

Il prurito in medicina interna

Itching in internal medicine

D. Di Michele *

UO Medicina Interna, Ospedale "G. Mazzini", ASL 106 Teramo

KEY WORDS

Itching
Internal medicine
Physiopathology
Therapy

Summary **BACKGROUND** Pruritus is a symptom frequently caused by dermatologic disorders and internal diseases; it can be defined as an urgent need of scratching and it can be localized or generalized. Itching is determined by physical or chemical inputs that activate nervous system differently from pain. **AIM OF THE STUDY** Itching symptom is examined as diagnostic element of internal diseases, especially internistic diseases. The most important internal diseases that can determine itching, their physiopathological mechanisms and therapies are studied with data-related literature and the experience of the author. **CONCLUSIONS** Internal physician should consider itching as dependent on an internal disease; he should cure the cause of symptom or, if not possible, the symptom itself. Further studies are needed to experience new therapies.

Introduzione

Il prurito è una spiacevole sensazione, avvertita sulla cute o sulle mucose, che provoca l'impellente desiderio di grattarsi [1]; quando è generalizzato e di grado severo, oltre che comportare lesioni fisiche da grattamento, può essere causa di depressione, fino a condurre chi ne soffre al suicidio. In dermatologia è un sintomo frequente, correlato a patologie specifiche della cute, a loro volta associate o no ad altre manifestazioni sistemiche [2,3]. Il sintomo è presente complessivamente, dalle forme lievi a quelle gravi, nel 15-20% circa della popolazione generale [3,4].

Il prurito generalizzato, non di pertinenza strettamente dermatologica, in quanto indipendente da affezioni della pelle, degli annessi cutanei o delle mucose, può costituire un segno importante e precoce in numerose malattie internistiche [4].

I meccanismi fisiopatologici che sono all'origine del prurito, lungi dall'essere pienamente identificati, allo stato attuale delle conoscenze, differiscono in base alle cause che lo determinano. In passato si era ritenuto che il prurito fosse prodotto esclusivamente dalla stimolazione delle terminazioni libere delle fibre nervose amieliniche, di tipo C, a livello della giunzione dermo-epidermica e del derma superficiale, quando stimolate a bassa frequenza [5]; in altri termini, il prurito era considerato una forma di dolore su-

bliminale. Questa ipotesi era altresì suffragata dalla possibilità di abolirlo attraverso una resezione settoriale delle vie neuronali afferenti, a vari livelli: neuroni gangliosinali, neuroni spinotalamici, neuroni talamocorticali [6].

Esiste, inoltre, un meccanismo di modulazione centrale tra fibre nervose afferenti di differente diametro e, più recentemente, è stata dimostrata la possibilità di una modulazione, da parte di neurotrasmettitori endogeni, indipendente dallo stimolo esercitato a livello periferico.

Sollecitazioni di natura fisica, elettrica, termica e chimica provocano prurito [7]. Gli stimoli chimici sono quelli maggiormente implicati nella genesi del prurito generalizzato, in medicina interna (**Tab. 1**): in primo luogo l'istamina attraverso la stimolazione dei recettori H1, ma anche altre sostanze normalmente presenti nel sangue o liberate in

Tabella 1 Mediatori chimici con attività pruritogena

• Istamina	• β -endorfina
• Serotonina	• Leucotriene B4,
• Dopamina	prostaglandina E2
• Melatonina	• Morfina-neurotensina
• Papaina	• Acidi biliari
• Tritasi	• Oppioidi endogeni
• Chimasi	• Bradichinina
• Sostanza P	• Callicreina
• Endotelina	• <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
• Neurochinina A	(TNF- α)
• Bombesina	• <i>Vasoactive Intestinal</i>
• Interleuchine 1, 11, 31	<i>Peptide</i> (VIP)
• Somatostatina	• <i>Parathyroid Hormone</i> (PTH)

* Corrispondenza:

Dario Di Michele, Direttore UO Medicina Interna,
Ospedale "G. Mazzini", p.zza Italia 1, 64100 Teramo,
e-mail: dariodimichele@virgilio.it

particolari situazioni, come per esempio in corso di attivazione di un processo flogistico localizzato o sistemico (bradichinina, callicreina, sostanza P, leucotrieni ecc.); tra le prostaglandine, la PGE₂ non provoca prurito ma abbassa la soglia di comparsa del sintomo e sensibilizza all'azione dell'istamina; l'interleuchina IL-31, derivante dai linfociti T attivati, è causa di prurito nella dermatite atopica [8]. Gli oppioidi mediano a livello centrale effetti sia inibitori sia eccitatori; a livello periferico cutaneo, un inibitore degli oppioidi, il naloxone, antagonizza il prurito indotto dall'istamina e migliora la sintomatologia pruriginosa nelle colestasi croniche [9,10].

Molti di tali agenti chimici, se individuati in eccesso, in pazienti che presentano prurito, possono costituire un prezioso elemento diagnostico, per orientare la diagnosi eziologica del sintomo e per cercare, di conseguenza, l'antidoto razionalmente più efficace ai fini terapeutici [7,8].

Diagnosi differenziale in medicina interna

Il medico che in genere esamina per primo un paziente affetto da prurito è il dermatologo, il quale, se esclude trattarsi di una malattia cutanea, lo invia ad altri specialisti: internista, psichiatra, neurologo, infettivologo, psicologo. L'iter diagnostico dell'internista è spesso arduo, poiché la diagnosi differenziale comprende una vasta gamma di patologie che talvolta sono facili da individuare, perché eclatanti sotto l'aspetto clinico, ma questo si verifica solo poche volte, anche perché, se evidenti, certamente non sfuggono neppure all'osservazione di altri specialisti; in alcuni casi, seppur raramente, siamo costretti purtroppo a rifugiarsi in una diagnosi generica e vaga di "prurito idiopatico", espressione che suscita perlopiù lo stupore e l'ammirazione del paziente, felice di aver trovato finalmente la causa dei suoi problemi, ma che in realtà nasconde la nostra ignoranza su un fenomeno che non siamo riusciti pienamente a comprendere [11]. Anche la percentuale limitata di pazienti affetti dal cosiddetto "prurito idiopatico" merita comunque un monitoraggio, poiché può sviluppare nel tempo una malattia neoplastica, abitualmente un linfoma [11].

Le malattie internistiche che possono causare prurito sono indicate nella **Tab. 2**.

Le malattie epatiche [12] nelle quali il prurito è frequentemente associato a colestasi intra o extraepatica comprendono: cirrosi biliare primitiva o secondaria, colangite sclerosante, ostruzioni intra o extraepatiche delle vie biliari, secondarie a stenosi infiammatorie o neoplastiche; si associa in tali condizioni a ittero, feci ipocoliche, segni biochimici umorali di colestasi (iperbilirubinemia prevalentemente diretta, incremento di fosfatasi alcalina e gamma-GT, ipercolesterolemia ecc.). La patogenesi del prurito è in questi casi imputabile alla ritenzione nel sangue degli acidi biliari [13,14] che vengono normalmente escreti con la bile, in parte riassorbiti e in parte eliminati con le feci (**Fig. 1**). Tuttavia, se è vero che l'incremento nel sangue degli acidi biliari è correlato quasi sempre alla comparsa di prurito,

Tabella 2 Principali malattie internistiche che possono accompagnarsi a prurito

- Cirrosi biliare primitiva e secondaria
- Epatite colestatica da farmaci
- Ostruzione biliare extraepatica
- Colestasi gravidica
- Sindromi mieloproliferative croniche: malattia di Vaquez, trombocitemia essenziale, leucemia mieloide cronica, mielofibrosi idiomatica
- Linfomi di Hodgkin e non Hodgkin, micosi fungoide
- Anemia sideropenica, mieloma multiplo
- Tireotossicosi, iperparatiroidismi, diabete mellito, carcinoma
- Malattie neoplastiche: stomaco, polmone, mammella

non è altrettanto vero che essi svolgono un effetto diretto nella genesi del prurito stesso, poiché non è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa dei livelli di tali sostanze nella cute di pazienti con prurito, rispetto ai controlli sani [15].

L'ipotesi attuale ritiene responsabile l'incremento degli acidi biliari nel fegato, ma non nella cute o nel sangue [14]; a livello epatico, questi acidi in eccesso sarebbero in grado di liberare un costituente della membrana epatocitaria, con spiccata attività pruritogena, sostanza che è presente, sotto forma di vescicole associate all'enzima fosfatasi alcalina, nel sangue dei pazienti con colestasi, ma anche in soggetti trattati con acido chenodesossicolico [15]; le modificazioni ultrastrutturali della membrana epatocitaria, responsabili in ultima analisi del prurito "epatico", possono essere indotte anche da agenti farmacologici o da ormoni sessuali (estrogeni) e accomunano, sul piano fisiopatologico, situazioni apparentemente diverse tra loro; la S-adenosil-metionina, che è in grado di ripristinare una normale fluidità di membrana, a dosi terapeutiche, fa regredire il prurito.

Un altro meccanismo potrebbe risiedere nell'incremento della neurotrasmissione, mediata da oppioidi nel sistema nervoso centrale [14]. La somministrazione di morfina, o di altri oppioidi-agonisti, produce prurito in pazienti senza colestasi. È stato anche dimostrato che la sindrome colesta-

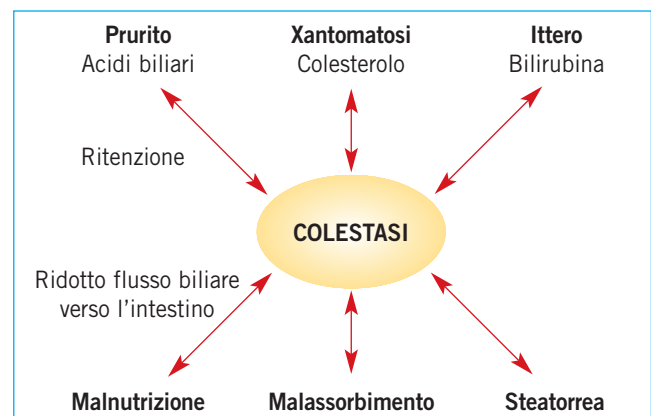


Figura 1 Fisiopatologia della colestasi

tica è associata a incremento del tono oppioidoergico; la somministrazione parenterale di naloxone, antagonista degli oppioidi, a pazienti con cirrosi biliare, affetti da prurito insopportabile, induce una netta diminuzione della percezione del sintomo e del grattamento della cute. Esso, però, ha una breve emivita e una bassa biodisponibilità.

L'uremia si associa a prurito generalizzato, che è diventato ancor più frequente da quando il trattamento emodialitico ha allungato la vita media dei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC), pazienti spesso diabetici, predisposti al prurito per cause indipendenti dall'IRC.

La prevalenza del sintomo nei pazienti dializzati è stimata intorno al 40-50% [16].

La patogenesi del prurito nella IRC viene comunemente attribuita a: iperparatiroidismo secondario all'ipocalcemia (azione diretta del paratormone, *Parathyroid Hormone*, PTH), presenza di eccesso di mastociti contenenti istamina, accumulo di vitamina A, diminuita sudorazione, xerosi cutanea, presenza di calcificazioni microscopiche a livello delle terminazioni nervose periferiche, neuropatia periferica, tossine normalmente escrete con l'emuntorio renale, prodotti azotati in eccesso, possibile immissione in circolo di sostanze pruritogene contenute nei filtri e tubi per emodialisi. Un ruolo definito di alcuni di questi fattori tuttavia non è certo e non si esclude, nell'uremia, la possibilità di una componente centrale nella modulazione del sintomo, e quindi un ruolo importante degli oppioidi.

La dialisi rappresenta l'unica terapia risoltrice, mentre tra i rimedi palliativi esistono segnalazioni in letteratura di buoni risultati ottenibili con il gabapentin [16-18].

Tra le malattie endocrine e metaboliche che possono causare prurito generalizzato vanno menzionati [12]:

- ipertiroidismo;
- ipotiroidismo;
- iperparatiroidismo primitivo o secondario (IRC);
- diabete mellito;
- sindrome da carcinoide.

Gli ormoni tiroidei (FT3-FT4) esercitano un effetto facilitante sulla trasmissione nervosa e abbassano la soglia percettiva della sensibilità in genere, mentre nell'ipofunzione della tiroide il meccanismo responsabile potrebbe essere imputato a vari fattori il cui ruolo non appare ben definito (incremento dell'ormone tireostimolante – *Thyroid Stimulating Hormone*, TSH – e della prolattina, alterazioni della cute che si presenta secca e vulnerabile a stimoli fisici subliminali).

Nel diabete mellito sono chiamati in causa la neuropatia periferica, i prodotti di glicazione non enzimatica, le frequenti complicanze settiche della cute e delle mucose.

Nella sindrome da carcinoide il meccanismo è imputabile all'incremento nel sangue della serotonina, responsabile anche delle altre manifestazioni, vasomotorie e gastrointestinali, della malattia.

Per anni il prurito è stato considerato un segno caratteristico del linfoma di Hodgkin [19]; in tale affezione il prurito è presente nel 10-25% dei pazienti e in alcuni casi questo sintomo precede la diagnosi clinica [13].

Da una prima classificazione di Ann Arbor (1970), mirata alla sola definizione delle sedi anatomiche e linfonodali della malattia, si è passati alla più recente proposta di Cotswolds (1989), nella quale, per la definizione dei fattori aggiuntivi (A, B, E, X) da affiancare agli stadi (I, II, III, IV), sono presi in considerazione come sintomi sistemici: il calo ponderale > 10% del peso corporeo negli ultimi 6 mesi, la febbre ondulante di Pel-Ebstein, la sudorazione. Tuttavia il prurito, pur non essendo più considerato segno di interessamento sistemico, soprattutto a causa dell'aspecificità e variabilità individuale nella soglia di comparsa, continua a rimanere per i clinici ematologi un importante indizio del linfoma di Hodgkin e dei linfomi non Hodgkin, oltre ovviamente alla micosi fungoide e alla sindrome di Sezary, mentre è raro nelle leucemie acute [14], tranne quelle con particolare dermatotropismo (leucosi mielomonocitiche). Nei linfomi il prurito è di solito progressivo sino a divenire severo e generalizzato e si accompagna a caratteristiche lesioni da grattamento al dorso e agli arti; si riscontra più frequentemente nelle giovani pazienti, è peculiarmente resistente agli antistaminici e sensibile, invece, al trattamento chemioradioterapico della malattia di base; al prurito, nelle sedi interessate, può, con l'evoluzione della malattia, aggiungersi o sostituirsi il dolore, a conferma di una patogenesi comune di entrambi i sintomi. Le sostanze ritenute responsabili sono: l'istamina e probabilmente l'alterata produzione locale e sistemica di citochine (IL-6, IL-1, *Tumor Necrosis Factor- α* – TNF- α); talora l'ingestione di alcol, che oltre a far aumentare il volume dei linfonodi interessati dal processo linfomatoso, può far comparire o esacerbare il prurito. Il test basato sull'assunzione di alcol da parte del paziente (positivo in caso di incremento delle masse linfonodali con accentuazione del prurito) era ritenuto dai vecchi clinici altamente predittivo di questa malattia.

Il prurito, in ambito ematologico, è talvolta presente nelle sindromi mieloproliferative croniche (leucemia mieloide cronica, policitemia vera, mielofibrosi idiopatica, trombocitemia essenziale), legato all'aumentata produzione di istamina (granulociti basofili), a fattori emoreologici o di necrosi tumorale [15]. Il prurito può essere presente, inoltre, in alcuni casi di mieloma multiplo, specie se con interessamento cutaneo, anche non percepibile all'ispezione della cute, e nell'anemia sideropenica.

Nelle malattie autoimmuni sistemiche (lupus eritematoso sistemico, sclerosi sistemica progressiva e altre) e nelle vasculiti sistemiche [12], la comparsa di prurito è in genere correlata a interessamento della cute e delle mucose affette, ma può presentarsi indipendentemente dal coinvolgimento cutaneo del processo morboso, probabilmente per l'azione pruritogena sistemica dei fattori di flogosi umorale che sottendono il processo autoimmunitario, tanto nelle forme a prevalente attivazione dei linfociti Th1 sia in quelle di tipo Th2. Anche in questi casi i mediatori biochimici responsabili del prurito vanno individuati nelle citochine infiammatorie: IL-1, IL-6, TNF- α . La terapia immunosoppressiva (ciclosporina A, metotrexato, ciclofosfamide, azatioprina), antirecettoriale e corticosteroidea sopprime in ge-

nere il sintomo. Il trattamento farmacologico e/o radioterapico di molte neoplasie ematologiche (metotrexato, agenti alchilanti) può anch'esso generare prurito [18].

Numerose neoplasie solide possono accompagnarsi a prurito, sia nelle fasi avanzate o terminali, sia negli stadi iniziali; talora esso costituisce il sintomo di presentazione [15]: carcinoma gastrico, tumori polmonari, tumori della mammella, tumori enteropancreatici, tumori cerebrali [17]. Mediamente la sintomatologia pruriginosa è presente, comprese le forme lievi, nel 17% dei casi.

La patogenesi è da riferire a fattori di necrosi tumorale aspecifici, a fattori specifici (*Vasoactive Intestinal Peptide*, VIP; TNF...) o a disidrosi cutanea, nelle fasi avanzate dello stato cachettico.

Effetto pruritogeno dei farmaci

L'anamnesi in generale, quella farmacologica in particolare, rappresenta un momento imprescindibile dell'atto medico; quali farmaci assume il paziente? Questa è una delle prime domande da porre, essendo notoriamente numerose le molecole che possono provocare, come effetto collaterale, la comparsa di prurito; tra di esse vanno ricordati gli oppiacei, l'acido acetilsalicilico, la chinidina, gli anticoncezionali orali, i macrolidi, le fenotiazine, gli androgeni anabolizzanti, gli ACE-inibitori.

Per molti di essi i meccanismi sono conosciuti: per esempio, l'effetto pruritogeno degli ormoni (anticoncezionali orali e androgeni) è riferibile alla colestasi, quello degli ACE-inibitori al potenziamento dell'attività bradichinina, responsabile anche della tosse; per altri il meccanismo è da ricondurre a un effetto diretto sulle terminazioni nervose, a effetti epatotossici, prevalentemente a impronta colestatica (clorpropamide), ma in alcuni casi non è noto.

L'opportunità della sospensione di una terapia farmacologica va comunque valutata caso per caso, secondo il principio del rapporto rischio/beneficio, ma possibilmente adottata come criterio diagnostico per stabilire l'eventuale responsabilità di qualsiasi farmaco nella genesi di un prurito da causa ignota.

Esami medici di primo e secondo livello

La valutazione del prurito generalizzato, oltre all'anamnesi e all'esame obiettivo, si avvale dell'utilizzo di esami di primo e secondo livello (Tab. 3).

- Gli esami di primo livello comprendono: emocromo completo con formula leucocitaria, VES, profilo epatico e renale, ricerca del sangue occulto nelle feci ed esame parassitologico, latticodeidrogenasi (LDH), ferritinemia, coppermia, marker tumorali, radiografia del torace.
- Quelli di secondo livello comprendono esami strumentali quali ecografia, radiografia del digerente, TAC, RMN, angiografia, esami endoscopici, esami ematochimici più sofisticati (anticorpi anti-nucleo – ANA, anticorpi nuclea-

ri estraibili – ENA, anti-DNA, cANCA, pANCA, anticorpi anti-mitocondrio e anti-muscolo liscio, acido-5-idrossindolacetico nelle urine ecc.), oppure procedure diagnostiche più cruentate rappresentate da: biopsia linfonodale, osteomidollare, epatica, splenica ecc.

Trattamento del prurito

Il trattamento del prurito prevede innanzitutto la diagnosi eziologica e in questo caso la terapia sarà mirata, ovviamente, all'affezione di base che lo sostiene; in seconda ipotesi verranno presi in considerazione rimedi sintomatici o palliativi specifici a carattere sistemico o topico.

In condizioni non maligne [20], i farmaci più utilizzati sono i corticosteroidi e gli antistaminici, rispettivamente con azione antinfiammatoria-immunomodulatoria e con effetto specifico antirecettoriale (H1), ai dosaggi minimi efficaci.

Nel caso degli antistaminici il gruppo costituito da difenidramina (25 mg × 4/die), clorferamina (4 mg/die), idrossizina (25 mg/die) è quello consigliato come prima opzione. In caso di insuccesso vengono impiegati antistaminici che hanno anche un'azione sedativa sul sistema nervoso centrale (prometazina, idrossizina); spesso è utile l'associazione con bassi dosaggi di benzodiazepine, se esiste una componente ansiosa, o con antidepressivi (paroxetina) [21].

Nel prurito dovuto alla colestasi un rimedio efficace è la colestiramina (4 g × 4/die), una resina capace di legare gli acidi biliari e di bloccare il circolo enteroepatico, gravata da effetti collaterali (scarsa palatabilità, intolleranza gastrica, inibizione dell'assorbimento di vitamine liposolubili) che sono frequente causa di scarsa compliance terapeutica da parte dei pazienti. Il nalmeffene è anch'esso un oppioide-agonista, dotato di bassa tossicità, biodisponibile per via orale, più potente del naloxone e con emivita più lunga. È

Tabella 3 Screenig del prurito generalizzato

Primo livello

- Emocromo
- VES
- Esami di funzionalità epatica e renale
- Radiografia del torace
- Esame parassitologico e delle feci
- Ricerca del sangue occulto nelle feci

Secondo livello

- TAC
- RMN
- Radiografia del digerente
- Ecografia
- Biopsia epatica, renale e linfonodale
- Biopsia osteomidollare
- Mammografia
- Broncoscopia
- Anticorpi nucleari estraibili (ENA)
- *Antineutrophil Cytoplasmatic Antibodies* (ANCA)
- Valutazione psichiatrica

stato dimostrato in trial clinici [11] che questo farmaco è efficace nel trattamento del prurito in pazienti con colestasi; altri rimedi testati, ma non privi di tossicità, sono il nal-trexone, la rifampicina, il metiltestosterone a basse dosi, lo stanazololo, il fenobarbital, i corticosteroidi; l'acido ursode-sossicolico, attraverso lo "spiazzamento", dal pool degli aci-di biliari, di quelli più epatotossici, produce un certo bene-ficio sul sintomo prurito, specialmente nella cirrosi biliare primitiva.

Nella colestasi maligna sono stati segnalati successi te-rapeutici con l'uso della rifampicina (300-600 mg/die per os), il cui meccanismo d'azione non è ben noto, ma sem-bra associato alla capacità di inibire il rilascio epatico di agenti pruritogeni [22]; in pazienti terminali, con prurito da colestasi, non responsivo, sono segnalati tentativi effi-caci con midazolam [23].

È stato già detto dell'uso del gabapentin nel prurito del-l'IRC, dove sono stati utilizzati con successo anche farmaci antiemetici come l'ondansetron (8-12 mg/die per os) [24].

Nel prurito da oppioidi, se gli antistaminici risultano inef-ficaci, si possono ottenere buoni risultati con il butorfanolo [25]. In casi particolari si può fare ricorso alla plasmafe-resi, tecnica costosa e invasiva, e in ultimo al trapianto di fegato, riservato però a casi selezionati.

La terapia topica del prurito prevede innanzitutto l'utiliz-zo di misure igieniche (bagni in acqua tiepida con l'aggiun-ta di sali, applicazione di talco mentolato dopo il bagno) o di prodotti per applicazioni locali (paste, creme), special-mente in caso di prurito localizzato (mentolo, canfora, os-sido di zinco), evitando il consumo di bevande alcoliche per l'effetto vasodilatante.

Una doverosa considerazione merita infine l'uso degli antistaminici nei soggetti anziani, per i loro possibili effet-ti collaterali, talora gravi, se somministrati ad alti dosaggi. È utile ricordare che la terapia deve essere il più possibile eziologica, al fine di rimuovere i meccanismi fisiopatologi-ci che sono alla base del prurito, e che il trattamento sint-omatico va adattato, nelle modalità e nei dosaggi dei far-maci utilizzati, al singolo paziente.

Conclusioni

Dalla disamina delle problematiche esposte si evince quan-to complessa possa essere la valutazione del sintomo "pru-rito" da parte dell'internista; di fronte a esso si apre un am-pio ventaglio di possibilità diagnostiche, che abbraccia di-verse branche specialistiche della medicina clinica e che offre spunti per la ricerca futura.

Bibliografia

- [1] Hiranmanek N. Itch: a symptom of occult disease. *Aust Fam Physician* 2004;33(7):495-9.
- [2] Thorns A, Edmonds P. The management of pruritus in pal-liative care patients. *Eur J Palliat Care* 2000;7(1):9-12.
- [3] Shellow WV. Evaluation of pruritus. In: Goroll AH, Mulley AG Jr (eds). *Primary care medicine: office evaluation on the adult patient*. 4th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000:1001-4.
- [4] Habif TP. *Clinical dermatology: a colour guide to diagnosis and therapy*. 3rd Ed. St Louis, MO: Mosby, 1996.
- [5] Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjork HE. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997;17(20):8003-8.
- [6] Parker F. Structure and function of skin. In: Goldman L, Ben-nett JC (eds). *Cecil textbook of medicine*. 21st Ed. Philadel-phia, PA: Saunders, 2000:2266.
- [7] Drzezga A, Darsow U, Treede RD, et al. Central activation by histamine-induced itch: analogies to pain processing: a cor-relational analysis of O-15 H2O positron emission tomogra-phy studies. *Pain* 2001;92(1-2):295-305.
- [8] Mochizuki H, Tashiro M, Kano M, Sakurada Y, Itoh M, Yanai K. Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. *Pain* 2003;105(1-2):339-46.
- [9] Krajnik M, Zylicz Z. Understanding pruritus in systemic dis-ease. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(2):151-68.
- [10] Neuber K, Berg-Drewniock B, Volkenandt M, et al. B-cell chronic lymphocytic leukemia associated with high serum IGE levels and pruriginous skin lesions: successful therapy with IFN-alpha 2b after failure on IFN-gamma. *Dermatology* 1996;192(2):110-5.
- [11] Paul R, Paul R, Jansen CT. Itch and malignancy prognosis in generalized pruritus: a 6-year follow-up of 125 patients. *J Am Acad Dermatol* 1987;16(6):1179-82.
- [12] Goldman L, Bennett JC. *Trattato di medicina interna*. Roma: Verduci, 2001. Vol 2:2009-10.
- [13] Gentilini P, Arias IM, McIntire N, Rodès J. Cholestasis. Am-sterdam: Excerpta Medica, 1994.
- [14] Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *Hepatology* 1999;29(4):1003-6.
- [15] Corazza GR, Ziparo V. *Manuale di fisiopatologia medica e chirurgica*. Roma: Il Pensiero Scientifico, 1999.
- [16] Longley J, Duffy TP, Kohn S. The mast cell and mast cell disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(4):545-61.
- [17] Andreev VC, Petrow I. Skin manifestations associated with tumor of the brain. *Br J Dermatol* 1975;92:675.
- [18] Lavery BA. Skin care during radiotherapy: a survey of UK practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995;7(3):184-7.
- [19] Santoro A, Salvano L. *Il linfoma di Hodgkin*. Padova: Piccin, 1999.
- [20] Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *Semin Dermatol* 1995;14(4):302-12.
- [21] Zylicz Z, Smits C, Krajnik M. Paroxetine for pruritus in ad-vanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1998;16(2):121-4.
- [22] Price TJ, Patterson WK, Olver IN. Rifampicin as treatment for pruritus in malignant cholestasis. *Support Care Cancer* 1998;6(6):533-5.
- [23] Prieto LN. The use of midazolam to treat itching in a termi-nally ill patient with biliary obstruction. *J Pain Symptom Manage* 2004;28(6):531-2.
- [24] Zenker S, Schuh T, Degitz K. [Therapy of pruritus associat-ed with skin diseases with the serotonin receptor antagonist ondansetron.] *J Dtsch Dermatol Ges* 2003;1(9):705-10. German.
- [25] Dunteman E, Karanikolas M, Filos KS. Transnasal butorphanol for the treatment of opioid-induced pruritus unresponsive to antihistamines. *J Pain Symptom Manage* 1996;12(4):255-60.