, diabetul, obezitatea, dislipidemia. Datele obținute sunt în concordanță cu cele existente în literatură, pacienții cu PN având mai multe comorbidități comparativ cu populația generală, acest fapt atrăgând atenția asupra necesității managementului multidisciplinar al pacientului cu acest diagnostic [7,8]. S-a constatat că pacienții cu PN prezintă mai frecvent diabet, afecțiuni cardio-vasculare, pulmonare, hepatice, renale comparativ cu pacienții diagnosticați cu alte dermatoze cronice cum ar fi dermatita atopică sau psoriazis [7]. Mai mult decât atât, pacienții cu PN apelează mai frecvent decât cei mai sus menționați la serviciile de cardiologie și medicină internă, cu spitalizări mai frecvente și durate mai lungi de spitalizare [9].

Un studiu efectuat în Finlanda [8] a observat că 72.9% dintre pacienți aveau cel puțin o afecțiune sistemică cronică, media de vârstă la momentul diagnosticului fiind de 56 de ani, în timp ce un alt studiu efectuat în Germania [10] a observat prezența comorbidităților la 87% din pacienții studiați, media de vârstă fiind de 61.54 de ani. Studiul de față a observat că toți pacienții prezentau cel puțin o afecțiune sistemică cronică, rezultat care poate fi justificat prin media de vârstă crescută (68 de ani), cât și prin includerea în analiză a mai multor comorbidități.

Studiul prezentat a identificat prezența BRC la un procent semnificativ din pacienți. Asocierea dintre PN și BRC este bine cunoscută, afecțiunea cutanată fiind mai frecvent descrisă la pacienții cu stadiul final de BRC. Un studiu din 2022 desfășurat în Korea de către Kim HS et al.[11] a demonstrat că declinul RFG și proteinuria sunt factori de risc independenți pentru apariția PN, autorii studiului remarcând faptul că inițierea

Approximately half of the patients presented elevated basal glucose values, with a calculated mean value of 113.81 mg/dl, while hepatic cytolysis, defined by elevated AST and ALT values, was identified in approximately a quarter of cases. Glucosuria and leukocyturia were the most frequent changes in the urinalysis (Table 5).

Discussions

In our study group, the most common comorbidities associated with PN were cardiovascular diseases, diabetes, obesity, dyslipidaemia. The data obtained are consistent with those in the literature, patients with PN having more comorbidities compared to the general population, this fact drawing attention to the need for multidisciplinary management of patients with this diagnosis [7,8]. It was found that patients with PN have diabetes, cardiovascular, pulmonary, liver, and kidney diseases more frequently, compared to patients diagnosed with other chronic dermatoses such as atopic dermatitis or psoriasis [7]. Moreover, patients with PN use the services of cardiology and internal medicine more frequently than those mentioned above, with more frequent hospitalizations and longer durations of hospitalization [9].

A study conducted in Finland [8] observed that 72.9% of patients had at least one chronic systemic disease, the average age at diagnosis being 56 years, while another study conducted in Germany [10] observed the presence of comorbidities in 87% of the studied patients, the average age being 61.54 years. This trial found that all patients had at least one chronic systemic disease, a result that can be justified by the increased average age (68 years), as well as by the inclusion of several comorbidities in the analysis.

The present trial identified the presence of CKD in a significant percentage of patients. The association between PN and CKD is well known, with the skin condition being more frequently described in patients with end-stage CKD. A 2022 study conducted in Korea by Kim HS et al.[11] demonstrated that GFR decline and proteinuria are independent risk factors for PN, with the study authors noting that early initiation of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors

inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) precocă ca terapie renoprotectoare în vederea ameliorării proteinuriei ar putea preveni nu doar declinul funcției renale, cât și apariția PN.

Pacienții cu PN au o probabilitate de 4 ori mai mare de a fi diagnosticați cu un neoplasm, malignitățile fiind detectate cel mai frecvent în primele 3 luni după diagnosticarea erupției cutanate. Cu toate că leucemiile și limfoamele sunt asociate în mod tradițional cu pruritul și apariția PN, un studiu epidemiologic pe această temă a constatat că jumătate din tumorile asociate PN sunt cancere cutanate, rezultat similar cu cel obținut în studiul de față, unde 3 din 5 pacienți oncologici asociau malignități cutanate. Această asociere poate fi motivată și de faptul că pacienții cu PN sunt urmăriți de către un medic dermatolog, maximizând șansele de diagnostic ale tumorilor cutanate [12]. Cu toate acestea, date suplimentare în acest sens pot fi obținute prin lărgirea lotului de studiu.

Asocierea dintre afecțiunile psihiatrice și PN este cunoscută, studiul nostru obiectivând prezența acestora la un procent important din pacienți – 15.38% din pacienți asociind tulburări anxios-depresive sau tulburări psihotice. Cu toate că unele patologii pot contribui la apariția erupției cutanate, s-a observat o frecvență crescută a tulburărilor de somn, anxietății, depresiei și ideății suicidale în rândul pacienților secundar evoluției și simptomatologiei asociate bolii, ducând la o calitate scăzută a vieții. În acest context, consilierea psihologică devine deseori un pas important în managementul pacientului cu PN [13-15].

În lotul nostru, 61% dintre pacienți au asociat o altă afecțiune dermatologică, rezultat similar unui studiu efectuat pe 228 de pacienți cu PN, care a observat prezența altor afecțiuni dermatologice la 41.5% din lot [8]. În studiul citat, eczema numulară, dermatita atopică și dermatita de contact au fost cele mai frecvent raportate, în timp ce în studiul de față IVC și infecțiile tegumentului au fost cele mai frecvent întâlnite. Cu toate că aceste diferențe pot fi motivate de dimensiunea lotului și media de vârstă a participanților, datele existente în literatură referitoare la asocierea dintre PN și alte afecțiuni dermatologice sunt reduse, studii suplimentare

as renoprotective therapy to ameliorate proteinuria could prevent not only decline in renal function but also the appearance of PN.

Patients with PN are 4 times more likely to be diagnosed with a neoplasm, the malignancies being most commonly detected within the first 3 months after diagnosis of the rash. Although leukaemia and lymphomas are traditionally associated with pruritus and the appearance of PN, an epidemiological study on this topic found that half of the tumours associated with PN are skin cancers, a result similar to that obtained in the present trial, where 3 out of 5 oncologic patients had associated skin malignancies. This association can also be motivated by the fact that patients with PN are followed by a dermatologist, maximizing the chances of diagnosis of skin tumours [12]. However, additional data in this regard can be obtained by enlarging the study group.

The association between psychiatric conditions and PN is known, our trial objectifying their presence in an important percentage of patients – 15.38% of patients associating anxiety-depressive disorders or psychotic disorders. Although some pathologies may contribute to the appearance of the rash, an increased frequency of sleep disturbances, anxiety, depression and suicidal ideation has been observed among patients secondary to the evolution and symptomatology associated with the disease, leading to a low quality of life. In this context, counselling psychology often becomes an important step in the management of patients with PN [13-15].

In our group, 61% of patients associated another skin condition, a result similar to a study conducted on 228 patients with PN, which observed the presence of other dermatological conditions in 41.5% of the group [8]. In the cited study, nummular eczema, atopic dermatitis and contact dermatitis were the most frequently reported conditions, while in the present trial CVI and skin infections were the most frequently encountered. Although these differences may be motivated by the size of the group and the average age of the participants, the existing data in the literature regarding the association between PN and other skin conditions is limited, and further studies to evaluate the relationship

pentru evaluarea relației dintre acestea și PN fiind necesare pentru a trage o concluzie.

În ciuda asocierii consacrate dintre PN și dermatita atopică, în lotul studiat nu au fost identificați pacienți cu acest diagnostic. Acest rezultat poate fi motivat prin dimensiunea lotului, cât și prin media de vârstă a lotului studiat. Cercetări anterioare au observat apariția PN în asocierie cu atopia la pacienții tineri, pacienții fără teren atopic dezvoltând PN la vârste mai înaintate, pe fondul unor patologii cronice sistemice [3,16,17].

Multipli biomarkeri au fost studiați în încercarea de a înțelege mai bine această afecțiune, în schimb există puține informații legate de relația dintre diagnosticul de PN și analizele uzuale de laborator. În literatură a fost găsit un singur studiu tip caz-control pe această temă, studiu realizat de Cornman HL et al., publicat în urmă cu un an [18]. Similar rezultatelor obținute de către Cornman HL et al. [18] în urma analizei lotului de cazuri de PN, a fost obiectivat prezența sindromului inflamator la aproximativ 57% dintre pacienți, procent mai mic comparativ cu cel obținut în studiul de față. Totuși, având în vedere media de vârstă a lotului studiat (68 de ani) comparativ cu cea din studiul citat (58.8 ani), această diferență poate fi pusă pe seama înaintării în vârstă și afecțiunilor cronice asociate a căror prevalență crește odată cu vârsta. Leucocitoza și neutrofilia au fost observate în rândul pacienților cu PN atât în studiul prezentat cât și în cel citat [18], în proporții similare.

În ceea ce privește afectarea renală, studiul efectuat de Cornman HL et al. [18] a observat declinul RFG la aproximativ trei sferturi din pacienți, similar rezultatelor obținute în studiul prezentat. În ambele studii majoritatea pacienților au avut un eRFG cuprins între 60 și valoarea normală. Ureea serică crescută a fost obiectivată la mai mulți pacienți cu PN în studiul prezentat, creatinina serică crescută fiind observată la mai puțini pacienți comparativ cu studiul citat.

Hepatocitoliza a fost observată în procente aproximativ egale în ambele loturi studiate. În studiul lui Cornman HL et al. [18] s-a folosit hemoglobina glicată pentru cuantificarea controlului glicemic, iar în studiul de față s-a folosit glicemia bazală. Cu toate că ambele studii sugerează un control glicemic slab în rândul

between these and PN are needed to draw a conclusion.

Despite the established association between PN and atopic dermatitis, no patients with this diagnosis were identified in the studied group. This result can be motivated by the size of the group, as well as by the average age of the studied group. Previous research has observed the occurrence of PN in association with atopy in young patients, patients without atopic terrain developing PN at older ages, against the background of chronic systemic pathologies [3,16,17].

Multiple biomarkers have been studied to better understand this condition, but there is little information related to the relationship between the diagnosis of PN and the common laboratory tests. A single case-control study on this topic was found in the literature, a study by Cornman HL et al., published a year ago [18]. Similar to the results obtained by Cornman HL et al. [18] following the analysis of the group of PN cases, the presence of the inflammatory syndrome was objectified in approximately 57% of the patients, a lower percentage compared to the one obtained in this trial. However, considering the average age of the studied group (68 years) compared to that of the cited study (58.8 years), this difference can be attributed to advanced age and associated chronic conditions whose prevalence increases with age. Leucocytosis and neutrophilia were observed among patients with PN in both this trial and the cited study [18], in similar proportions.

Regarding kidney damage, the study by Cornman HL et al. [18] observed GFR decline in approximately three quarters of patients, similar to the results obtained in the present trial. In both studies, most patients had an eGFR between 60 and the normal value. Increased serum urea was observed in more patients with PN in this trial, increased serum creatinine being observed in fewer patients compared to the cited study.

Hepatocytolysis was observed in approximately equal percentages in both studied groups. The study by Cornman HL et al. [18] used glycated haemoglobin to quantify glycaemic control, and in the present trial, basal plasma glucose was used. Although both studies suggest poor glycaemic control among patients with PN, the results are difficult to compare because they

pacienților cu PN, rezultatele sunt dificil de comparat întrucât folosesc parametri diferiți. Totuși, hemoglobina glicată poate constitui un marker mai fidel în investigarea relației cu diagnosticul de PN, aceasta arătând controlul glicemic retrospectiv, pe o perioadă de câteva săptămâni.

Comparativ cu studiul desfășurat de Cornman HL et al. [18], studiul prezentat nu a evaluat relația dintre diagnosticul pozitiv și albumina serică, TSH și fosfataza alcalină, acești parametri nefiind evaluați la suficient de mulți pacienți. Totuși, considerăm că includerea în analiză a mai multor parametri de laborator este necesară pentru a îmbunătăți acuratețea și complexitatea rezultatelor.

Studiul prezentat are limitările sale, cel mai important factor fiind lotul mic de pacienți selectat dintr-un singur centru. Alte limitări ar fi lipsa unui pachet standard de investigații și efectuarea unui panel limitat de analize de rutină. Nu în ultimul rând, au fost incluși doar pacienți spitalizați, studiul nu include pacienții diagnosticați cu PN în urma unei prezentări în ambulator, aspect care poate influența unele rezultate. De asemenea, nu au fost incluși pacienți pediatrici cu acest diagnostic, distribuția pe grupe de vârste fiind afectată și rezultatele obținute sunt dificil de generalizat în acest context.

Concluzii

Urmărirea pe termen lung a acestor pacienți necesită vigilență în vederea identificării patologiei care însoțesc PN și pentru instituirea precoce a măsurilor de profilaxie secundară. Având în vedere multiplele patologii care pot coexista cu afecțiunea cutanată, personalizarea tratamentului și abordarea multidisciplinară a cazului devin necesare pentru a asigura o calitate mai bună a vieții acestor pacienți.

Bibliografie / Bibliography

- [1] Morgan CL, Thomas M, Ständer S, et al. Epidemiology of prurigo nodularis in England: a retrospective database analysis. *Br J Dermatol.* 2022;187(2):188-195. doi:10.1111/bjd.21032.
- [2] Boozalis E, Tang O, Patel S, et al. Ethnic differences and comorbidities of 909 prurigo nodularis patients. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):714-719.e3. doi:10.1016/j.jaad.2018.04.047.
- [3] Jonathan I. Silverberg (2019). Nummular Eczema, Lichen Simplex Chronicus, and Prurigo Nodularis. J.E. Fitzpatrick et al. (eds.), *Fitzpatrick's Dermatology* (9th edition, volume 1, pp. 385-395).

use different parameters. However, glycated haemoglobin may be a more faithful marker in investigating the relationship with the diagnosis of PN, as it shows retrospective glycaemic control over a period of several weeks.

Compared to the study conducted by Cornman HL et al. [18], the presented trial did not evaluate the relationship between positive diagnosis and serum albumin, TSH and alkaline phosphatase, these parameters not being evaluated in enough patients. However, we believe that the inclusion of more laboratory parameters in the analysis is necessary to improve the accuracy and complexity of the results.

The presented trial has its limitations, the most important factor being the small group of patients selected from a single centre. Other limitations would be the lack of a standard investigation package and the performance of a limited panel of routine tests. Last but not least, only hospitalized patients were included, the study does not include patients diagnosed with PN following an outpatient presentation, an aspect that may influence some results. Also, paediatric patients with this diagnosis were not included, the distribution by age groups being affected, and the results obtained are difficult to generalize in this context.

Conclusions

The long-term follow-up of these patients requires vigilance in order to identify the pathologies that accompany PN and for the early establishment of secondary prophylaxis measures. Considering the multiple pathologies that can coexist with the skin condition, treatment customization and a multidisciplinary approach to the case become necessary to ensure a better quality of life for these patients.

- [4] Franz J. Legat (2017). Pruritus and Dyesthesia. J.L. Bologna et al. (eds.), *Dermatology* (4th edition, pp. 111-137).
- [5] Kwon CD, Khanna R, Williams KA, Kwatra MM, Kwatra SG. Diagnostic Workup and Evaluation of Patients with Prurigo Nodularis. *Medicines* (Basel). 2019;6(4):97. Published 2019 Sep 26. doi:10.3390/medicines6040097.
- [6] Müller S, Zeidler C, Ständer S. Chronic Prurigo Including Prurigo Nodularis: New Insights and Treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(1):15-33. doi:10.1007/s40257-023-00818-z.
- [7] Huang AH, Canner JK, Khanna R, Kang S, Kwatra SG. Real-World Prevalence of Prurigo Nodularis and Burden of Associated Diseases. *J Invest Dermatol*. 2020;140(2):480-483.e4. doi:10.1016/j.jid.2019.07.697.
- [8] Wikström K, Verkko H, Sinikumpu SP, Jokelainen J, Tasanen K, Huilaja L. Comorbidities of Prurigo Nodularis in Finland Between 1996 and 2019. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(7):adv00508. Published 2021 Jul 30. doi:10.2340/00015555-387.
- [9] Wongvibulsin S, Sutaria N, Williams KA, et al. A Nationwide Study of Prurigo Nodularis: Disease Burden and Healthcare Utilization in the United States. *J Invest Dermatol*. 2021;141(10):2530-2533.e1. doi:10.1016/j.jid.2021.02.756.
- [10] Augustin M, Garbe C, Hagenström K, Petersen J, Pereira MP, Ständer S. 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(11):2270-2276. doi:10.1111/jdv.17485.
- [11] Kim HS, Kim HJ, Ahn HS. Impact of Chronic Kidney Disease Severity on the Risk of Prurigo Nodularis: A Population-Based Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00781. Published 2022 Sep 28. doi:10.2340/actadv.v102.2227.
- [12] Larson VA, Tang O, Stander S, Miller LS, Kang S, Kwatra SG. Association between prurigo nodularis and malignancy in middle-aged adults. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(5):1198-1201. doi:10.1016/j.jaad.2019.03.083.
- [13] Woo YR, Wang S, Sohn KA, Kim HS. Epidemiology, Comorbidities, and Prescription Patterns of Korean Prurigo Nodularis Patients: A Multi-Institution Study. *J Clin Med*. 2021;11(1):95. Published 2021 Dec 24. doi:10.3390/jcm11010095.
- [14] Jiang W, Chen J, Li N, Wang X, Li C. Depression, Anxiety and Suicidal Ideation in Prurigo Nodularis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2024;104:adv40677. Published 2024 Aug 5. doi:10.2340/actadv.v104.40677.
- [15] Aggarwal P, Choi J, Sutaria N, et al. Clinical characteristics and disease burden in prurigo nodularis. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(7):1277-1284. doi:10.1111/ced.14722.
- [16] 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(4):269-276. doi:10.1159/000246715.
- [17] 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(5):550-557. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04481.x.
- [18] Cornman HL, Deng J, Kambala A, Parthasarathy V, Reddy SV, Kwatra SG. Clinical utility of peripheral blood laboratory testing in the diagnostic workup of prurigo nodularis: A multicenter cohort study. *JAAD Int*. 2023;13:74-82. Published 2023 Aug 12. doi:10.1016/j.jdin.2023.07.015.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Oana Mirela Tiucă
Disciplina Dermatologie, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie "George Emil Palade"
din Târgu-Mureș
e-mail: oanaa.marginean@yahoo.com

Correspondance address: Oana Mirela Tiucă
Department of Dermatology, "George Emil Palade" University of Medicine, Pharmacy, Science and
Technology in Târgu-Mureș
e-mail: oanaa.marginean@yahoo.com