

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i5.9934>

Prurigo nodular, afección de difícil tratamiento frecuentemente asociada con enfermedades sistémicas

Prurigo nodularis, a disease difficult to treat often related to systemic illnesses.

Amparo Hernández Salazar,¹ Judith Domínguez Cherit²

Resumen

ANTECEDENTES: El prurigo nodular es una dermatosis reactiva muy pruriginosa, secundaria a rascado intenso. Se ha asociado con numerosas comorbilidades.

OBJETIVO: Revisar las causas, asociaciones sistémicas y tratamientos de los pacientes con prurigo nodular.

METODOLOGÍA: Revisión de PubMed y Medline, efectuada entre 2018 y 2022, con las palabras clave: prurigo nodular, prurito crónico, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, dermatitis atópica.

RESULTADOS: El prurigo nodular es una dermatosis reactiva inflamatoria multifactorial asociada con enfermedades sistémicas. Se ha encontrado neuropatía de las fibras nerviosas de pequeño calibre y aumento de neuropéptidos. Predomina el inmunofenotipo TH2, eosinófilos y aumento de IL-31, entre otras citocinas. Se observan nódulos queratósicos excoriados principalmente en superficies extensoras. Su procedimiento diagnóstico incluye la práctica de estudios generales de laboratorio y biopsia de piel. El tratamiento está dirigido a aliviar el prurito y tratar las lesiones derivadas del mismo. Los tratamientos tópicos incluyen: esteroides tópicos e intralesionales, inhibidores de calcineurina, anestésicos, derivados de la vitamina D y capsaicina. Tratamientos sistémicos: NB UVB, PUVA, gabapentinoides, antagonistas NK1R, opioides, butorfanol, inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina y talidomida, inmunomoduladores y terapias biológicas (nemolizumab, dupilumab, etc). El prurigo nodular afecta de manera muy importante la calidad de vida de los pacientes, lo que condiciona grandes pérdidas económicas.

CONCLUSIONES: El prurigo nodular es una enfermedad multifactorial que suele asociarse con enfermedades sistémicas, afecta notablemente la calidad de vida de los pacientes, su tratamiento suele ser un reto, pero los tratamientos biológicos son prometedores.

PALABRAS CLAVE: Prurigo; prurito; dermatitis atópica; insuficiencia renal; insuficiencia hepática; ansiedad.

Abstract

BACKGROUND: Nodular prurigo is a highly pruritic reactive dermatosis resulting from persistent scratching, often linked to various comorbidities.

OBJECTIVE: To explore the etiology, systemic associations, and therapeutic approaches for prurigo nodularis based on recent literature.

METHODOLOGY: A comprehensive review of PubMed and Medline databases from 2018 to 2022 was conducted using the keywords: nodular prurigo, chronic pruritus, renal insufficiency, hepatic insufficiency, and atopic dermatitis.

RESULTS: Nodular prurigo is characterized by multifactorial inflammatory responses associated with systemic illnesses. Pathophysiologically, it involves neuropathy of small

¹ Médico adscrito.

² Jefa del Departamento. Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: marzo 2023

Aceptado: abril 2023

Correspondencia

Amparo Hernández Salazar
amton72@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Hernández-Salazar A, Domínguez-Cherit J. Prurigo nodular, afección de difícil tratamiento frecuentemente asociada con enfermedades sistémicas. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (5): 615-622.

nerve fibers and elevated levels of neuropeptides. Immunologically, a TH2 predominance, eosinophilia, and heightened IL-31 levels are notable. Clinically, patients present with keratotic nodules primarily on extensor surfaces. Diagnostic evaluation includes comprehensive laboratory assessments and skin biopsy. Treatment strategies focus on alleviating pruritus and managing resultant lesions. Topical therapies encompass topical and intralesional corticosteroids, calcineurin inhibitors, local anesthetics, vitamin D analogs, and capsaicin. Systemic options include NB UVB, PUVA, gabapentinoids, NK1R antagonists, opioids (e.g., bupropion), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, thalidomide, immunomodulators, and biologics such as nemolizumab and dupilumab.

CONCLUSIONS: Nodular prurigo significantly impacts patient quality of life and poses substantial economic burdens. While management remains challenging, emerging biologic therapies are promising in clinical outcomes.

KEYWORDS: Prurigo; Pruritus; Atopic dermatitis; Kidney insufficiency; Hepatic insufficiency; Anxiety.

ANTECEDENTES

El prurigo nodular es una dermatosis reactiva inflamatoria muy pruriginosa que suele afectar de manera bilateral y simétrica el tronco o las extremidades en sitios accesibles al rascado. Las lesiones en el tronco pueden tener una distribución en mariposa sin afectar los sitios en los que el paciente no alcanza a rascarse. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y, por el rascado, suelen estar excoriadas. Pueden ser de color rosado o muy pigmentadas (sobre todo en fototipos oscuros).¹

El prurito suele ser muy intenso y continuo o aparecer por brotes o esporádico; además, puede asociarse con sensación de ardor o picor. Se ha dicho que el prurigo nodular es la dermatosis más pruriginosa.

Presentamos 11 casos de pacientes que fueron diagnosticados con prurigo nodular (2009 a

2022), a 8 de los cuales fueron corroborados por histopatología, todos ellos con comorbilidades, 2 con IRCT (uno de ellos trasplantado renal), 2 con infección por VHC, 3 con alguna enfermedad del tejido conectivo y 3 con alguna neoplasia sistémica (**Cuadro 1**), algunos de ellos con diversas comorbilidades. La dermatosis tenía meses de evolución y les condicionaba prurito intenso.

METODOLOGÍA

Revisión de PubMed y Medline, efectuada entre 2018 y 2022, con las palabras clave: prurigo nodular, prurito crónico, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, dermatitis atópica.

RESULTADOS

El prurigo nodular es una dermatosis reactiva inflamatoria multifactorial asociada con enfermedades sistémicas.

Cuadro 1. Pacientes con prurigo nodular y sus comorbilidades

Sexo	Edad	bx	Comorbilidades
Masc	51	No	Insuficiencia renal crónica terminal, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, infección por virus de la hepatitis C 2008
Fem	34	Sí	Lupus eritematoso sistémico
Masc	66	Sí	Trasplantado renal de donador vivo relacionado
Fem	40	Sí	Cirrosis hepática e infección por virus de la hepatitis C
Fem	54	Sí	Artritis reumatoide, diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica
Fem	58	Sí	Tumor en estudio
Fem	41	Sí	Cáncer gástrico
Fem	64	Sí	Esclerosis sistémica
Masc	19	Sí	Cirrosis hepática, colangitis esclerosante primaria, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario
Masc	62	No	VIH 2020
Fem	55	Sí	Macroadenoma hipofisiario

Fisiopatología

Aunque la fisiopatología de este padecimiento no está por completo dilucidada, se han encontrado diversos factores, como el aumento en la cantidad de fibras nerviosas en la dermis papilar, pero éstas son hipoplásicas; así como el incremento en la acumulación y liberación de neuropéptidos, como sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, mayor proporción del factor de crecimiento neuronal (NFG) y su receptor tirosincinasa A (TRkA). También se ha encontrado mayor cantidad de macrófagos que liberan este factor de crecimiento.²

Se ha demostrado neuropatía de las fibras nerviosas cutáneas de pequeño calibre, demostrada por la hipoplasia y poca densidad de estas fibras.^{3,4}

Predomina el inmunofenotipo TH2 en estos pacientes que tienen mayor cantidad de IL-4, 5 y 13, así como algunos casos con TH22/IL-22. Se ha evidenciado la existencia de citocinas pruritogénicas no histamínicas encontradas en mayor cantidad en estos pacientes, incluida la linfopoyetina estromal tímica y la endotelina. La

IL-31, que se encuentra en gran cantidad, se une a su receptor IL RA31, activando la liberación de JAK 1, 2 y STAT 3, lo que causa prurito intenso.⁵ Otros estudios han encontrado elevada la periositina, una proteína de la matriz extracelular que condiciona prurito intenso.

Los eosinófilos liberan otras citocinas, como la proteína catiónica eosinofílica, la neurotoxina derivada de los eosinófilos, proteína X eosinofílica y proteína básica mayor, y se encuentran elevadas en pacientes con prurigo nodular, al igual que otros neuropéptidos,⁶ y tienen efecto neurotóxico que favorece la sensación de prurito en estos pacientes.

En algunos casos se ha encontrado elevado el TH17,⁷ con mayor liberación de IL-17 y endotelina 1, lo que condiciona vasodilatación y prurito histamino-dependiente.

Hallazgos clínicos

La dermatosis suele afectar las superficies extensoras de las extremidades y el tronco en los sitios accesibles al paciente, sin dañar las áreas

de difícil acceso. Hay nódulos de diferentes tamaños, algunos de ellos excoriados (**Figuras 1 y 2**) hiperpigmentados, queratósicos. Pueden ser unos cuantos hasta cientos.⁸ El prurito suele ser muy intenso, puede ser continuo, paroxístico o esporádico.⁹ En algunos pacientes el prurito se precipita con el calor, la sudoración o con algunos textiles.

El prurigo nodular puede ser la primera manifestación de una enfermedad sistémica (infección por VIH, hepatitis viral, micobacterias, infestación por parásitos o linfoma) o, bien, ser secundario a una enfermedad dermatológica, como dermatitis atópica o xerosis.¹⁰ Muchos pacientes tienen enfermedades sistémicas concomitantes,¹¹ tal como sucede en los casos que reportamos. **Cuadro 1**

Las afecciones sistémicas asociadas con más frecuencia incluyen: enfermedad renal crónica, hepática, tiroidea, infección por VIH, infesta-



Figura 1. Múltiples nódulos queratósicos excoriados.

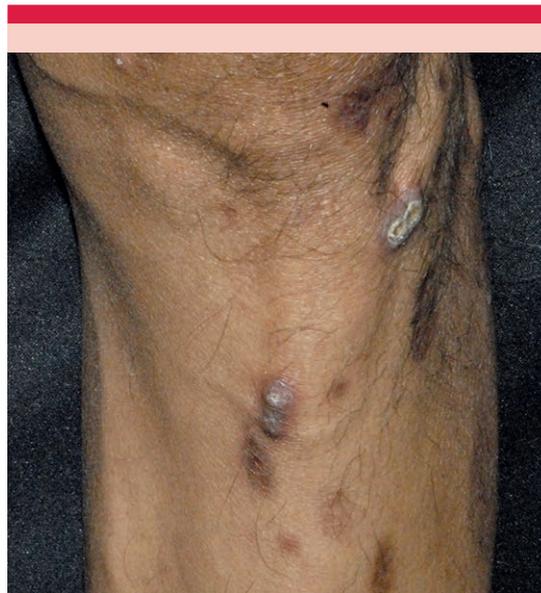


Figura 2. Múltiples nódulos excoriados queratósicos, hiperpigmentados.

ciones por parásitos y malignidad, depresión y ansiedad y diabetes mellitus tipo 2.¹²

El diagnóstico es clínico, se basa en la historia y los hallazgos cutáneos; sin embargo, se requiere un proceso diagnóstico completo del prurito y sus causas para tratar integralmente al paciente y descartar otros padecimientos.¹

Además de la biopsia de piel, se sugiere solicitar una biometría hemática completa, pruebas de función hepática y renal, pruebas de función tiroidea, examen general de orina, coproparasitoscópico, detección de VIH, perfil de hepatitis y radiografía de tórax, con el fin de diagnosticar enfermedades concomitantes.¹³ **Figura 3**

Los hallazgos histológicos descritos en el prurigo nodular son: ortohiperqueratosis compacta, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, paraqueratosis focal, acantosis irregular, disminución de la cantidad de fibras nerviosas, infiltrado inflama-

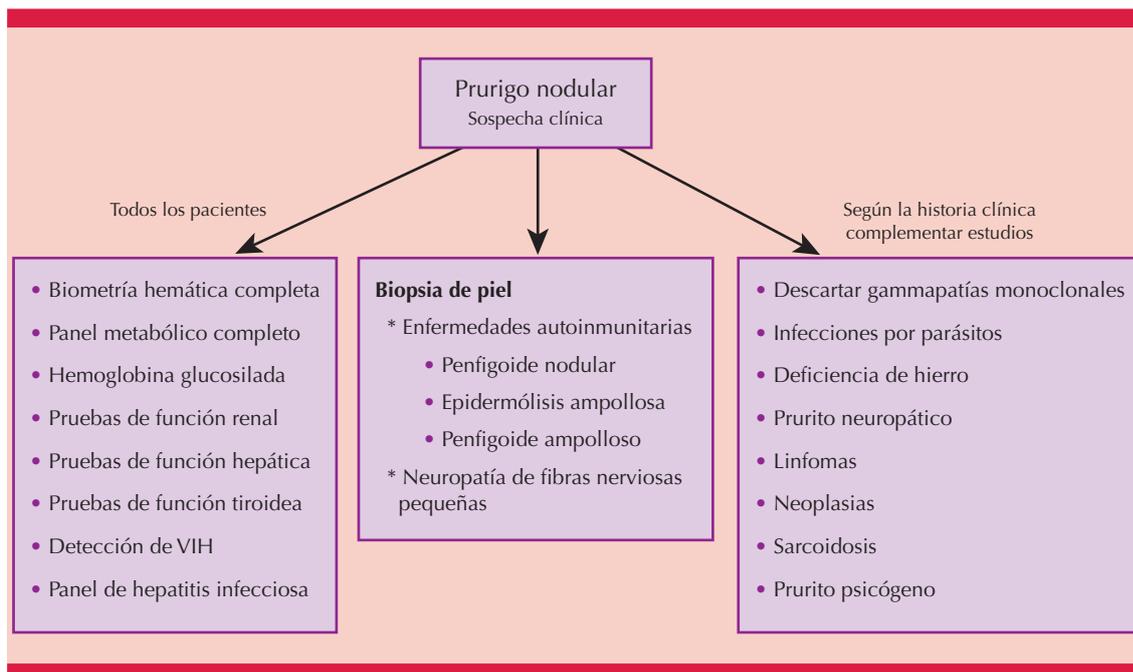


Figura 3. Abordaje diagnóstico del prurigo nodular. Modificada de la referencia 1.

torio inespecífico (con linfocitos, macrófagos, eosinófilos y neutrófilos).

El diagnóstico diferencial clínico incluye: penfigoide nodular, enfermedades perforantes, escabiasis nodular, queratoacantomas múltiples, liquen plano hipertrófico y epidermólisis ampullosa pruriginosa,¹⁴ por lo que se requiere practicar estudios complementarios, como la inmunofluorescencia para llegar al diagnóstico.

Tratamiento

No hay un tratamiento ideal contra el prurigo nodular, se han prescrito múltiples tratamientos para aliviar el prurito y tratar las lesiones con respuestas muy variables^{15,16} o escasas.

Tratamientos tópicos

Esteroides tópicos e intralesionales, inhibidores de calcineurina (pimecrolimus y tacrolimus),

anestésicos, derivados de la vitamina D y capsaicina.

Tratamientos sistémicos

NB UVB, PUVA, gabapentinoides, antagonistas NK1R (aprepitant, selopitant), opioides (naltrexona), butorfanol (antagonista Mu agonista kappa), inhibidores de recaptura de serotonina (paroxetina, fluvoxamina), inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina (duloxetina) y talidomida.

Entre los tratamientos sistémicos destacan:

Metotrexato 7.5 a 20 mg a la semana más ácido fólico, durante 6 meses, vigilar la función hepática, anemia megaloblástica. Los efectos adversos esperados son: náusea, fatiga, si hay toxicidad puede haber mucositis, diarrea, exantemas, transaminasemia y daño renal agudo.

Ciclosporina 3 mg/kg al día durante 2 a 4 semanas y luego aumentar 0.5 a 1 mg/kg al día cada 2 a 4 semanas hasta 5 mg/kg al día, hasta por 12 meses. Durante su administración debe vigilarse la función renal y hepática. Puede condicionar hiperplasia gingival, diarrea, hiperplasia gingival, hipertrichosis, hipertensión arterial, elevación transitoria de los lípidos y aumento de peso. La inmunosupresión y la aparición de neoplasias son más infrecuentes, pero pueden sobrevenir.

Azatioprina 50-200 mg al día, empezar 50 mg e incrementar 50 mg por semana cada 2 a 4 semanas.

Nuevos tratamientos¹⁶

En años recientes se han probado nuevos tratamientos en pequeños grupos de pacientes con resultados prometedores.

Dupilumab (antagonista IL-4): se ha probado con éxito en varios casos con dosis inicial de 600 mg, dosis de inducción, y 300 mg cada 2 semanas. Los efectos adversos son mínimos e incluyen conjuntivitis, nasofaringitis e infecciones cutáneas en los sitios de afección de la dermatosis.

Nemolizumab: bloquea a IL-31, produce alivio del prurito y las lesiones del prurigo nodular en la mayoría de los pacientes en diversos estudios, con aplicaciones una vez al mes.

Los medicamentos que aún están en protocolos de investigación son:

Vixarelimab (anti-OSM beta, inhibe la señal de IL-31): algunos estudios han demostrado alivio del prurito de, incluso, el 70% desde la semana 4 después del inicio del tratamiento.

CDX-0159 inhibidor del receptor de KIT (tirosinasa): tofacitinib, sistémico o tópico.

Abrocitinib (inhibidor de JAK): todos los inhibidores de JAK alivian el prurito en pacientes con prurigo nodular.

Calidad de vida

En un metanálisis efectuado por Janmohamed y su grupo¹⁷ se encontró que todos los estudios demostraron baja calidad de vida en los pacientes afectados en comparación con controles sanos. El instrumento más utilizado fue el DLQI, con un puntaje 13.8 (intervalo de confianza del 95%), lo que denota un efecto muy importante en detrimento de la calidad de vida.

Whang y colaboradores utilizaron el cuestionario *Health Utilities Index Mark 3*¹⁸ y encontraron que el desempeño en salud de los pacientes con prurigo nodular tiene peor coeficiente (-0.34, IC95%) que los controles y están afectados principalmente en el subdominio de dolor (coeficiente de 10.24, IC95%), con promedio de 6.5 años perdidos en calidad de vida, lo que se traduce en una pérdida económica de 323,292 dólares por paciente por año y genera pérdidas a la sociedad de 38.8 mil millones de dólares. Estos hallazgos demuestran la enorme afectación de los pacientes con este padecimiento, por lo que es indispensable proporcionar diagnóstico, tratamiento y seguimiento a este grupo de personas.

CONCLUSIONES

El prurigo nodular es una enfermedad multifactorial y de difícil tratamiento que afecta de manera importante la calidad de vida de los pacientes porque condiciona prurito intenso que limita sus actividades. El proceso diagnóstico integral de estos pacientes permite diagnosticar y tratar las enfermedades concomitantes, así como mejorar su calidad de vida. El tratamiento de estos pacientes suele ser un reto. No hay un medicamento ideal que logre su erradicación, pero los protocolos que prueban tratamientos biológicos son prometedores.

REFERENCIAS

1. Kwon CD, Khanna R, Williams KA, et al. Diagnostic workup and evaluation of patients with prurigo nodularis. *Medicines* 2019; 6: 97. doi:10.3390/medicines6040097
2. Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1567-1575. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.182
3. Schuhknecht B, Marziniak M, Wissel A, 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. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10306.x
4. Bobko S, Zeidler C, Osada N, 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: 404-6. doi: 10.2340/00015555-2232
5. Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M, et al. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy* 2018; 73: 29-36. doi: 10.1111/all.13239
6. Pérez GL, Peters MS, Reda AM, et al. Mast cells, neutrophils and eosinophils in prurigo nodularis. *Arch Dermatol* 1993; 129: 861-5.
7. Zhong W, Wu X, Zhang W, et al. Aberrant expression of histamine-independent pruritogenic mediators in keratinocytes may be involved in the pathogenesis of prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 579-586. doi: 10.2340/00015555-315
8. Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1559-1565. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.183
9. Zeidler C, Ständer S. The pathogenesis of prurigo nodularis - 'Super-itch' in exploration. *Eur J Pain* 2016; 20: 37-40. doi: 10.1002/ejp.767
10. Iking A, Grundmann S, Chatzigeorgakidis E, et al. 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. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04481.x
11. Savoia F, Casadio C, Tabanelli M, et al. Prurigo nodularis as the first manifestation of a chronic autoimmune cholestatic hepatitis. *Int J Dermatol* 2011; 50: 1588-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04368.x
12. Boozalis E, Tang O, Patel S, et al. Ethnic differences and comorbidities of 999 prurigo nodularis patients. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79 (4): 714-719.e3. doi:10.1016/j.jaad.2018.04.047
13. Elmariah S, Kim B, Berger T, et al. Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: United States expert panel consensus. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84: 747-760. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.025
14. Ständer HF, Elmariah S, Zeidler C, et al. Diagnostic and treatment algorithm of chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 460-468. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.022
15. Qureshi AA, Abate LE, Yosipovitch G, Friedman AJ. A systematic review of evidence-based treatments of prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 756. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.020>
16. Labib A, Ju T, Vander Does A, Yosipovitch F. Immunotargets and therapy for prurigo nodularis. *Immuno Targets Ther* 2022; 11: 11-21. doi: 10.2147/ITT.S316602
17. Janmohamed SR, Gwillim EC, Yousaf M, Patel KR, Silverberg JI. The impact of prurigo nodularis on quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2021 Oct;313(8):669-677. doi: 10.1007/s00403-020-02148-0. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33108524
18. Whang KA, Le TK, Khanna R, Williams KA, et al. Health-related quality of life and economic burden of prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86 (3): 573-580. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.036

EVALUACIÓN

1. El prurigo nodular:
 - a) es una dermatosis reactiva autoinmunitaria y pruriginosa asociada con enfermedades del metabolismo
 - b) es una dermatosis reactiva inflamatoria muy pruriginosa, que suele asociarse con enfermedades sistémicas
 - c) es una dermatosis reactiva a un antígeno desconocido por un mecanismo TH1
 - d) es una dermatosis reactiva asociada con enfermedad renal crónica y hemodiálisis

2. En la fisiopatología del prurigo nodular se ha encontrado:
 - a) aumento en la IL-10
 - b) aumento en la actividad de las mieloperoxidasas
 - c) menor cantidad de macrófagos en la piel afectada
 - d) neuropatía de las fibras nerviosas de pequeño calibre
3. La interleucina que se ha encontrado en gran cantidad, que al unirse a su receptor induce la liberación de JAK 1, 2 y STAT 3 en prurigo nodular, es:
 - a) IL-31
 - b) IL-4
 - c) IL-5
 - d) IL-13
4. En la fisiopatología del prurigo nodular se ha encontrado que estas células tienen gran importancia
 - a) los queratinocitos
 - b) los basófilos
 - c) los eosinófilos
 - d) los mastocitos
5. Factores predisponentes del prurito en los pacientes con prurigo nodular:
 - a) el calor, la sudoración y algunos textiles
 - b) los baños calientes
 - c) la gravedad de la enfermedad sistémica
 - d) la actividad física intensa
6. Enfermedades sistémicas infecciosas comúnmente asociadas con prurigo nodular:
 - a) enfermedad renal crónica
 - b) enfermedad hepática
 - c) infección por VIH
 - d) infección por herpes
7. En el proceso diagnóstico del prurigo nodular es necesario descartar mediante estudios complementarios de imagen:
 - a) malignidad (linfomas)
 - b) enfermedad tiroidea
 - c) enfermedad renal crónica
 - d) infecciones por parásitos
8. ¿Qué efectos adversos deben vigilarse en un paciente que recibe tratamiento contra el prurigo nodular con metotrexato?
 - a) anemia microcítica y daño renal
 - b) anemia megaloblástica y daño hepático
 - c) anemia normocítica hipocrómica y disminución de la depuración de creatinina
 - d) daño renal e hiperplasia gingival
9. Entre los tratamientos tópicos se han prescrito con respuestas variables:
 - a) calamina
 - b) gabapentina
 - c) capsaicina
 - d) capecitabina
10. Acción de nemolizumab de aplicación mensual:
 - a) bloquea IL-4
 - b) inhibe a KIT
 - c) inhibe a JAK
 - d) inhibe a la IL-31

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2024 a la siguiente dirección electrónica: articulos@nietoeditores.com.mx

Cada evaluación debe ser personalizada y única.

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2025