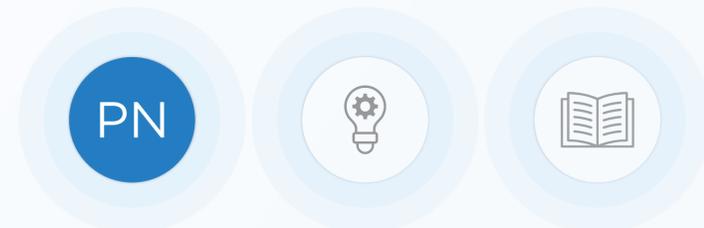


PN



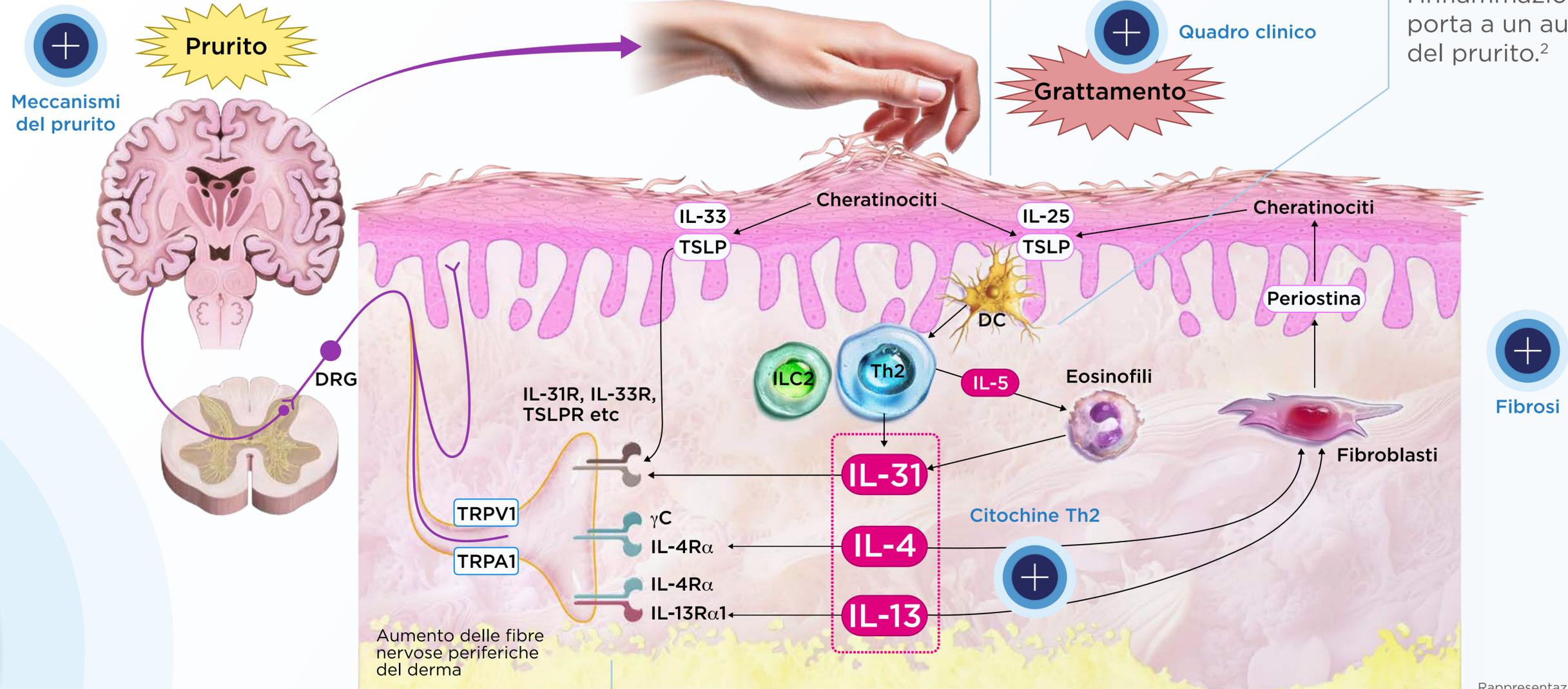
FISIOPATOLOGIA della **Prurigo Nodularis (PN)**

Disregolazione dell'asse neuroimmunitario alla base della fisiopatologia della PN¹



Nella PN, il prurito persistente provoca il grattamento, innescando il rilascio di allarmine, tra cui IL-25, IL-33 e TSLP, da parte dei cheratinociti danneggiati.²

Le allarmine attivano le cellule dendritiche per promuovere l'infiammazione di Tipo 2, che porta a un aumento dei mediatori del prurito.²



Rappresentazione grafica da Figura 1 di 2.

Il legame delle citochine, tra cui IL-4, IL-13, IL-31, IL-33 e TSLP, ai loro recettori sull'estremità terminale dei nervi periferici innesca la percezione del prurito, con il conseguente aumento del grattamento e la perpetuazione del ciclo prurito-grattamento.²

DC, cellule dendritiche; DRG, ganglio della radice dorsale; IL, interleuchina; ILC2, cellula linfocita innata di tipo 2; TRPA1, canale transient receptor potential, membro 1 della sottofamiglia V; TRPV1, canale transient receptor potential, membro 1 della sottofamiglia V; TSLP, linfopoietina stromale timica; TSLPR, recettore per TSLP.

Quadro clinico della PN



La Prurigo Nodularis (PN) è una malattia infiammatoria cronica cutanea caratterizzata da:¹

Prurito cronico

(≥6 settimane)
non-istaminergico¹

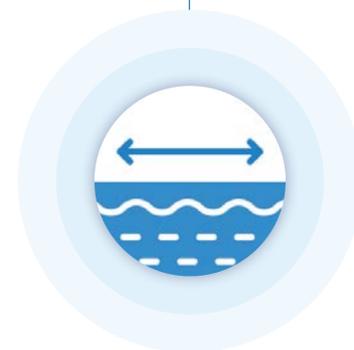


Noduli pruriginosi¹



I noduli sono caratterizzati da:

- Ipercheratosi**
(ispessimento della pelle)
- Croste e/o escoriazioni**
- Colore da rosso chiaro a rosso vivo**
- Bordi iperpigmentati³**



Le loro dimensioni variano da **pochi millimetri** a **2-3 centimetri³**

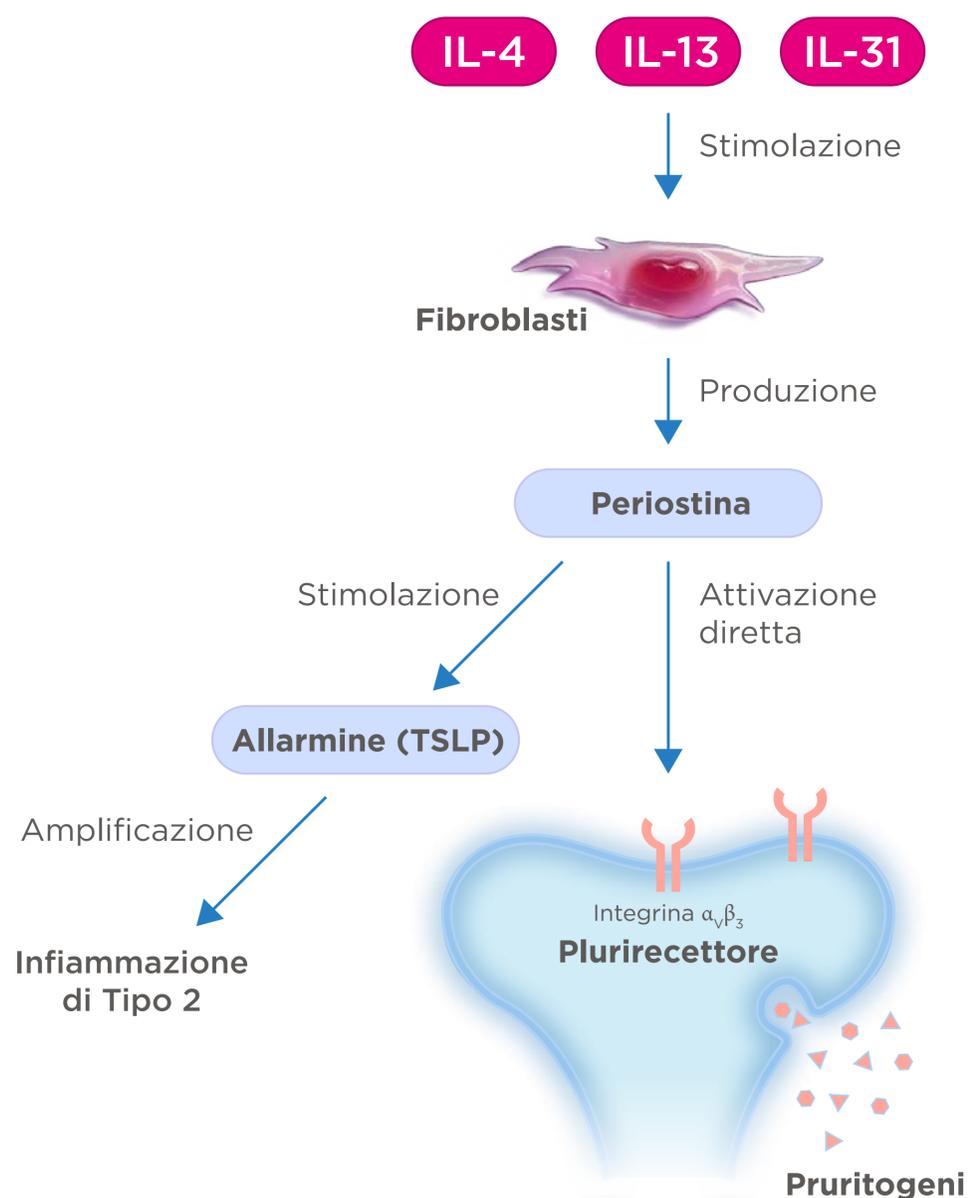


Sono tipicamente **distribuiti bilateralmente sulle superfici estensorie degli arti** e, in misura minore, sul **tronco¹**
Possono essere **localizzati o generalizzati¹**

La fibrosi, una caratteristica distintiva della PN⁴



La **fibrosi** rappresenta una **risposta esagerata alla guarigione di una ferita** in seguito a un danno tissutale, che può essere innescata da una serie di stimoli come infezioni, reazioni autoimmuni e lesioni meccaniche.⁵



Rappresentazione grafica da testo di 2,4,6.

IL, interleuchina; TSLP, linfopoietina stromale timica.

Quando le risposte delle citochine Th2 diventano iperattive, croniche o disregolate, possono dare avvio a meccanismi di riparazione troppo intensi che innescano stati patologici come la fibrosi.⁵

IL-4, IL-13 e IL-31 inducono la produzione di collagene nei fibroblasti, promuovendo così la fibrosi.⁴

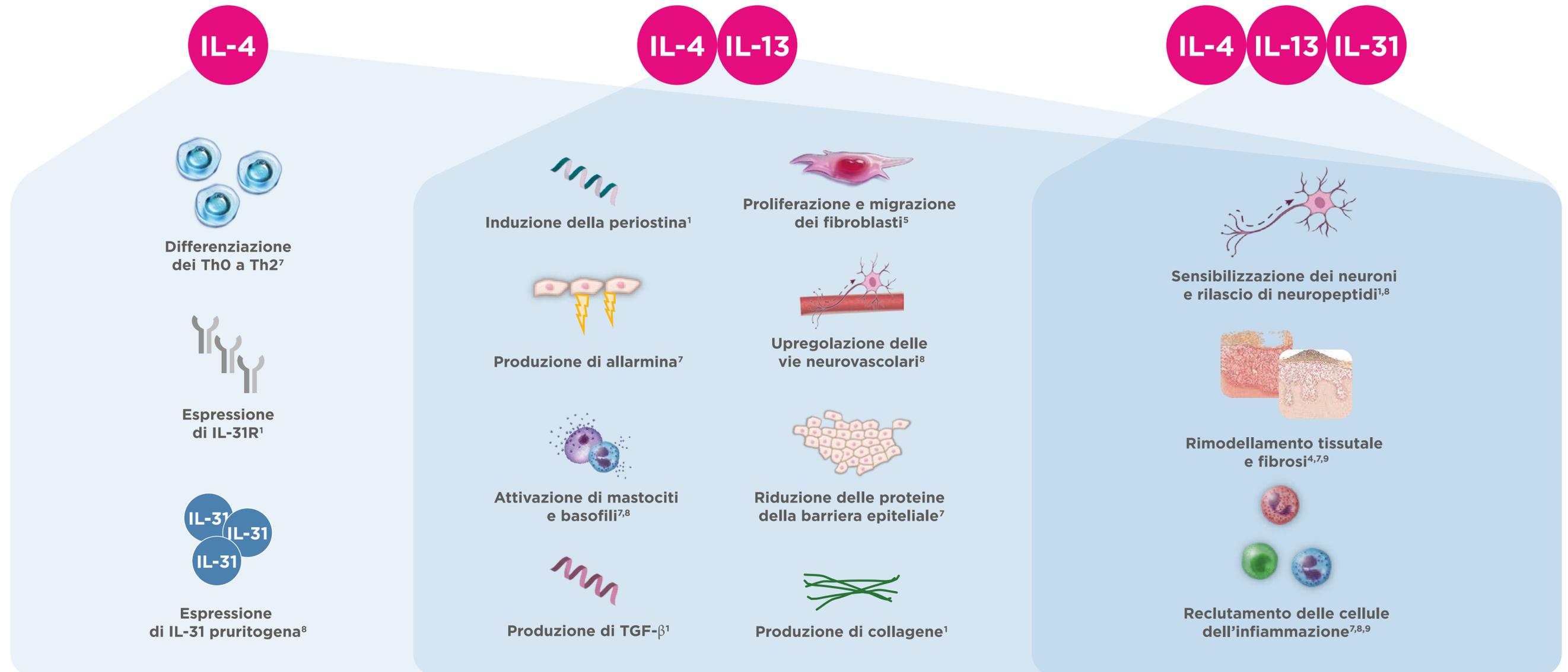
I **fibroblasti** sono stimolati dalle citochine di Tipo 2 a produrre **proteine della matrice extracellulare**, tra cui la periostina.²

La **periostina amplifica l'infiammazione di Tipo 2 e stimola direttamente le fibre nervose** a produrre mediatori del prurito.^{2,6}

Citochine infiammatorie coinvolte nella PN¹



Le **citochine Th2** svolgono un ruolo importante nel **prurito cronico** e nella **sensibilizzazione neuronale**, così come nella formazione delle **lesioni cutanee** e nei **processi fibrotici**.¹



Rappresentazione grafica da Figura 2 di 7 e testi di 1,4,5,8,9.

TGF-β, fattore di crescita trasformante beta.

Meccanismi fisiopatologici coinvolti nel prurito



Nella PN si osservano cambiamenti anatomici neuro-cutanei, come per esempio un aumento del numero e delle dimensioni delle fibre nervose periferiche a livello del derma, tali da perpetuare il ciclo prurito-grattamento^{1,2}

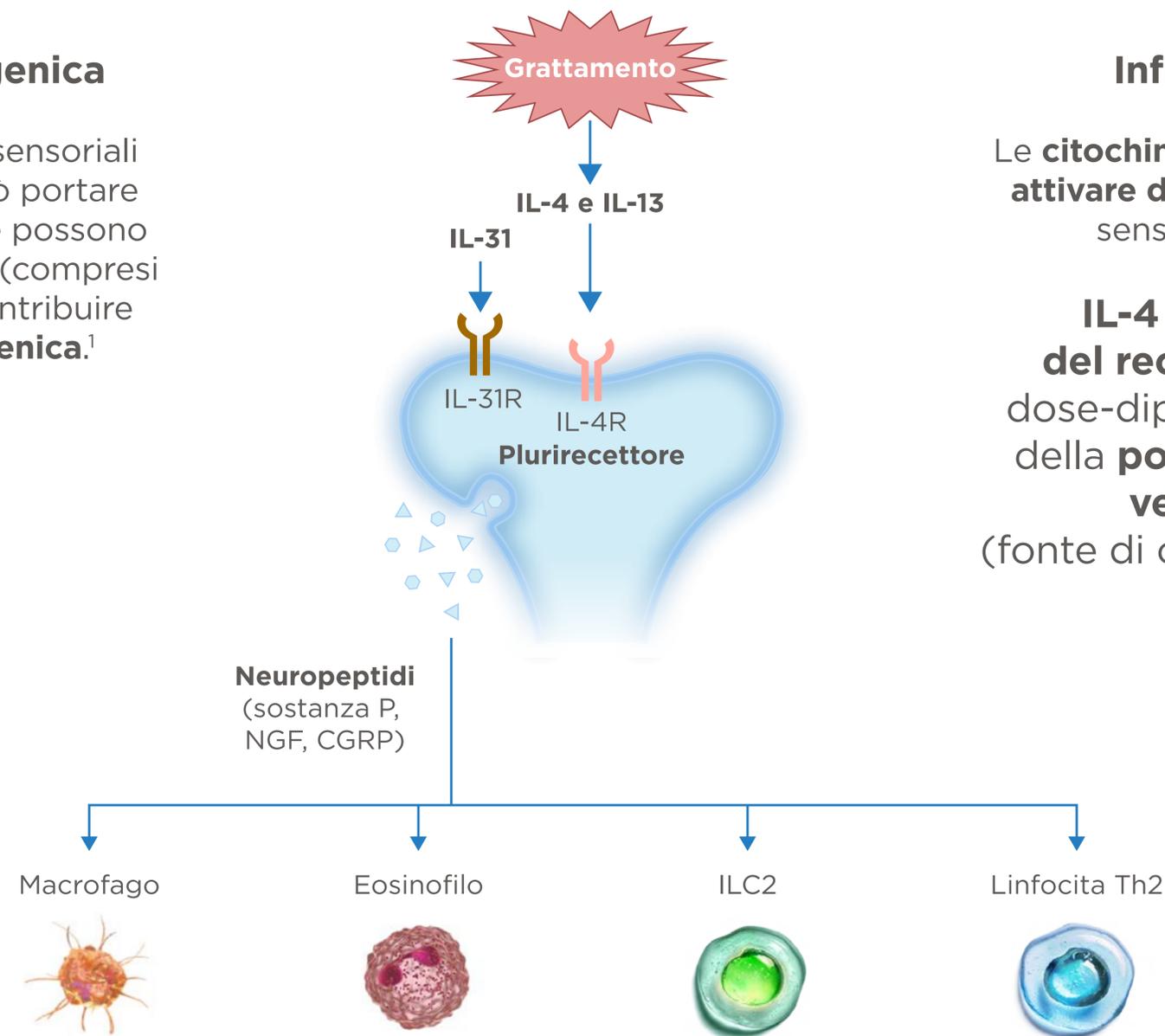
Infiammazione neurogenica

La stimolazione dei neuroni sensoriali attraverso il grattamento può portare al rilascio di neuropeptidi che possono attivare le cellule immunitarie (compresi i linfociti e i granulociti) e contribuire all'**infiammazione neurogenica**.¹

Infiammazione di Tipo 2

Le **citochine Th2**, IL-4, IL-13 e IL-31, possono **attivare direttamente i neuroni sensoriali** sensibilizzandoli ai pruritogeni.¹

IL-4 aumenta l'espressione del recettore per IL-31 in modo dose-dipendente ed è responsabile della **polarizzazione dei linfociti T verso un fenotipo Th2** (fonte di citochine IL-4, IL-13 e IL-31).^{1,8}



Rappresentazione grafica da Figura 1 e testo di 1.

CGRP, peptide legato al gene della calcitonina; **ILC2**, cellula linfoide innata di tipo 2; **NGF**, fattore di crescita nervoso; **SNC**, sistema nervoso centrale.

PN



Conclusioni

La **Prurigo Nodularis (PN)** è una **malattia infiammatoria cronica** cutanea caratterizzata da **prurito cronico** (≥ 6 settimane) e dalla **comparsa di noduli pruriginosi**.¹

La **disfunzione neuronale** e quella **immunitaria**, che si rafforzano reciprocamente, danno il via a un **ciclo prurito-grattamento**.¹

Le **citochine Th2** svolgono un ruolo importante **nel prurito cronico** e nella **sensibilizzazione neuronale**, così come nella formazione delle **lesioni cutanee** e nei **processi fibrotici**.¹



Bibliografia

1. Kwatra SG, et al. J Invest Dermatol. 2024 Aug 29:S0022-202X(24)01875-X.
2. Nakajima S, et al. J Allergy Clin Immunol. 2023;152(4):870-872.
3. Zeidler C, et al. Acta Derm Venereol. 2018;98(2):173-179.
4. Conrad C, Schlapbach C. J Allergy Clin Immunol. 2024;153(1):93-94.
5. Nguyen JK, et al. Arch Dermatol Res. 2020;312(2):81-92.
6. Hashimoto T, et al. J Invest Dermatol. 2021;141(10):2338-2343.
7. Beck LA, et al. JID Innov. 2022;2(5):100131.
8. Haddad EB, et al. Dermatol Ther (Heidelb). 2022;12(7):1501-1533.
9. Nemmer JM, et al. Front Med (Lausanne). 2021 10;8:639097.