

PN



# FISIOPATOLOGIA della **Prurigo Nodularis (PN)**

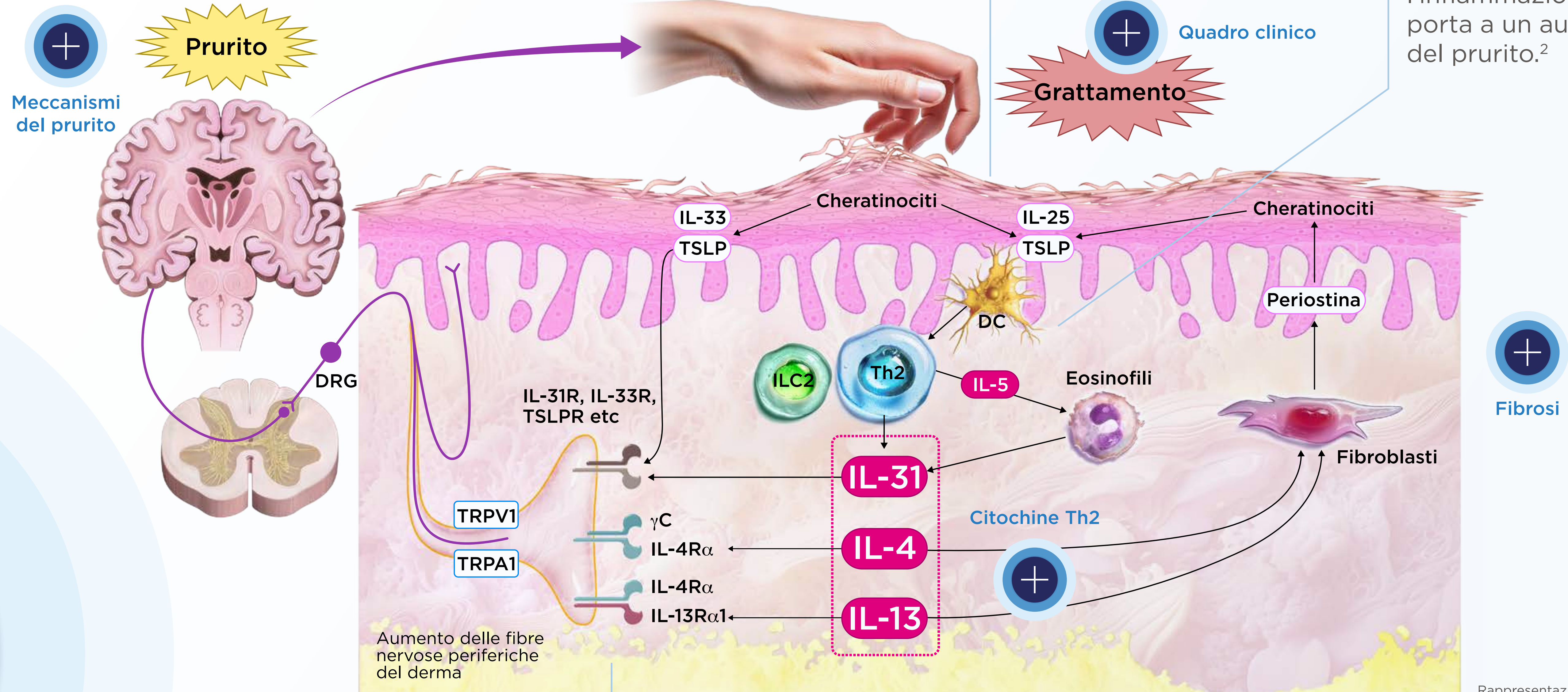


# Disregolazione dell'asse neuroimmunitario alla base della fisiopatologia della PN<sup>1</sup>



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.<sup>2</sup>

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



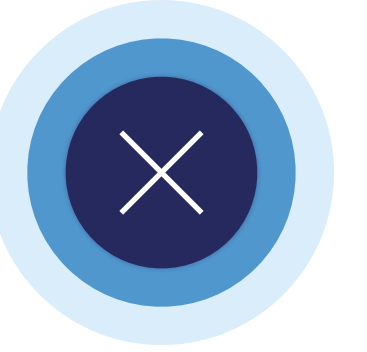
Rappresentazione grafica da Figura 1 di 2.

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.<sup>2</sup>

DC, cellule dendritiche; DRG, ganglio della radice dorsale; IL, interleuchina; ILC2, cellula linfoide 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:<sup>1</sup>

## Prurito cronico

(≥6 settimane)  
non-istaminergico<sup>1</sup>

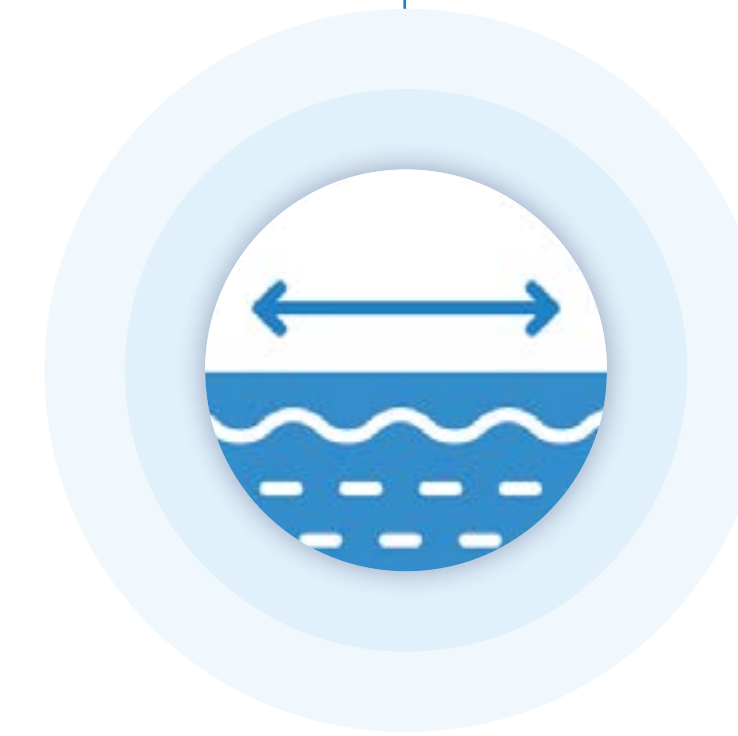


## Noduli pruriginosi<sup>1</sup>



I noduli sono caratterizzati da:

- Ipercheratosi**  
(ispessimento della pelle)
- Croste e/o escoriazioni**
- Colore da rosso chiaro a rosso vivo**
- Bordi iperpigmentati<sup>3</sup>**



Le loro dimensioni variano da **pochi millimetri** a **2-3 centimetri<sup>3</sup>**

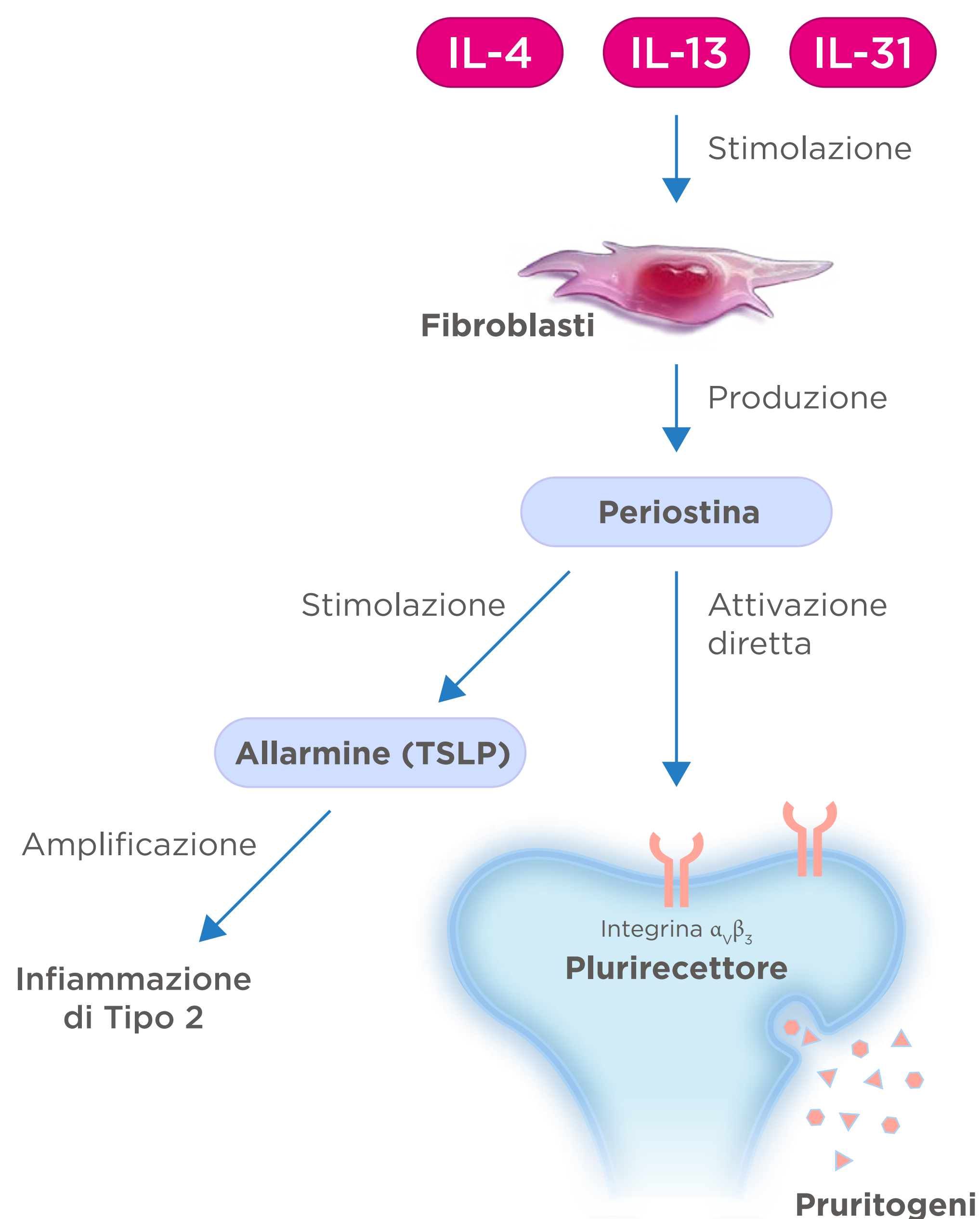


Sono tipicamente **distribuiti bilateralmente sulle superfici estensorie degli arti** e, in misura minore, sul **tronco<sup>1</sup>**  
Possono essere **localizzati o generalizzati<sup>1</sup>**

# La fibrosi, una caratteristica distintiva della PN<sup>4</sup>



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.<sup>5</sup>



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.<sup>5</sup>

**IL-4, IL-13 e IL-31** inducono la produzione di collagene nei fibroblasti, promuovendo così la fibrosi.<sup>4</sup>

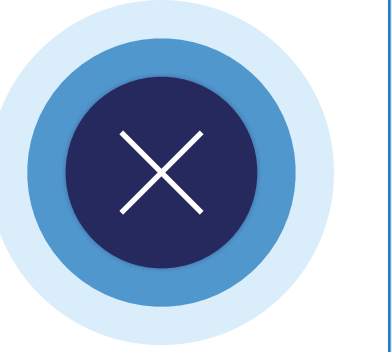
I **fibroblasti** sono stimolati dalle citochine di Tipo 2 a produrre **proteine della matrice extracellulare**, tra cui la periostina.<sup>2</sup>

La **periostina amplifica l'infiammazione di Tipo 2 e stimola direttamente le fibre nervose** a produrre mediatori del prurito.<sup>2,6</sup>

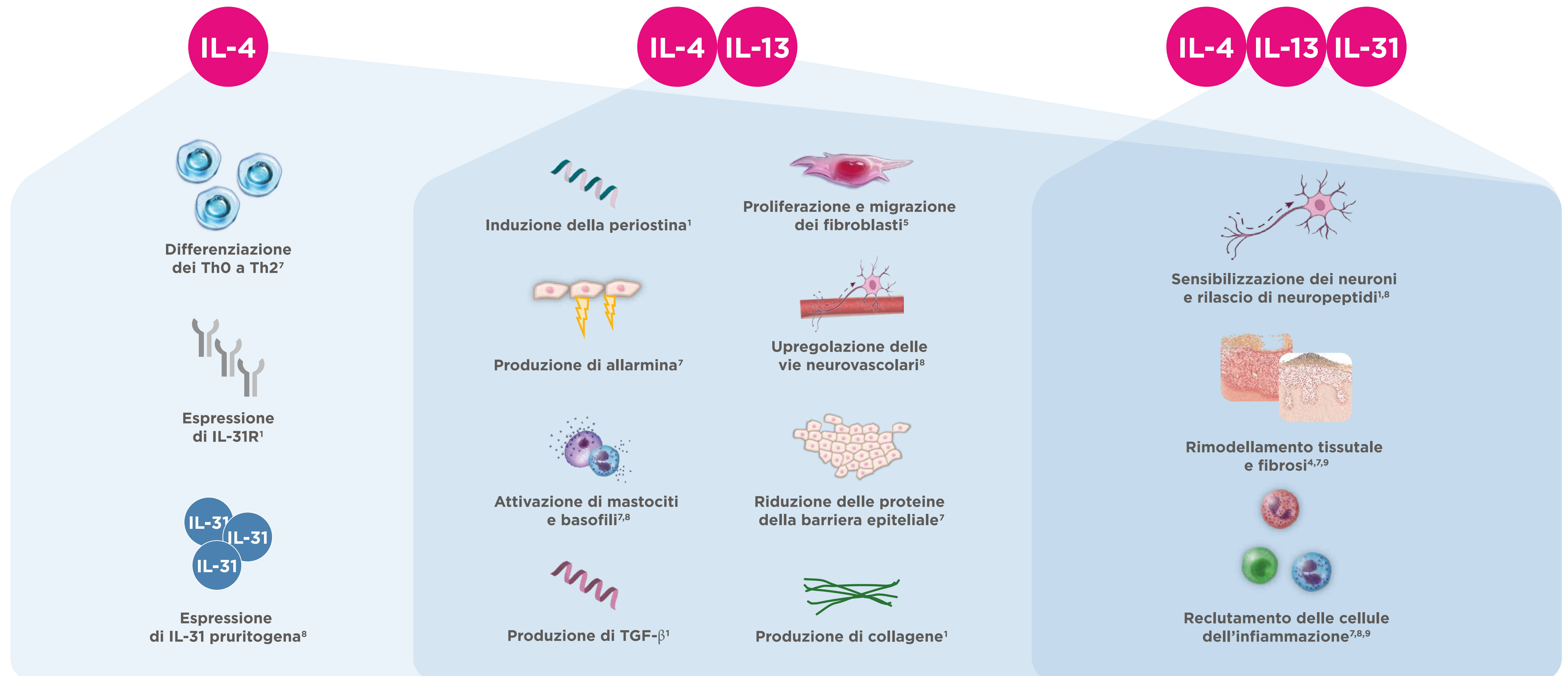
Rappresentazione grafica da testo di 2,4,6.

IL, interleuchina; TSLP, linfopoietina stromale timica.

# Citochine infiammatorie coinvolte nella PN<sup>1</sup>



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**.<sup>1</sup>

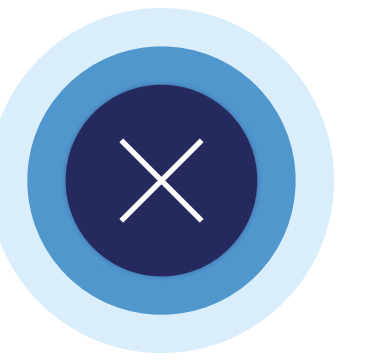


Rappresentazione grafica da Figura 2 di 7 e testi di 1,4,5,8,9.

TGF- $\beta$ , 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<sup>1,2</sup>

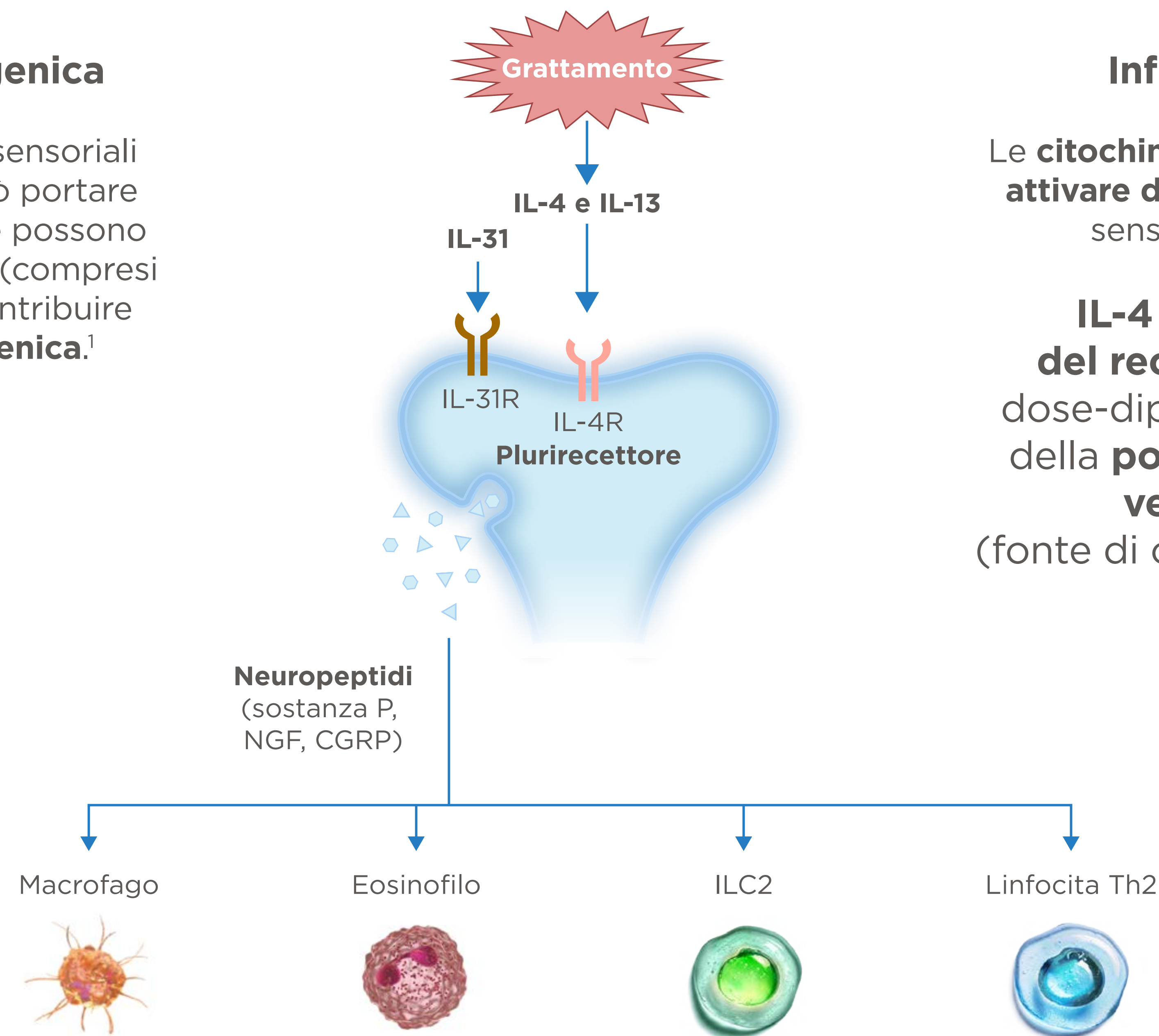
## Infiammazione neurogenica

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**.<sup>1</sup>

## Infiammazione di Tipo 2

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

**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).<sup>1,8</sup>



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** ( $\geq 6$  settimane) e dalla **comparsa di noduli pruriginosi**.<sup>1</sup>

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

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**.<sup>1</sup>



## 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.