

Reporte de caso

PRÚRIGO NODULAR DE HYDE COMO MANIFESTACIÓN CUTÁNEA DE LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA: A PROPÓSITO DE UN REPORTE DE CASO Y BREVE REVISIÓN DE LA LITERATURA

Astrid Lorena Ruiz ¹, Grégory Alfonso García Morán ²

¹MD. Médica Dermatóloga Adscrita COLSANITAS, Organización Sanitas Internacional (OSI), e Instituto Nacional de Dermatología -Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. E.S.E.-. Santafé de Bogotá, DC.

²MD. Miembro Cuerpo Científico y Académico, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Sanitas (FUS) -UNISANITAS- y COLSANITAS, Organización Sanitas Internacional (OSI), Santafé de Bogotá, DC

RESUMEN

El prurito es un síntoma cardinal en Dermatología Clínica, siendo manifestación de enfermedad primaria cutánea, así como, en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades de compromiso sistémico. El prurito prolongado, intenso y/o recurrente, puede causar cambios dermatológicos secundarios, tales como la abrasión, la excoriación, el prurigo nodular de Hyde (PNH), la liquenificación y lesiones cicatriciales. Es por esto, que el abordaje del paciente con prurito, debe hacerse de una forma integral, ya que, hasta en un 50% de los casos, puede ser el único síntoma de una enfermedad sistémica y potencialmente seria. La Cirrosis Biliar Primaria (CBP) es una enfermedad gastrointestinal autoinmune, de baja incidencia y prevalencia, que tiene como manifestación inicial el prurito hasta en el 60-80% de los casos, e incluso puede ser uno de los síntomas más precoces. Por esta razón, el dermatólogo debe reconocer sus manifestaciones clínicas, para una aproximación diagnóstica y terapéutica. Se presenta el caso de una paciente de 58 años, con cuadro de prurito crónico y PNH secundario a este, quien había previamente recibido varios tratamientos (incluyendo ciclosporina), sin presentar mejoría, en quien se estudió y se confirmó el diagnóstico de CBP y posteriormente se hizo el manejo pertinente, con mejoría sintomática del prurito y de las manifestaciones cutáneas secundarias.

Palabras Clave: Prurito, prurigo, cirrosis hepática biliar.

HYDE'S NODULAR PRURIGO AS A SKIN MANIFESTATION OF PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS: ABOUT A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Pruritus is a key symptom in clinical dermatology, being a manifestation of primary skin disease, but also for the diagnosis and follow-up of diseases with systemic involvement. Prolonged, intensive and/or recurrent pruritus may result in secondary dermatological changes such as abrasion, excoriation, Hyde's nodular prurigo, lichenification and scar lesions. Consequently, the approach to the patient with pruritus must be holistic, since in up to 50% of the cases this may be the only symptom of a systemic and potentially severe disease. Primary Biliary Cirrhosis is an autoimmune gastrointestinal disease, with a low incidence and prevalence, and pruritus is the initial manifestation in around 60-80% of the cases, and may be one of the earliest symptoms. For this reason, the dermatologist must be aware of Primary Biliary Cirrhosis's clinical manifestations for a diagnostic and therapeutic approach. This is a case of a 58-year old female patient with chronic pruritus and secondary Hyde's nodular prurigo, who had previously received several treatments (including cyclosporine), with no improvement. The patient underwent several studies and the Primary Biliary Cirrhosis diagnosis was confirmed. After treatment pruritus and secondary skin manifestations improved.

Key Words: Pruritus; prurigo; Liver Cirrhosis, Biliary

INTRODUCCIÓN

El prurito es un síntoma subjetivo de naturaleza multifactorial y como tal es una manifestación frecuente de muchas enfermedades sistémicas y puede ser causa de gran morbilidad en patologías como el cáncer, la insuficiencia renal crónica y la colestasis (1). En la Cirrosis Biliar Primaria (CBP) se presenta el prurito como uno de los síntomas cardinales, en la gran mayoría de los casos (2-4). Esta es una patología hepática autoinmune (*International Classification of Diseases*, ICD10: K74.3; *Online Mendelian Inheritance McKusick*, OMIM 109720) (5,6), la cual inicia como un trastorno inflamatorio autoinmune del sistema de ductos intrahepáticos pequeños, es decir, el colangio (colangitis no supurativa, granulomatosa con consecuente destrucción asimétrica de ductos biliares intralobulares dentro de las triadas portales), la cual progresa hacia cirrosis y falla hepática. Característicamente, el sistema de ductos intra- y extra-hepáticos de tamaño intermedio y mayor, suelen no ser afectados (7-11).

La CBP tiene una incidencia y prevalencia mundial con amplia variabilidad geográfica (incidencia 0.33-5.8/100000 habitantes y prevalencia 1.91-40.2/100000

habitantes), ocurriendo típicamente en mujeres entre la tercera y la sexta década de la vida (razón de sexos ~ 1:9) (12-13), y se caracteriza por colestasis crónica, presencia de AMA positivos en más del 90-95% de los casos (con una especificidad del 95-98%), y cambios histopatológicos característicos. La alta variabilidad en la prevalencia mundial, es muy probablemente debida a las diferencias geográficas y étnicas, lo que se ha sustentado sobre hallazgos genéticos (3, 4, 7-11, 14) (véase tablas 1 y 2).

Semiológicamente, el prurito ocupa el segundo lugar de importancia como signo cardinal (frecuencia 19-55%) después de la fatiga (frecuencia 21-85%), en tercer y cuarto lugar como signo dermatológico sobresale la hiperpigmentación (frecuencia 25%), y los xantelasmas (frecuencia 10%). (7)

A través del siguiente reporte de caso, se pretende llamar la atención, sobre el prurito como signo dermatológico de importancia fundamental, en donde es perentorio la apropiada evaluación y estudio, al igual que la búsqueda y descarte de su asociación con enfermedades de compromiso sistémico, en este escenario presentado, el hallazgo etiológico fue la CBP.

TABLA 1. AVANCES EN INMUNOGENÉTICA DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (CMH): VARIABLES GENÉTICAS DE ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD (HLA) ASOCIADAS A CBP	
INMUNOGENÉTICA LIGADA AL CMH	COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD
Variantes Genéticas que confieren Riesgo	HLA-DQA1*04:01-DQB1*04:02-DRB1*08:01-B*39:05, HLA-DRB1*04:04-DQB1*03:02, HLA-DRB1*14-DPB1*03:01, HLA-DRB1*08:03-DQB1*06:01, HLA-DRB1*04:05-DQB1*04:01.
Variantes Genética Protectivas	HLA-DQB1*06:02-DRB1*15:01-DQA1*01:02-B*07:02, HLA-DQB1*03:01-DRB1*11:01-DQA1*05:01-DRB1*11:04, HLA-DRB1*13:02-DQB1*06:04, HLA-DRB1*11:01-DQB1*03:01.

Tomado, traducido, modificado y complementado, con finalidades estrictamente académicas, a partir de la referencia 58

TABLA 2. AVANCES EN GENÉTICA E INMUNOGENÉTICA DEL CBP: LOCUS GÉNICOS ORGANIZADOS POR CROMOSOMA, Y NO UBICADOS EN EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (CMH)	
CROMOSOMA HUMANO	GENES IDENTIFICADOS
1	IL12RB2 (locus 1p31), MMEL (locus 1p36), DENND1B (locus 1q31)
2	IL1RL1/IL1RL2 (loci 2q12), ABCB11 (locus 2q31.1), STAT1/STAT4 (loci 2q32), CTLA4 (locus 2q33.2), CCL20 (locus 2q36)
3	PLCL2 (locus 3p24.3), CD80 (locus 3q13), IL12A (locus 3q25)
4	DGKQ (locus 4p16), NFKB1 (locus 4q24)
5	IL7R (locus 5p13), C5orf30 (locus 5q21), IL12B/LOC285626 (loci 5q33)
6	TNFAIP3/OLIG3 (loci 6q23)
7	ELM01 (locus 7p14), IRF5 (locus 7q32), SLC4A2 (locus 7q36.1)
9	TNFSF15 (locus 9p32), TRAF1 (locus 9q33.2)
11	RPS6KA4 (locus 11q13), CXCR5/DDX6/POU2AF1 (loci 11q23), SIAE (locus 11q24.2)
12	LTBR/TNFRSF1A (locus 12p13), SH2B3 (locus 12q24)
13	TNFSF11 (locus 13q14)
14	RAD51L1 (locus 14q24), TNFAIP2 (locus 14q32)
16	CLEC16A/SOCS1 (loci 16p13), IRF8 (locus 16q24)
17	IKZF3/ORMDL3 (loci 17q12), MAPT (locus 17q21)
19	TYK2 (locus 19p12), SPIB (locus 19q13)
22	PDGFB/SYNGR1/TAB1 (loci 22q13.1)

Tomado y modificado con finalidades académicas, a partir de la referencia 58, y del The European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) by European Molecular Biology Laboratory <https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=primary%20biliary%20cirrhosis>

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 58 años de edad con cuadro de tres años de evolución, consistente en aparición de lesiones pruriginosas permanentes en abdomen, y que luego se extendieron al rostro. La paciente refería empeoramiento del prurito en la noche, con interrupción del sueño, en varias oca-

siones. Recibió múltiples tratamientos, entre ellos diferentes corticoides tópicos y sistémicos, antihistamínicos orales e inmunomoduladores (ciclosporina), sin mejoría.

Al examen físico, se evidenciaron múltiples pápulas y placas pardovioláceas de superficie liquenificada en las mejillas, el tórax anterior y posterior, la cara externa de los brazos, los glúteos, la cara anterior y posterior de

los muslos, el área pretibial y la cara lateral de las piernas (Figura 1). Además, presentaba escleras levemente ictéricas y placas xantomatosas de superficie lisa en los párpados superiores, compatibles con xantelasmas (Figura 2).

FIGURA 1. Placas pardovioláceas de carácter infiltradas en el abdomen.



FIGURA 2. Xantelasmas bilaterales (observe los óvalos amarillos que circunscriben las lesiones xantelásmicas)



Con impresión diagnóstica de Prúrigo Nodular de Hyde (PNH), se inició manejo de restauración de la barrera cutánea, con recomendaciones sobre cambios de hábito del cuidado de la piel y uso de emolientes, más antihistamínicos orales, y se solicitó batería de pruebas paraclínicas de laboratorio. Así mismo, se dio indicaciones sobre síntomas y signos de alarma, relacionadas a

su trastorno de base en estudio, así como al comienzo de uso de la terapia fármaco-terapéutica.

La paciente asiste a control con parcial mejoría de su clínica y con resultados, donde son positivos los siguientes hallazgos: elevación significativa de transaminasas (transaminitis) y fosfatasa alcalina, dislipidemia mixta y alteración tiroidea (se interroga hipotiroidismo subclínico). El hemograma mostró una anemia microcítica e hipocrómica, y linfopenia, todas de carácter leve (Tabla 3). Teniendo en cuenta que la paciente no mejoró ostensiblemente, luego del tratamiento inicial instaurado, y debido a los hallazgos que indicaban compromiso hepático, se consideró el diagnóstico de hepatopatía, y se solicitó batería paraclínica adicional que incluyó γ -glutamyl-transpeptidasa (GGT) y anticuerpos anti-mitocondriales (AMA), los cuales se demostraron elevados (Tabla 3).

Con confirmación paraclínica de hepatopatía autoinmune de tipo CBP, se comienza tratamiento con Ácido Ursodesoxicólico (AUDC) a dosis de 13-15 miligramos/Kilogramo/día (13-15 mg/Kg/d) y se continuó, el manejo de las manifestaciones cutáneas con emolientes y antihistamínicos. Nuevamente se da indicaciones, sobre síntomas y signos de alarma, relacionadas a su trastorno de base en estudio, así como al comienzo de uso y continuación de la terapia fármaco-terapéutica, a la cual se adicionó el AUDC. Por otra parte, se refiere a la paciente al servicio de Medicina Interna, para completar su estudio y profundizar en los otros hallazgos evidenciados por paraclínicos.

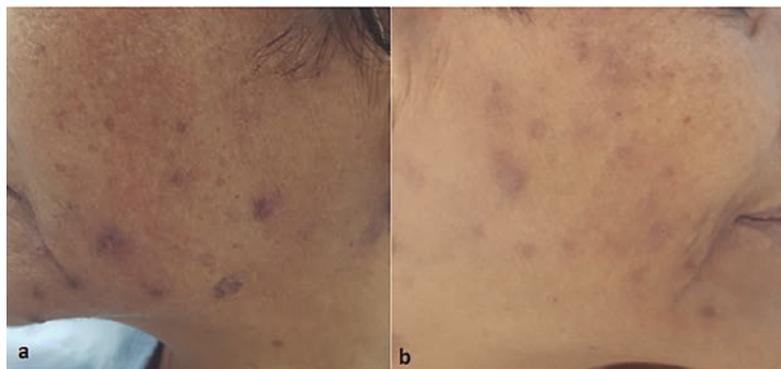
Después de 4 meses, en la consulta de control, la paciente refirió mejoría de magnitud importante del prurito, normalización en su patrón de sueño, y resolución casi completa de las placas de carácter infiltradas en rostro, tronco y extremidades, quedando sólo máculas hiperpigmentadas residuales (Figuras 3 y 4).

DISCUSIÓN

El prurito más allá de ser una manifestación de dermatosis primarias, es una manifestación frecuente de muchas enfermedades sistémicas y puede así mismo ser causa de gran morbilidad, principalmente en patologías como

TABLA 3. QUÍMICA SANGUÍNEA INICIAL DE LA PACIENTE		
EXÁMENES PARACLÍNICOS SANGUÍNEOS DE LABORATORIO EVALUADOS	RESULTADOS REPORTADOS POR LABORATORIO CLÍNICO	VALORES DE REFERENCIA
Creatinina	0.72 mg/dL	0.6 - 1.1 mg/dL
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)	13.90 mg/dL	6 - 20 mg/dL
Glicemia	80.10 mg/dL	70 - 100 mg/dL
Colesterol Total	300 mg/dL	100 - 200 mg/dL
Triglicéridos	285 mg/dL	< 150 mg/dL
Aspartato-Aminotransferasa/Glutámico-Oxalacética-Transaminasa (ASAT/SGOT)	131 UI/L	15 - 41 UI/L
Alanina-Aminotransferasa/Glutámico-Pirúvica-Transaminasa (ALAT/SGPT)	98.80 UI/L	15 - 41 UI/L
Gamma-Glutamil-Transpeptidasa (GGT)	623 UI/L	7 - 50 UI/L
Fosfatasa Alcalina	2281 UI/L	32 - 91 UI/L
Bilirrubina Total	2.6 mg/dL	0.3 - 1.2 mg/dL
Bilirrubina Directa	2.41 mg/dL	0.1 - 0.5 mg/dL
Bilirrubina Indirecta	0.19 mg/dL	0.2 - 0.7 mg/dL
Hormona Tiroestimulante o Tirotropina (TSH)	7.44 µg/dL	0.4 - 4.0 mUI/L
T4 libre	0.77 µg/dL	0.6 - 1.6 ng/mL
Anticuerpos Antimitocondriales (AMA)	171.1	Valor de referencia positivo: ≥ 25 UI

FIGURA 3. a. Placas pardovioláceas de carácter infiltradas en las mejillas. b. Máculas hiperpigmentadas residuales, posteriores a 4 meses de tratamiento con AUDC.



la insuficiencia renal, los desórdenes hepatobiliares, las discrasias hematológicas, enfermedades neurológicas (por ejemplo: prurito braquioradial), entidades psiquiátricas y las reacciones adversas medicamentosas (RAM), así como, en enfermedades endocrinas o metabólicas, síndromes de malabsorción, enfermedades infecciosas y neoplasias (cutáneas primarias, o la piel como blanco de manifestación paraneoplásica pruriginosa), todo lo

cual hace necesario tanto en la Medicina General como en la especializada, un apropiado conocimiento de él, para una interpretación semiológica con contexto, lo cual se reflejará en el abarcamiento global del paciente, y en un protocolo de diagnóstico y de tratamiento personalizados (1).

El síntoma más común en consulta de Dermatología es el prurito, y se estima que hasta un tercio de los

FIGURA 4. a. Pápulas y placas pardas liquenificadas en el área pretibial y el cuello del pie. b. Máculas hiperpigmentadas residuales post-tratamiento con AUDC.



pacientes que asisten a este tipo de consulta especializada sufren este síntoma, y en la mayoría de los casos lo es de manera crónica (un 20% de la población general). El *Global Burden of Disease Project* del 2010, lista al prurito como a uno de los cincuenta más comunes síntomas interdisciplinarios en Medicina General. Además, es usual que una causa única de prurito no sea identificada, y la dinámica multifactorial es a menudo el panorama, e incluso en algunos pacientes, una etiología evidente no es encontrada o identificada (1,15).

El prurito como síntoma, es una entidad compleja, incluso se han determinado diferencias semiológicas importantes en relación al género, ya que, en las mujeres tiende a generar mayor morbilidad, y mayor frecuencia, cronicidad y gravedad de lesiones asociadas a rascado (16).

El Foro Internacional para estudio del Prurito (del inglés- *The International Forum for the Study of Itch* -IFSI-) ha establecido una clasificación dividiendo al prurito en tres mayores categorías:

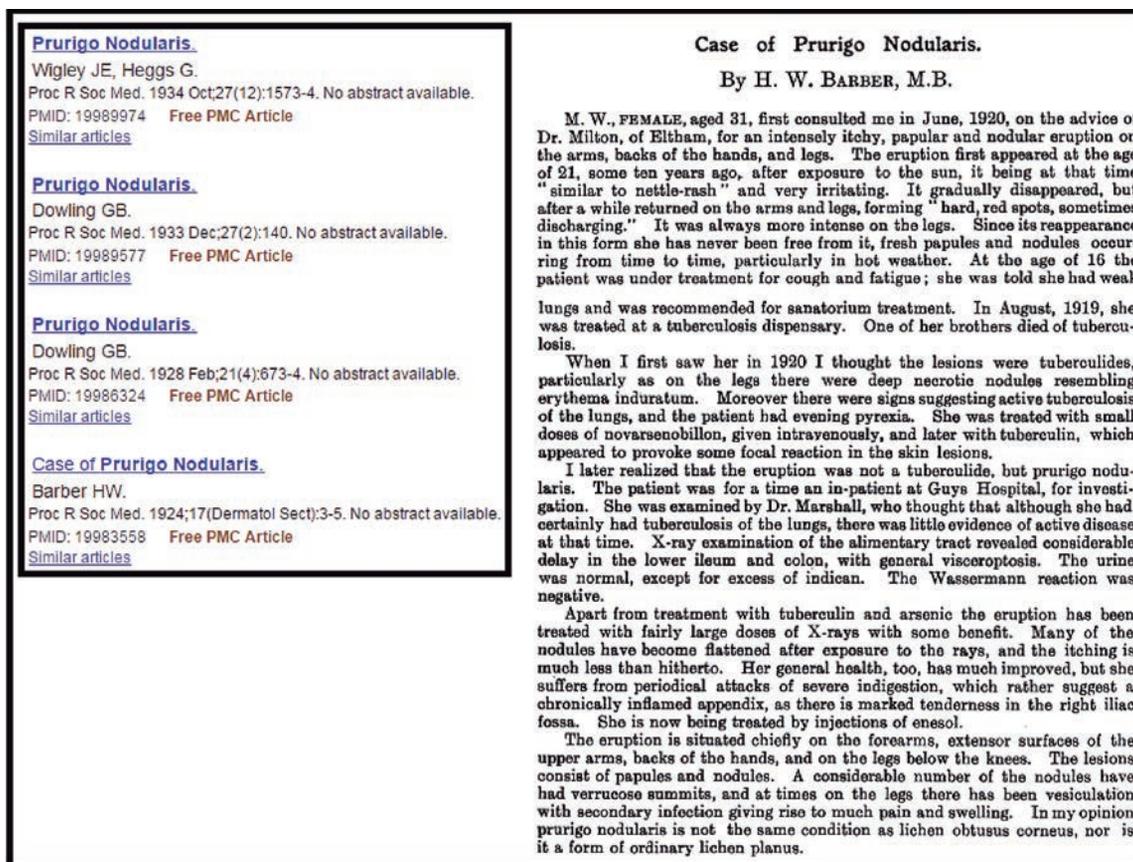
- (i) Prurito crónico en piel inflamada
- (ii) Prurito crónico en piel normal
- (iii) Prurito crónico con lesiones severas de rascado (17).

El PNH, su fisiopatogénesis, tipos y diferenciación

En el marco del caso aquí reportado, es evidente un prurito crónico con lesiones severas de rascado, donde es definitorio el rol de la colestasis crónica en la génesis de este PNH. El prurito (más del 70% de los pacientes) y la fatiga (más del 85% de los pacientes), son los síntomas más comúnmente reportados en pacientes con CBP, en particular en etapas iniciales (2-4).

El PNH fue identificado y descrito por el Doctor J.N. Hyde en 1909 (*Hyde J.N. Prurigo nodularis. In J.N. Hyde, F.H. Montgomery. A practical Treatise of Diseases of the Skin for the Use of Students and Practitioners. 8th edn. Philadelphia: Lea & Febiger, 1909; pp. 174-5*), y en la búsqueda histórica de literatura que efectuamos, contrasta este reporte inicial con posteriores publicaciones en el diario médico *Proceedings of the Royal Society of Medicine (Proc R Soc Med.)* -en la actualidad *Journal of the Royal Society of Medicine (JR Soc Med.)*-, en cuatro ocasiones, en las décadas del veinte y el treinta del siglo XX, por los médicos Barber, Wigley & Heggs y Dowling (18) (Figura 5). Es importante mencionar, que el término “Prurigo”, utilizado técnicamente en el argot dermatosemiológico, ya sea, en dermatosis primarias y patrones de reacción

FIGURA 5. Primera página del reporte clásico histórico del año 1924, del Doctor H.W.Barber, y referencias de la misma época, en el mismo diario médico (leer texto).



Tomado con fines estrictamente académico, a partir de: PubMed.gov by National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine.

secundarios, aún genera dudas sobre su origen histórico y el verdadero uso que debiera conferírsele (19).

El PNH es un trastorno de patogénesis no clara y ambigua, con un trasfondo fisiopatológico inmunoneural, que es caracterizado por la presencia de lesiones pápulo y/o nodulares individuales o múltiples, simétricamente distribuidas, hiperqueratósicas e intensamente pruriginosas, más frecuentes en superficies extensoras, que se originan a causa del continuo rascado en un lapso crónico de tiempo. El círculo vicioso que surge a partir del fenómeno de prurito y la acción de rascado, acaba decantando en la generación de las lesiones prototípicas excoriadas o liquenificadas (20). La PNH primaria cutánea es más frecuentemente encontrada en la Dermatitis Atópica (Eczema endógeno), y también acompaña a otros trastornos como los linfomas cutáneos, las infecciones

micobacterianas en piel y las enfermedades bullosas. La PNH secundaria a trastornos sistémicos (ver Tabla 4), es evidenciada en el prurito de la enfermedad renal crónica, de las enfermedades hepáticas, nosologías hematológicas (linfomas, mielodisplasia), neoplasias sólidas y entidades metabólicas como la Diabetes Mellitus (21).

Ya sea de origen primario o secundario, los estudios en microscopía clásica y electrónica, e inmunohistoquímica, han identificado al PNH como una neuropatía de pequeñas fibras, con alteraciones de diversa índole, tales como disminución en la densidad y en el diámetro de fibras nerviosas (22-24). Incluso, llama la atención un reporte de PNH asociado a síndrome ciático secundario a prolapso de disco intervertebral (25). Una potencial etiología microbiológica (*Helicobacter pylori*, *Staphylococcus*, *Micobacterias*) en PNH ha sido interrogada, y

TABLA 4. EJEMPLOS MÁS SIGNIFICATIVOS DE ENTIDADES NOSOLÓGICAS, ASOCIADAS A PNH SECUNDARIO. EN LA SEGUNDA COLUMNA SE CONSIGNA REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS SELECTAS

ASOCIACIÓN CLÍNICA REPORTADA	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS REPRESENTATIVAS
Colestasis intrahepática de la gestación	-Hautarzt. 2017 Feb;68(2):95-102. Intrahepatic cholestasis of pregnancy : Rare but important. Kremer AE, Wolf K, Ständer S.
Post-Acupunturaoterapia	-Almazan TH, Jung JY. Prurigo nodularis after acupuncture. JAAD Case Rep. 2015 Sep 29;1(6):345-7.
HIV-SIDA	-De novo HIV infection diagnoses in a Department of Dermatology and Venereology in Lisbon, Portugal. Mendes-Bastos P, Brasileiro A, Matos-Pires E, Rodrigues I, Marques C, Coelho-Macias V, Fernandes C. Int J STD AIDS. 2016 Nov 4. pii: 0956462416679279. -Persistent prurigo nodularis in HIV-infected patient responsive to antiretroviral therapy with raltegravir. Motegi S, Kato M, Uchiyama A, Yamada K, Shimizu A, Amano H, Ishikawa O. J Dermatol. 2014 Mar;41(3):272-3. -Recognition of Dual or Multiple Pathology in Skin Biopsies from Patients with HIV/AIDS. Grayson W. Patholog Res Int. 2011;2011:398546.
Micosis Fungoides	-Nodular Prurigo Associated with Mycosis Fungoides - Case Report. Jerković Gulin S, Čević R, Lončarić D, Ilić I, Radman I. Acta Dermatovenerol Croat. 2015;23(3):203-7.
Tiroiditis Linfocítica de Hashimoto	-Prurigo nodularis and Hashimoto thyroiditis. Rishi R, Ringwala S, Tracy J, Fatteh S. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 Dec;113(6):673-4.
Prurito Nefrogénico	-Clinical features and prurigo nodularis in nephrogenic pruritus. Böhme T, Heitkemper T, Mettang T, Phan NQ, Ständer S. Hautarzt. 2014 Aug;65(8):714-20.
Linfomas no-Hodgkin	-Prurigo nodularis as index symptom of (non-Hodgkin) lymphoma: ultrasound as a helpful diagnostic tool in dermatological disorders of unknown origin. Schweda K, Hainz M, Loquai C, Grabbe S, Saloga J, Tuettenberg A. Int J Dermatol. 2015 Apr;54(4):462-4. -Chronic prurigo revealing an angioimmunoblastic T cell lymphoma. Khaled A, Sfia M, Fazaa B, Kourda N, Zermani R, Baccouche K, Ben Jilani S, Kamoun MR. Tunis Med. 2009 Aug;87(8):534-7. -Multifocal motor neuropathy with conduction blocks and prurigo nodularis. A paraneoplastic syndrome in a patient with non-Hodgkin B-cell lymphoma? Garcia-Moreno JM, Castilla JM, Garcia-Escudero A, Izquierdo G. Neurologia. 2004 May;19(4):220-4. -Lennert's lymphoma presenting as prurigo nodularis. Seeburger J, Anderson-Wilms N, Jacobs R. Cutis. 1993 May;51(5):355-8.
Neoplasia T del adulto asociada a infección con HTLV1	-Atypical presentation of adult T-cell leukaemia/lymphoma due to HTLV-1: prurigo nodularis lasting twelve years followed by an acute micropapular eruption. Duval A, Rivet J, Moulounguet I, Cassar O, Agbalika F, Wallach D, Gessain A, Petit A. Acta Derm Venereol. 2010 May;90(3):287-90.
Linfoma de Hodgkin (Enfermedad de Hodgkin)	-A sinister itch: prurigo nodularis in Hodgkin lymphoma. Seshadri P, Rajan SJ, George IA, George R. J Assoc Physicians India. 2009 Oct;57:715-6. -Late onset nodular prurigo - the sole and initial manifestation of occult Hodgkin's disease. Mehta V, Sarda A, Balachandran C, Rao R, Monga P. Indian J Dermatol. 2009;54(2):192-3. -Nodular prurigo associated with Hodgkin's disease. Fina L, Grimalt R, Berti E, Caputo R. Dermatologica. 1991;182(4):243-6. -Hodgkin's disease manifesting as prurigo nodularis. Shelnitz LS, Paller AS. Pediatr Dermatol. 1990 Jun;7(2):136-9.
Hepatitis Autoinmune Crónica	-Autoimmune chronic hepatitis presenting as prurigo nodularis]. Rodrigo-Nicolás B, Velasco-Pastor M, Molés-Poveda P, González-López O. Gastroenterol Hepatol. 2014 Oct;37(8):462-4. -Prurigo nodularis as the first manifestation of a chronic autoimmune cholestatic hepatitis. Savoia F, Casadio C, Tabanelli M, Gaddoni G, Savoia F, Patrizi A, Spadola G, Tabanelli M, Spadola G, Lanzanova G, Zago S, Maio V, Giacomoni P. Int J Dermatol. 2011 Dec;50(12):1588-9.
Hepatitis C	-Hyde's prurigo nodularis and chronic HCV hepatitis. Neri S, Raciti C, D'Angelo G, Ierna D, Bruno CM. J Hepatol. 1998 Jan;28(1):161-4. -Prurigo nodularis in hepatitis C infection: result of an occupational disease? Weisshaar E, Ständer S. Acta Derm Venereol. 2012 Sep;92(5):532-3.
Leishmaniasis cutánea	-Discovery and study of cutaneous leishmaniasis in Karamay of Xinjiang, West China. Guan LR, Yang YQ, Qu JQ, Ren HY, Chai JJ. Infect Dis Poverty. 2013 Sep 8;2(1):20.
Deficiencia de alfa1-antitripsina	-Alpha-1 antitrypsin deficiency in a patient with widespread prurigo nodularis. Heng MC, Allen SG, Kim A, Lieberman J. Australas J Dermatol. 1991;32(3):151-7.
Enfermedad relacionada a IgG4 (del inglés- IgG4-related disease-)	-Prurigo nodularis-like skin eruptions in a patient with IgG4-related disease. Hamaguchi Y, Yamada K, Kawano M, Fujimoto M, Takehara K. Eur J Dermatol. 2013 Jul-Aug;23(4):541-2. -Investigations of IgG4-related disease involving the skin. Yamada K, Hamaguchi Y, Saeki T, Yagi K, Ito N, Kakuchi Y, Yamagishi M, Takehara K, Nakanuma Y, Kawano M. Mod Rheumatol. 2013 Sep;23(5):986-93.
Enfermedad Renal Crónica	-Prurigo nodularis in a woman with Stage-4 chronic kidney disease. Neild GH, García-Agudo R, Manzano R, Camacho E, Aoufi S. NDT Plus. 2011 Oct;4(5):354.

Colitis Colágena	-Association of collagenous colitis with prurigo nodularis. Székely H, Pónyai G, Temesvári E, Berczi L, Hársing J, Kárpáti S, Herszényi L, Tulassay Z, Juhász M. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009 Aug;21(8):946-51.
Síndrome Mielodisplásico	-Cutaneous manifestations in relation to immunologic parameters in a cohort of primary myelodysplastic syndrome patients. Dalamaga M, Karmaniolas K, Matekovits A, Migdalis I, Papadavid E. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008 May;22(5):543-8.
Síndrome IPEX (del inglés- <i>Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome</i> -)	-Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) associated with pemphigoid nodularis: a case report and review of the literature. McGinness JL, Bivens MM, Greer KE, Patterson JW, Saulsbury FT. J Am Acad Dermatol. 2006 Jul;55(1):143-8.
Leiomatosis peritoneal diseminada familiar	-Familial clustering of Leiomyomatosis peritonealis disseminata: an unknown genetic syndrome? Halama N, Grauling-Halama SA, Daboul I. BMC Gastroenterol. 2005 Oct 13;5:33.
Uretelioma vesical metastásico	-Prurigo nodularis as initial presentation of metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. Lin JT, Wang WH, Yen CC, Yu IT, Chen PM. J Urol. 2002 Aug;168(2):631-2.
Dermatitis herpetiforme y Enteropatía sensitiva gluten	-Dermatitis herpetiformis and gluten-sensitive enteropathy in a patient with nodular prurigo. Delfino M, Nino M, Delfino G, Cavallaro R, Romano R, Ciacci C. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002 Jan;16(1):88-9. -Prurigo nodularis (Hyde's prurigo) disclosing celiac disease. Francesco Stefanini G, Resta F, Marsigli L, Gaddoni G, Baldassarri L, Caprio GP, Degli Azzil I, Giuseppe Foschi F, Gasbarrini G. Hepatogastroenterology. 1999 Jul-Aug;46(28):2281-4. -Prurigo nodularis associated with malabsorption. Suárez C, Pereda JM, Moreno LM, García-González F, Gómez-Orbaneja J. Dermatologica. 1984;169(4):211-4.
Amiloidosis Macular	-The combined occurrence of macular amyloidosis and prurigo nodularis. Baykal C, Ozkaya-Bayazit E, Gökdemir G, Diz Küçükaya R. Eur J Dermatol. 2000 Jun;10(4):297-9.
Parasitismo por <i>Strongyloides stercoralis</i>	-Strongyloides stercoralis infection presenting as generalized prurigo nodularis and lichen simplex chronicus. Jacob CI, Patten SF. J Am Acad Dermatol. 1999 Aug;41(2 Pt 2):357-61.
Toxacariasis	-Toxacariasis. A cosmopolitan parasitic zoonosis. Humbert P, Buchet S, Barde T. Allerg Immunol (Paris). 1995 Oct;27(8):284-91.
Cáncer Gástrico avanzado	-Prurigo nodularis associated with advanced gastric cancer: report of a case. Funaki M, Ohno T, Dekio S, Jidoi J, Nakagawa C, Kin S, Tamura K. J Dermatol. 1996 Oct;23(10):703-7.

permite pensar que en sujetos susceptibles, favorecerían la inflamación patológica pruriginosa (26-30). Por otra parte, hay evidencia que sustenta una asociación del PNH con factores psicológicos, escenarios psiquiátricos y entidades psicósomáticas, lo que sumado a todo lo mencionado anteriormente, apoya un papel real de una disfunción psico-neuro-inmuno-endocrina, aunque bien no hay claridad si son factores etiológicos *per se*, o consecuencias co-morbiles (31, 32).

Se han descrito tres grandes tipos de PNH:

- (i) Atópico
- (ii) No Atópico
- (iii) Asociado a infección con Retrovirus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Sin embargo, adicionalmente se ha identificado una variedad muy particular de PNH, en la cual se presentan lesiones de bordes elevados con necrosis central, es el llamado Prurigo Umbilicado el cual se presenta más frecuentemente en desórdenes de componente metabólico como la uremia y la diabetes mellitus, y en la actualidad

se está asumiendo que esta variedad de PNH es la misma entidad conocida como Dermatitis Perforante Reactiva Adquirida. También se ha postulado y hay discusión en correlato a que la Condromatosis Nodularis crónica Helicis, la Dermatitis Perforante Reactiva Adquirida, y la variante anodérmica (con neuroma de Pautrier) (33-36).

En el contexto del reporte del caso aquí presentado, dada la asociación con CBP, se considera un PNH de tipo no Atópico. Dentro de la clínica y la histopatología, es importante hacer los diagnósticos diferenciales, por cuanto el PNH, junto con trastornos como la Dermatitis Espongiótica Crónica, el Liquen Simple Crónico, la Pitiriasis Rubra Pilaris, la Sífilis Secundaria Psoriasisiforme y el Síndrome de Reiter, son imitadores de la Psoriasis Vulgar (37).

Igualmente, el fenotipo semiológico de prurigo nodular (o prurigo nodular-like) es visto encontrado en entidades dermatológicas como el Penfigoide Nodular (variante nodular del Penfigoide Bulloso), la Dermatitis Bullosa IgA lineal, Epidermolisis Bullosa Distrófica patrón pruriginosa, Esporotricosis aguda, Tuberculosis cutánea, Enfermedad de Kimura, Histiocitosis de células de

Langerhans cutánea primaria del adulto, la Epidermólisis Bullosa Acquisita y la Poroqueratosis diseminada superficial actínica (38-46).

La Dermatoscopia es una herramienta útil, y en ese contexto mediante ella partiendo del diagnóstico inicial de Dermatitis Papulonodular Prurítica, debe hacerse diagnóstico diferencial con el Liquen Plano Hipertrófico, la Escabiosis Nodular y la Dermatitis Perforantes Adquirida. El patrón de explosión de estrellas blanco (del inglés-*white starburst pattern*-) dispuesto alrededor de lesiones costrosas, erosiones e hiperqueratosis, de coloración marrón-rojiza o pardo-amarillenta, parece ser bastante específico (47-49).

La CBP su fisiopatogénesis y asociación con PNH

La CBP (conocida también con el epónimo de Síndrome de Hanot), es una enfermedad inmunológica de perfil autoinmune órgano específica, con perfil fisiopatogénico complejo y mixto, tanto celular como humoral, con activación linfocitaria Th1, Th2 y Th17 (3,4, 7-11, 50), que ocurre en individuos predispuestos genéticamente (51-58), y donde factores ambientales como xenobióticos y agentes infecciosos, gatillan el inicio y mantenimiento de la entidad (14, 52, 59-61).

A favor de un rol de tipo infeccioso como desencadenante, está la evidencia de una respuesta policlonal de tipo IgM, propia de infecciones crónicas, y el incremento de riesgo de PBC en pacientes con infecciones recurrentes de tracto urinario (62).

En más del 80% de los pacientes afectados, se evidencia o desarrollan durante la historia natural de la enfermedad, otros trastornos autoinmunes, sobresaliendo el Síndrome de Sjögren (prevalencia del 70%), tiroiditis autoinmunes (prevalencia 15%), Complejo Esclerosis Sistémica Progresiva (prevalencia 5-10%, asociación denominada Síndrome de Reynolds), Artritis Reumatoidea (prevalencia 10%), Enfermedad Celiaca (prevalencia 6%) y Lupus Eritematoso Sistémico (prevalencia del 2%), y hay reportes aislados de asociación con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Sarcoidosis, Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI), Anemia Hemolítica Autoinmune, Polimiositis, Fibrosis Pulmonar e Hiper-tensión Pulmonar (7-11).

Genéticamente la región que confiere mayor susceptibilidad a CBP es el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), con asociaciones de Antígenos Humanos Leucocitarios de Histocompatibilidad (HLA) del tipo II (HLAII) que confieren riesgo, y otras que son protectoras (véase tabla 1), y así mismo mediante la técnica GWAS (del inglés - *Genome-wide association study*-) se ha encontrado también asociaciones de tipo no-HLA, con más cuarenta genes, que regulan la función inmunológica a diversos niveles (51-58) (véase tabla 2).

Dentro del perfil fisiopatológico y diagnóstico, son típicos los AMA descritos en la década de 1960, dirigidos en contra de la subunidad común E2 [nomenclaturas alternas: DLAT -dihidro-lipoamida-acetil-transferasa- (by *Human Genome Organization*); EC 2.3.1.12 (by *International Union of Biochemistry and Molecular Biology -IUBMB-*); OMIM 608770] de tres complejos enzimáticos de actividad 2-oxo-ácido deshidrogenasas: complejo enzimático mitocondrial Piruvato-Deshidrogenasa (PDH), BCOADC (del inglés-*Branched-chain 2-oxoacid-dehydrogenase complex*) y OGDC-E2 (del inglés- *2-oxo-glutarate-dehydrogenase complex*-). Los AMA dirigidos en contra de la subunidad E2 son altamente específicos y son un criterio diagnóstico mayor, y siguen siendo marcadores de alta especificidad y sensibilidad. Dentro de AMA (*pooled AMA all methods*) se han identificado nueve subtipos, de los cuales AMA-M2, AMA-M4, AMA-M8 y AMA-M9 son asociados con PBC, siendo AMA-M2 es el subtipo más aplicado en el diagnóstico de rutina (7-11, 50).

En los pacientes con CBP también se detectan Anticuerpos Antinucleares (ANAS) hasta en el 50% de los pacientes y hasta en un 85% de los pacientes con CBP AMA negativo serológico [AMA (-)], los cuales poseen especificidad contra cuatro grandes componentes nucleares: 1. Proteínas de la estructura subnucleares especializadas denominadas Cuerpo Nucleares (del inglés-*Nuclear bodies, Nuclear dots, Nuclear domains or Promyelocytic Nuclear Bodies -PML-*) tales como sp100, PML, NDP52, sp140 y sp140L; 2. Proteínas de la envoltura nuclear tales como Láminas, Lamina B Receptor -LBR-; 3. Proteínas de los Sistemas Membranas Nucleares y Poro Nuclear [del inglés- *RIM-like/Membranous (RLM)*] tales como gp210 y p62; y 4. Proteínas centroméricas [del inglés- *Centromeric proteins (CENP)*-]. Los anticuerpos anticentrómero

[del inglés- *Anticentromeric protein antibodies (ACA)*]- se han encontrado en más del 30% de los pacientes con CBP y hasta en el 80% del síndrome de solapamiento de Esclerosis Sistémica Progresiva con CBP (Síndrome de Reynolds) (7-11, 50).

A nivel cutáneo la CBP, además del prurito y de los cambios secundarios a este -liquen simple crónico y PNH-, los afectados pueden presentar ictericia, xantomas y xantelasmas, pero hasta en un 50% los pacientes, no hay síntomas al momento del diagnóstico (3,4, 7-11).

En el paciente en mención, se presentó un cuadro clínico de PNH con fracaso terapéutico, incluso con el inmunosupresor ciclosporina. Por lo anterior, se decidió replantear el diagnóstico, y tratar inicialmente de manera sintomática la agresión que presentaba la barrera cutánea. Luego del diagnóstico de CBP, una patología poco común, se inició tratamiento con AUDC, el cual es un componente fisiológico (1-3%) de la bilis humana, pero cuando se administra exógenamente (13-15 mg/Kg/d), alcanza a constituir el 40-60% de la bilis, y ejerce así sus roles fármaco-terapéuticos (63,64).

Dentro de la farmacodinamia se ha encontrado para varios mecanismos de acción del AUDC: estimula y modula la secreción hepatocelular y ductular biliar de ácidos biliares hidrofóbicos, y otras sustancias colefilicas y/o tóxicas; estabiliza la sombrilla de bicarbonato biliar (del inglés-*biliary HCO₃-umbrella*-) (65); reduce la toxicidad biliar al incrementar la hidrofiliidad de ácidos biliares; tiene un efecto anti-apoptótico directo en el epitelio biliar y en hepatocitos periportales, y tiene una acción anti-inflamatoria e inmunosupresora directa por su actividad agonista en el receptor de glucocorticoides (GR) (66). Si bien el AUDC es de primera línea para manejo de CBP en la actualidad, hasta un 30-40% de los pacientes tienen una respuesta incompleta (67).

En nuestra paciente evidenciamos adicionalmente un síndrome anémico e hipotiroidismo, lo cual en el presente contexto y acorde a todo lo discutido, suscita posibles impresiones diagnósticas, que deben someter un estudio de autoinmunidad como posible explicación (7-11), es por ello, que se solicitó la ayuda del grupo de Medicina Interna, para su adecuado y completo estudio. Además, que es de suprema importancia para el dermatólogo,

conocer las comorbilidades, ya que, pueden empeorar el prurito o impedir la adecuada respuesta al tratamiento.

CONCLUSIONES

El abordaje del paciente con prurito debe hacerse de una forma integral, y multi- e interdisciplinariamente, enfocado hacia la búsqueda de una enfermedad sistémica como causa principal, ya que hasta en un 50% de los casos puede ser el único síntoma de la misma. En el afán médico de efectuar un adecuado manejo y abordaje del prurito, ya sea desde la medicina general como la especializada dermatológica, y en especial haciendo énfasis en la consulta del prurito de tipo crónico, es esencial una historia médica detallada, y llevar a cabo los procedimientos paraclínicos necesarios, para un diagnóstico y tratamiento individualizado, sin olvidar que la terapia sintomática debe ser iniciada y mantenida paralela a los procedimientos paraclínicos diagnósticos. Es definitorio, así mismo, considerar la presencia y el cuidado de las lesiones cutáneas inducidas por rascado crónico, así como, la co-existencia de desórdenes psicológicos y neuropsiquiátricos asociados, tales como la ansiedad, la depresión y el insomnio, puesto que pueden interferir y empeorar el tratamiento, y en extensión el pronóstico (68, 69).

Es entonces, recomendable hacer un estudio amplio y juicioso, en los pacientes que acuden a la consulta por este motivo, de la misma forma, dar tratamiento específico para la patología encontrada subyacente, si es el caso, ya que, puede ser la mejor opción para la resolución del prurito, sin olvidar el adecuado manejo y monitorización de las alteraciones de la barrera cutánea secundarias.

Dentro de la fisiopatología y la historia natural del prurito y del PNH, las combinaciones de varias medicaciones o modalidades terapéuticas son lo habitual, pero es también conveniente estar a la expectativa, en cuanto que, es frecuente y plausible, que tras un tratamiento exitoso de la causa primaria de prurito al igual que de un manejo sintomático teóricamente apropiado, puede reaparecer y persistir la sintomatología y el trastorno, ya que, el proceso crónico induce fenómenos neurobioló-

gicos de sensibilización del sistema nervioso sensitivo, tanto a nivel periférico, como en las diversas escalas de procesamiento en el sistema nervioso central, y es así entonces donde psicofármacos y neurofármacos de propiedades moduladoras, pueden ser de gran utilidad y beneficio terapéutico.

DUDAS E INCERTIDUMBRES

Finalmente, surgen dudas sustentadas en relación a cuáles son las bases genéticas y epigenéticas del PNH, y aún más, cómo esas bases interactúan y se sinergizan con los mismos principios de la CBP, que como se mencionó en la discusión, se han hecho ya avances y descubrimientos importantes en Inmunogenética y Epigenética. A futuro, lo más probable es que se identifiquen claramente las poblaciones humanas, susceptibles a este doble condicionamiento CBP-PNH, que se reconozca más a fondo los disparadores epigenéticos y que se pueda efectuar Medicina personalizada y preventiva, así como se tendrá mayor claridad en relación a la toma de decisiones

fármaco-terapéuticas, puesto que la Farmacogenética y la Fármaco-Epigenética nos darán más herramientas, para llevar acabo protocolos más selectivos y más efectivos, frente a fenómenos que en ocasiones tan refractarios a manejo médico, como el prurito, nos permitirán el diseño de fármacos inteligentes y dirigidos, e incluso el potencial uso de moduladores, inhibidores y estimuladores epigenéticos.

FINANCIACIÓN

No existió financiación para el desarrollo de este reporte de caso, su sustentación académica y su difusión pedagógica.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores manifiestan que no existe ningún conflicto de interés, en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

REFERENCIAS

1. Rajagopalan M, Saraswat A, Godse K et al. Diagnosis and Management of Chronic Pruritus: An Expert Consensus Review. *Indian J Dermatol* 2017;62:7-17.
2. Bergasa NV. Pruritus of Cholestasis. In: Carstens E, Akiyama T, editors. *Itch: Mechanisms and Treatment*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2014. Chapter 6.
3. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015; 386(10003):1565-75.
4. Purohit T, Cappell M. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol* 2015;7:926-41.
5. World Health Organization (WHO) (2015) K74.3 Primary biliary cirrhosis (Chronic non suppurative destructive cholangitis). In: *International Classification Disease (ICD-10)*. WHO-FIC Strategic Documents. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/K74.3> Accessed 15 february 2017
6. Online Mendelian Inheritance McKusick (OMIM) (2017) OMIM109720 Primary biliary cirrhosis. In: *Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders*. <https://www.omim.org/entry/109720?search=cirrhosis&highlight=cirrhosi> Accessed 15 february 2017
7. Eaton JD, Lindor KD, Di Bisceglie AM et al. Primary Biliary Cirrhosis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (ed). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 10th edn. Saunders, an imprint of Elsevier Inc, Philadelphia, pp 1512-1523.
8. Pai RK, Brunt EM. Cirrhosis and portal hypertension. In: Jarnagin WR, Belghiti J, Büchler MW, Chapman WC, D'Angelica MI, DeMatteo RP, et al (ed). *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*, 5th edn. Saunders, an imprint of Elsevier Inc, Philadelphia, pp 1079-1091.
9. Nakanuma Y, Zen Y, Portmann BC. Diseases of the bile ducts. In: Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD (ed). *MacSween's Pathology of the Liver*, 6th edn. Churchill Livingstone Elsevier, China, pp 491-562.
10. Batts KP. Autoimmune and Chronic Cholestatic Disorders of the Liver. In: Odze RD, Goldblum JR (ed). *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*, 3rd edn. Elsevier Saunders., Philadelphia, pp 1262-1284.

11. Lindor KD, Levy C. Primary Biliary Cirrhosis. In: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ (ed). Zakim & Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 6th edn. Saunders, an imprint of Elsevier Inc, Philadelphia, pp 738-753.
12. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:1181-8.
13. Jepsen P, Grønbaek L, Vilstrup H. Worldwide Incidence of Autoimmune Liver Disease. *Dig Dis* 2015;33 Suppl 2:2-12.
14. Zhang H, Carbone M, Lleo A et al. Geoepidemiology, Genetic and Environmental Risk Factors for PBC. *Dig Dis* 2015;33 Suppl 2:94-101.
15. Hay RJ, Johns NE, Williams HC et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1527-1534.
16. Ständer S, Stumpf A, Osada N et al. Gender differences in chronic pruritus: women present different morbidity, more scratch lesions and higher burden. *Br J Dermatol* 2013;168:1273-80.
17. Stander S, Weisshaar E, Mettang T et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 291-294.
18. Ständer S, Mettang T. Prurigo nodularis: A puzzle for more than 100 years. *Hautarzt* 2014; 65:672-3.
19. Schürmann CM, Schedel F, Plewig G et al. Nihil certum: historical development of the term prurigo. *Hautarzt* 2014; 65:674-83.
20. Raap U, Günther C. Pathogenesis of prurigo nodularis. *Hautarzt* 2014;65:691-6.
21. Mettang T, Vonend A, Raap U. Prurigo nodularis: its association with dermatoses and systemic disorders. *Hautarzt* 2014; 65: 697-703.
22. Haas S, Capellino S, Phan NQ et al. Low density of sympathetic nerve fibers relative to substance P-positive nerve fibers in lesional skin of chronic pruritus and prurigo nodularis. *J Dermatol Sci* 2010; 58:193-7.
23. 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.
24. Misery L, Bodere C, Genestet S et al. Small-fibre neuropathies and skin: news and perspectives for dermatologists. *Eur J Dermatol* 2014;24:147-53.
25. Batta K, Foulds IS, Colloby P. Nodular prurigo occurring in the same distribution as sciatic pain from a prolapsed intervertebral disc. *Br J Dermatol* 1999;141:170-1.
26. Mattila JO, Vornanen M, Vaara J et al. Mycobacteria in prurigo nodularis: the cause or a consequence? *J Am Acad Dermatol* 1996;34:224-8.
27. Mattila JO, Vornanen M, Katila ML. Histopathological and bacteriological findings in prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol* 1997;77:49-51.
28. Shiotani A, Sakurane M, Furukawa F. Helicobacter pylori-positive patients with pruritic skin diseases are at increased risk for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 1:80-4.
29. Hernando-Harder AC, Booken N, Goerdts S et al. Helicobacter pylori infection and dermatologic diseases. *Eur J Dermatol* 2009;19:431-44.
30. Sharma AD. Oral ketotifen and topical antibiotic therapy in the management of pruritus in prurigo nodularis: a randomized, controlled, single-blind, parallel study. *Indian J Dermatol* 2013;58:355-9.
31. Dazzi C, Erma D, Piccinno R et al. Psychological factors involved in prurigo nodularis: A pilot study. *J Dermatolog Treat* 2011; 22: 211-4.
32. Schneider G, Hockmann J, Stumpf A. Psychosomatic aspects of prurigo nodularis. *Hautarzt* 2014;65: 704-8.
33. Reed RJ, Elmer LC. Multiple acral fibrokeratomas (a variant of prurigo nodularis). Discussion of classification of acral fibrous nodules and of histogenesis of acral fibrokeratomas. *Arch Dermatol* 1971; 103: 287-97.
34. Hirschel-Scholz S, Salomon D, Merot Y et al. Anetodermic prurigo nodularis (with Pautrier's neuroma) responsive to arotinoid acid. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(2 Pt 2):437-42.
35. Cribier B, Scrivener Y, Peltre B. Neural hyperplasia in chondrodermatitis nodularis chronica helioides. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:844-8.
36. Kestner RI, Ständer S, Osada N et al. Acquired Reactive Perforating Dermatitis is a Variant of Prurigo Nodularis. *Acta Derm Venereol* 2017;97:249-254.
37. Wick MR. Psoriasiform dermatitides: A brief review. *Semin Diagn Pathol* 2016; S0740-2570 (16) 30112-5.
38. Kang BD, Kye YC, Kim SN. Disseminated superficial actinic prokeratosis with both typical and prurigo nodularis-like lesions. *J Dermatol* 2001;28:81-5.
39. Holme SA, Mills CM. Adult primary cutaneous Langerhans' cell histiocytosis mimicking nodular prurigo. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:250-1.
40. Gambichler T, Luther H, Bararach-Buhles M et al. Generalized Kimura's disease masquerading as nodular prurigo. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:97-9.
41. Saporito L, Florena AM, Colomba C et al. Prurigo nodularis due to Mycobacterium tuberculosis. *J Med Microbiol* 2009;58(Pt 12):1649-51.

42. Mahajan VK, Sharma NL, Shanker V et al. Cutaneous sporotrichosis: unusual clinical presentations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:276-80.
43. Covaciu C, Grosso F, Pisaneschi E et al. A founder synonymous COL7A1 mutation in three Danish families with dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa identifies exonic regulatory sequences required for exon 87 splicing. *Br J Dermatol* 2011;165:678-82.
44. Maruta Y, Ohata C, Ishii N et al. Linear IgA bullous dermatosis with a prurigo nodularis-like appearance. *Eur J Dermatol* 2013;23:107-9.
45. Pai VV, Sori T, Naveen KN et al. Epidermolysis bullosa pruriginosa: A report of two cases. *Indian Dermatol Online J* 2014;5:44-7.
46. Dangel B, Kofler L, Metzler G. Nodular Subtype of Bullous Pemphigoid. *J Cutan Med Surg* 2016;20:570-572.
47. Errichetti E, Piccirillo A, Stinco G. Dermoscopy of prurigo nodularis. *J Dermatol* 2015;42:632-4.
48. Ankad BS, Beergouder SL. Hypertrophic lichen planus versus prurigo nodularis: a dermoscopic perspective. *Dermatol Pract Concept* 2016;6:9-15.
49. Errichetti E, Stinco G. Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016;6:471-507.
50. Liberal R, Grant CR. Cirrhosis and autoimmune liver disease: Current understanding. *World J Hepatol.* 2016 Oct 8;8(28):1157-1168.
51. Qin B, Wang J, Chen J, et al. Association of human leukocyte antigen class II with susceptibility to primary biliary cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e79580.
52. Bianchi I, Carbone M, Lleo A, et al. Genetics and epigenetics of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014;34:255-64.
53. Dong M, Li J, Tang R, et al. Multiple genetic variants associated with primary biliary cirrhosis in a Han Chinese population. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;48:316-21.
54. Gulamhusein AF, Juran BD, Lazaridis KN. Genome-Wide Association Studies in Primary Biliary Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2015;35:392-401.
55. Hirschfield GM, Siminovitch KA. Genetics in PBC: what do the "risk genes" teach us? *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;48:176-81.
56. Karlsen TH, Chung BK. Genetic Risk and the Development of Autoimmune Liver Disease *Dig Dis* 2015;33 Suppl 2:13-24.
57. Trivedi PJ, Hirschfield GM. The Immunogenetics of Autoimmune Cholestasis. *Clin Liver Dis* 2016;20:15-31.
58. Webb GJ, Hirschfield GM. Using GWAS to identify genetic predisposition in hepatic autoimmunity. *J Autoimmun* 2016;66:25-39.
59. Juran BD, Lazaridis KN. Environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014;34:265-72.
60. Marzorati S, Lleo A, Carbone M, et al. The epigenetics of PBC: The link between genetic susceptibility and environment. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016 Jun 21. pii: S2210-7401(16)30088-2.
61. Xie YQ, Ma HD, Lian ZX. Epigenetics and Primary Biliary Cirrhosis: a Comprehensive Review and Implications for Autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:390-403.
62. Moreira RK, Revetta F, Koehler E et al. Diagnostic utility of IgG and IgM immunohistochemistry in autoimmune liver disease. *World J. Gastroenterol* 2010; 16: 453-457.
63. Kremer AE, Namer B, Bolier R et al. Pathogenesis and Management of Pruritus in PBC and PSC. *Dig Dis* 2015;33 Suppl 2:164-75.
64. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-267.
65. Beuers U, Hohenester S, deBuy Wenniger LJ et al. The biliary HCO₃ umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology* 2010;52:1489-1496.
66. de Vries E, Beuers U. Management of cholestatic disease in 2017. *Liver Int* 2017;37 Suppl 1:123-129.
67. Beuers U, Trauner M, Jansen P et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S25-S37.
68. Pereira MP, Kremer AE, Mettang T et al. Chronic Pruritus in the Absence of Skin Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:337-48.
69. Pereira MP, Ständer S. Assessment of severity and burden of pruritus. *Allergol Int* 2017;66:3-7.