

Il prurito uremico

P.M. Ghezzi, L. Besso

Divisione di Nefrologia, Ospedale S. Croce, Cuneo

La prima descrizione di dermatiti correlate all'uremia è dovuta a Rosenthal (1), e risale al 1931. Fieschi e Baldini, nel 1953 (2), sottolineavano come il prurito dell'uremico sia molte volte di origine psicogena. In altri casi "la scarsa igiene della pelle ne è la causa principale, giacché il sudore è ricco di cataboliti azotati che si depositano sulla cute e ne provocano l'irritazione".

Il prurito rappresenta un disturbo molto frequente nel paziente uremico cronico, nel quale può essere presente indipendentemente dalla dialisi, esacerbarsi durante questa, o manifestarsi soltanto durante il trattamento. Gilchrest, nel 1979 (3), ne descrive la presenza in circa l'86% dei pazienti uremici. Hindston et al, nel 1981 (4), confermano una analoga incidenza (85%). Successivamente, molti Autori hanno segnalato la presenza di prurito nell'uremico cronico in terapia sostitutiva, sempre con percentuali elevate: dal 73% riportato da Gilchrest et al (5), al 66% (Baeckdahl et al. (6)), dal 67% in CAPD e 79% in emodialisi (7), al 50% in CAPD e 64.3% in emodialisi (8), fino alla

più recente segnalazione di Rollino et al (9) che descrivono prurito in 80 su 134 pazienti emodializzati (59.7%).

A tutt'oggi non è stata ancora trovata una soddisfacente giustificazione del disturbo, che può giunge-

re, in qualche caso, a rivestire carattere di dramma. Esistono (probabilmente) cause legate direttamente allo stato uremico (Fig. 1), ma possono anche esistere o coesistere altre cause del tutto estranee all'insufficienza renale ed al trattamento sostitutivo (Fig. 2).

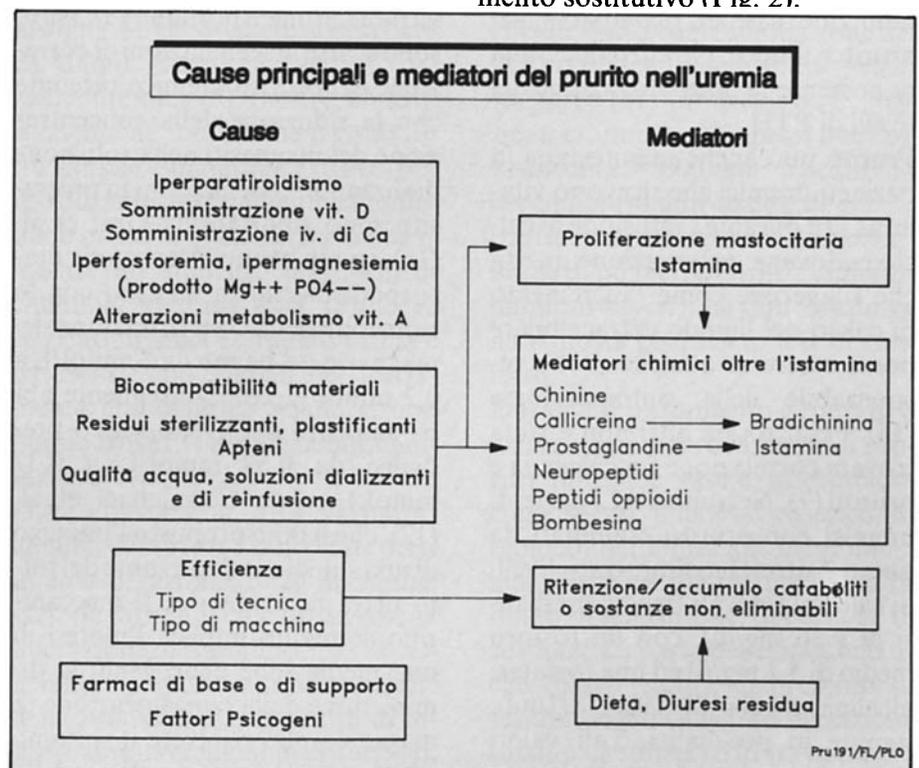


Fig. 1

Cause legate all'uremia ed al suo trattamento sostitutivo

Il prurito è comune, e persiste, in pazienti uremici con iperparatiroidismo secondario: in questo caso migliora o addirittura scompare rapidamente dopo paratiroidectomia. Il meccanismo di scatenamento del prurito è però incerto in quanto, pur essendo stati trovati in questi pazienti elevati livelli di calcio cutaneo, il prurito stesso scompare precocemente dopo l'intervento chirurgico, prima che tali livelli si possano abbassare in modo significativo (10). Esistono però osservazioni contrastanti in proposito.

Altmeyer et al. (12), per esempio, in uno studio condotto su 51 pazienti uremici emodializzati, non confermano la correlazione fra prurito e livelli di PTH. Carmichael et al. (13) giungono alla stessa conclusione, ed infine Young et al. (14) riportano due casi di ricomparsa del prurito dopo paratiroidectomia nonostante la normalizzazione dei livelli di PTH.

Prurito può anche manifestarsi in pazienti uremici che ricevono vitamina D e durante l'infusione di calcio endovena: osservazione questa che suggerisce come l'incremento di calcio nel liquido extracellulare possa essere in qualche modo responsabile della sintomatologia (15). Peraltro, da altri non è stata trovata correlazione fra calcemia e prurito (7). Nessuno dei 22 pazienti uremici con prurito esaminati da questi Autori, ha dimostrato livelli di calcemia elevati (media predialisi di 9.36 mg/dl), con un fosforo medio di 5.1 mg/dl ed una fosfatasi alcalina media di 198.4 UI/ml, sempre in pre-dialisi. Tali valori non si sono dimostrati significativamente diversi da quelli di pazien-

ti uremici dializzati dello stesso sesso ed età, ma senza prurito.

Carmichael et al. (13), in una ricerca condotta su 54 pazienti, hanno dimostrato una correlazione statisticamente significativa (Spearman rank correlation test) tra grado di prurito, livello serico di fosfati ($r = 0.33$, $p < 0.01$) e di magnesio ($r = 0.38$, $p < 0.01$). Gli stessi Autori hanno dimostrato correlazione fra prurito e prodotto degli ioni divalenti Mg^{++} e PO_4^- ($r = 0.47$, $p < 0.01$), giungendo però alla conclusione che questo non rappresenta un fattore diretto dello stimolo al prurito, ma piuttosto un marker di adeguatezza dialitica per un agente prurigeno non identificato. Non è stata dimostrata correlazione fra prurito e presenza di segni radiologici di osteodistrofia renale (Mann-Whitney U test).

Quindi, la concentrazione di magnesio è stata invocata nella genesi del prurito uremico. Oltre all'osservazione prima riportata (13), però, sono scarse le segnalazioni di correzione del prurito uremico ottenute con la riduzione della concentrazione del magnesio nella soluzione dializzante. Osservazioni in proposito sono riportate da Graf et al. (16), i quali hanno ottenuto risultati soddisfacenti in un caso con la riduzione della concentrazione del magnesio nel bagno da 1 mmol/L a 0.2 mmol/L, con conseguente abbassamento del livello serico predialisi da 0.57 mmol/L a 0.37 mmol/L, e da Carmichael et al. (17), che hanno proposto l'impiego di una soluzione dializzante del tutto priva di magnesio. Il meccanismo coinvolto implica l'ipotesi di una mediazione neurogena: la diminuzione della concentrazione di magnesio può risolvere il sintomo attraverso la restaurazione della velocità di conduzione nervosa.

Altri Autori, come Bencini et al. (7), hanno suggerito l'importanza del ruolo della xerosi cutanea, partendo dall'osservazione che uno dei segni più caratteristici presenti nei pazienti con prurito è rappresentato dalla secchezza della cute e dal suo precoce invecchiamento (in 27 su 41 pazienti con prurito esaminati). La xerosi era presente con fini scaglie in 19 di questi pazienti, in altri 8 con una desquamazione lamellare, in 3 con un aspetto similittiosico.

Secondo altri Autori (18, 19), la xerosi cutanea, dovuta all'atrofia delle ghiandole sebacee e sudoripare, rappresenta soltanto un fattore contribuente, non determinante. Una delle possibili cause di xerosi cutanea potrebbe essere un'alterazione del metabolismo della vitamina A, in effetti nei pazienti uremici sono stati osservati elevati livelli plasmatici e cutanei di vitamina A e di proteina legante il retinolo (20-23). Però, come riportano Bencini et al. (7), le lesioni osservate in condizioni di iper- o ipo-vitaminosi A cronica non sono chiaramente distinguibili tra di loro (24). Inoltre, nonostante un notevole incremento di retinolo e proteina legante il retinolo dimostrato in pazienti uremici cronici dializzati, le lesioni cutanee osservate alla microscopia elettronica evocano piuttosto le anomalie caratteristiche della ipovitaminosi A (25).

Più recentemente, in letteratura si è sviluppato un dibattito circa il ruolo giuocato dai mastociti e dall'istamina plasmatica nel determinismo del prurito dell'uremico. Le prime segnalazioni che il PTH può indurre una proliferazione mastocitaria in vari organi risalgono a Massry et al. (10), Dalla Piccola et al. (26), Cawley (27). Nel 1985, Matsumoto et al. (28) hanno con-

dotto una ricerca sulla proliferazione mastocitaria, studiata mediante biopsia cutanea, in 59 pazienti uremici (51 dei quali in terapia sostitutiva), usando come controllo 34 soggetti non uremici con prurito. Lo studio istologico ha evidenziato una maggiore proliferazione mastocitaria nei pazienti uremici con prurito rispetto ai controlli, ma non è stato possibile dimostrare correlazione tra grado di prurito ed intensità della proliferazione. Non sono state nemmeno evidenziate correlazioni fra livelli serici di PTH e mastociti, e questo in contrasto con gli studi più sopra citati (10, 26, 27). Le biopsie cutanee sono state condotte sia su zone con lesioni che in aree indenni. I pazienti uremici non in trattamento dialitico hanno dimostrato un quadro del tutto simile ai controlli. Gli Autori citati sono così giunti alla conclusione che il trattamento dialitico di per sé, e non l'uremia, è in grado di stimolare la proliferazione mastocitaria.

Mettang et al (8) contestano le conclusioni riportate (28), osservando che le biopsie cutanee erano state effettuate anche su aree con lesioni da grattamento, quindi in presenza di uno stimolo alla proliferazione mastocitaria (29), e che non era stato riscontrato aumento dei mastociti nelle zone indenni rispetto ai controlli. Gli stessi Autori (8) contestano anche le osservazioni di Stockenhuber et al (30), i quali avevano riscontrato un aumento di livello plasmatico di istamina negli uremici dializzati con prurito rispetto a quelli senza prurito, e questo indipendentemente dal tipo di membrana e dal metodo di sterilizzazione del circuito extracorporeo usato, correlando tale aumento di istamina con l'incremento dei mastociti cutanei. Le conclusioni

di Mettang et al (8) sono che il prurito uremico non è causato da un'aumentata produzione o release di istamina da parte dei mastociti cutanei, tanto più che, oltre a questi, molte altre sono le possibili sorgenti di istamina, come i mastociti peritoneali e bronchiali, i granulociti basofili e le piastrine (31): altri mediatori o una disfunzione nervosa primitiva possono avere maggiore importanza nella genesi del sintomo.

La causa di livelli elevati di istamina nei pazienti uremici rimane oscura (8). Nel soggetto normale l'istamina è escreta dal rene. Avendo un peso molecolare molto basso (111 d), è facilmente allontanata dall'emodialisi, quale che sia la membrana e/o la tecnica impiegata, ed è facilmente reperibile nell'ultrafiltrato. Secondo Beaven et al (32), l'istamina circolante viene rapidamente inattivata dalle cellule endoteliali, e quindi questo meccanismo potrebbe essere disturbato da danni microvascolari nel paziente uremico (5). Inoltre, contrariamente all'ipotesi che il contatto fra sangue e materiale extracorporeo durante il trattamento emodialitico possa in qualche modo determinare un aumento dei livelli di istamina, Mettang et al (8), in 15 pazienti uremici esaminati prima e tre mesi dopo l'inizio del trattamento emodialitico regolare, non hanno trovato modificazioni significative.

Oltre all'istamina, altri mediatori chimici del prurito sono stati presi in considerazione, quali le chinine (azione promuovente attraverso la liberazione di istamina (33)), la callicreina (preposta alla formazione della bradichinina, in grado di indurre direttamente il prurito (34)), le prostaglandine (che non sembrano avere un'azione diretta ma un

effetto potenziante l'istamina (35, 36)), i neuropeptidi (l'encefalina iniettata sottocute è in grado di potenziare la reazione ponfoide pruriginosa e l'eritema indotti da istamina (37, 38)), i peptidi oppioidi (39), la bombesina (40).

In un recente lavoro Rollino et al (9) hanno indagato, mediante l'esecuzione di test cutanei di contatto (patch test), la presenza di sensibilizzazione ai vari componenti dei circuiti emodialitici in 17 pazienti con prurito di origine sconosciuta. In particolare, sono stati effettuati test con nickel, resine epossidiche, rame e benzoilperossido. Sono stati inoltre valutati apteni come idrochinoni, metilmetacrilato, dibutilftalato, tricresilfosfato, frammenti di linee ematiche e di membrane dializzanti come cuprophane, poliacrilonitrile, polisulfone, cuprammonium-rayon, polimetilmetacrilato. È stata valutata anche l'eventuale sensibilizzazione all'ossido di etilene, usato come sterilizzante dei vari componenti del circuito extracorporeo (41, 42). Nessuno dei pazienti esaminati, compresi due con eosinofilia $> 600/\text{mm}^3$ e positività per anticorpi anti-ossido di etilene (trattati rispettivamente con membrane di poliacrilonitrile e cuprammonium-rayon), ha dimostrato una risposta positiva ai test di contatto.

Durante il trattamento depurativo extracorporeo, la comparsa di prurito potrebbe essere interpretata come segno, anche se generico, di bioincompatibilità alle membrane, alla soluzione dializzante e/o al liquido di reinfusione, di cessione di sostanze da parte delle linee ematiche (plastificanti), di presenza di residui legati alla sterilizzazione (ossido di etilene) o al trattamento delle fibre capillari (riempitivi usati durante l'estrusione), di tracce di

sostanze come la formalina impiegata per il riuso dei filtri e/o la sterilizzazione dei circuiti (43), di prodotti di denaturazione proteica in seguito a riuso, di reazioni a farmaci specifici (e non) somministrati (eparina). Potrebbe, al di fuori della singola seduta, essere segno aspecifico di sottodialisi, indice di ritenzione di "tossine uremiche", di accumulo di sostanze non dializzabili (44).

Cause non legate all'uremia

Al di fuori di cause direttamente connesse con l'uremia e/o con il suo trattamento sostitutivo, esistono numerose altre cause di prurito sia localizzato che generalizzato, completamente indipendenti dalla malattia di base, ma che possono interreagire con essa in senso sia mimetico che amplificante. Il prurito è uno dei sintomi principali in dermatologia: è la causa del grattamento, che nasce come riflesso protettivo, ma che poi porta alla lesione cutanea secondaria, e può essere sia la manifestazione di una malattia primitivamente cutanea, sia il sintomo secondario ad una patologia internistica (38).

Per quanto concerne il prurito localizzato, al di fuori di quello idiopatico ereditario (lungo il bordo mediale delle scapole (45, 46)), possono essere in causa vari fattori, alcuni comuni, indipendentemente dalla sede (dermatite da contatto), altri specifici. Per il viso, le cause dermatologiche più comuni sono la dermatite atopica, quella da contatto, quella seborroica. Per gli orecchi, la dermatite da contatto, quella seborroica e la psoriasi. Per le mani, la dermatite da contatto, la disidrosi, la scabbia. Per gli arti inferiori ed i piedi, la dermatite da

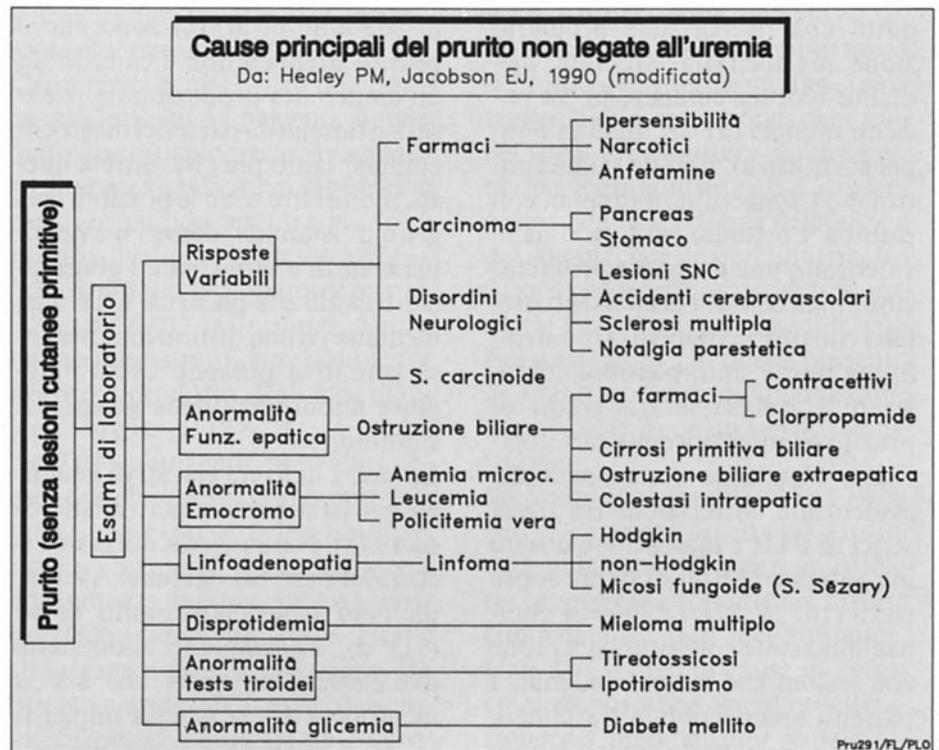


Fig. 2

stasi (flebo-linfopatie), la disidrosi, la tinea pedis, la dermatite da contatto. per il tronco, la dermatite seborroica e la ptiriasi rosea. Per le pieghe cutanee in genere, l'intertrigine, le dermatofizie, la dermatite atopica (38). Un capitolo a parte nel campo del prurito localizzato, è quello relativo all'ano, alla vulva ed al cuoio capelluto. Nel primo caso possono essere in causa infestazioni parassitarie intestinali, la dermatofitosi, la candidosi, la dermatite da contatto sia irritativa che allergica, la patologia dell'ano-retto (emorroidi, ragadi, tumori), la patologia psichiatrica (ansia, depressione) (38). Nel secondo caso la candidosi, il trichomonas vaginalis, l'enterobius vermicularis, la scabbia, la pediculosi, le dermatiti da contatto sia allergiche che irritative, il lichen sclerosus et atrophicus, le leucoplachie, le neoplasie della vulva, la malattia di Fox For-

dice, la psoriasi, il lichen planus, le proctiti, le cistiti, le cerviciti e la patologia psichiatrica (38). Nel caso del cuoio capelluto, infine, la dermatite seborroica e la ptiriasis sicca (forfora), la pediculosi, la psoriasi, la dermatite erpetiforme, le piodermiti, il lichen plano pilare, il lichen simplex cronicus, l'acne cheloidea della nuca, la cellulite dissecante del cuoio capelluto (38). Qualsiasi area cutanea può essere infine interessata da punture di insetti, in grado di determinare prurito localizzato o, in caso di reazioni allergiche e anafilattiche, generalizzato.

Un approccio sistematico al prurito in assenza di lesioni cutanee primitive (al di fuori quindi di quelle, eventuali, legate al grattamento), può essere tentato usando l'algoritmo proposto da Healey e Jacobson (47), che riportiamo, parzialmente modificato, in Tabella II. Le pato-

logie prese in considerazione sono essenzialmente endocrino-metaboliche (ipertiroidismo, diabete), mielomi, linfomi e leucemie, epatopatie (epatiti, malattie biliari ostruttive, colostasi intraepatica), neoplasie del SNC (e, genericamente, del tubo digerente), sensibilizzazione a farmaci. Da tenere anche in considerazione la gravidanza (herpes gestationis, dermatite autoimmune da progesterone, dermatite papulare urticarioide del primo trimestre, "prurigo gestationis" di Berger, prurito addominale che insorge verso la fine del primo trimestre (38)), ed il prurito come manifestazione psicosomatica.

È comunque accertato che la soglia per il prurito, quale che ne sia l'origine, è più bassa durante le ore notturne, con l'aumento della temperatura cutanea, con l'immobilità forzata, con lo stress psichico, con la vasodilatazione, con il decremento dell'idratazione della cute, con l'esistenza di una dermatite/dermatosi presente o passata e nell'area immediatamente contigua ad un focus pruriginoso (48, 49). Tutti questi fattori possono contribuire al perpetuarsi del ciclo prurito-grattamento-prurito anche dopo la rimozione dello stimolo iniziale. In particolare, l'aumento della temperatura cutanea, l'immobilità e lo stress, sono tipici del paziente uremico durante la seduta emodialitica. Circa le cause psicogene, spesso invocate in assenza di altra causa evidente, è comunque importante tener presente che la classificazione di un prurito persistente e generalizzato come idiopatico e la sua attribuzione a meccanismi psicogeni tout court senza una ricerca approfondita non è giustificato.

Approccio terapeutico e discussione

La terapia del prurito del paziente uremico può essere efficace solo nel caso sia possibile evidenziarne con sicurezza la causa. Come abbiamo visto, nella maggior parte dei casi l'identificazione eziologica è estremamente difficoltosa. L'abbondanza della letteratura presente sull'argomento è la riprova dell'incertezza comune a tutti gli Autori. Prima di ogni approccio terapeutico, è necessaria una classificazione per lo meno probabilistica, che sgombri il campo da possibili cause indipendenti dall'uremia e dal suo trattamento. Nel campo specifico della sindrome uremica, è essenziale stabilire se il sintomo prurito è insorto precedentemente al trattamento sostitutivo, se si presenta episodicamente nel corso del singolo trattamento, se si ripete regolarmente durante ogni seduta, se si acuisce durante questa, se compare o scompare in relazione a qualche variazione specifica documentabile come l'instaurazione o la sospensione di una particolare terapia farmacologica, se è correlabile con l'uso di una specifica membrana o linea ematica (materiale, sistema di sterilizzazione) o tecnica di trattamento (emodialisi, emodiafiltrazione, emofiltrazione, dialisi peritoneale), se è collegabile alla qualità dell'acqua (demineralizzazione, osmosi inversa, trattamento con carboni assorbenti) e del concentrato (sterilità ed apirogenicità) impiegati per la preparazione della soluzione dializzante, alla sua composizione elettrolitica (Ca, Mg), al tipo di macchina (monitor in single-pass o in ricircolazione, anche parziale, sistema di sterilizzazione dei circuiti idraulici), se si manife-

sta in relazione a variazioni di determinati parametri biochimici interpretabili come indici di "adeguatezza dialitica" (livelli di urea, creatinina, acido urico, beta2-microglobulina, fosfati, fosfatasi alcalina), elettrolitici (Ca, Mg), ormonali (PTH, T3, T4, TSH), ematologici (Hb, GR, GB, piastrine), immunologici (IgG, IgA, IgM, IgE), ed altri come Al, Zn, Fe, sideremia, ferritina e transferrina. Se non viene effettuata una sistematizzazione di tutti questi fattori, ogni terapia non può che essere sintomatica e probabilmente non risolve il problema.

In effetti, al di fuori della paratiroidectomia, da effettuarsi comunque solo in presenza di un iperparatiroidismo altrimenti non dominabile (con risultati contraddittori (10-14)), il trattamento del prurito rimane uno degli aspetti meno soddisfacenti della terapia sostitutiva dell'uremia. La genesi è probabilmente multifattoriale e la frequente gravità del sintomo, in grado di condizionare fortemente lo stato generale del paziente, giustifica i tentativi più diversi, il cui numero depone per una mancanza fondamentale di efficacia. Antistaminici, colestiramina (50), tranquillanti, eparina (51), lidocaina (52), sauna (53), ed anche agopuntura (54,55), sono fra le possibilità terapeutiche proposte. Sono stati pubblicati risultati positivi ottenuti con fototerapia con raggi UVA (3, 18, 19, 56-57), contraddetti però da Taylor et al (58), che hanno sostenuto che il favorevole effetto della fototerapia è di tipo placebo.

In letteratura esistono segnalazioni che sostengono che l'impiego simultaneo di emoperfusione con carbone ed emodialisi consente il miglioramento o addirittura la risoluzione di alcuni sintomi uremici

resistenti al trattamento emodialitico tradizionale, fra cui il prurito (59-63). In una nostra ricerca pubblicata nel 1985 (64), su 14 pazienti uremici cronici con grave prurito persistente non rispondente alle usuali terapie, condotta con l'impiego di un filtro composito costituito da un normale emodializzatore capillare in cuprophane posto in serie con una cartuccia di carbone attivato (petroleum based) rivestito da un film di collodio e protratta per un totale di 363 sedute, avevamo registrato risultati soddisfacenti. In un caso (7.1% dei pazienti trattati) avevamo osservato che il prurito, di evidenza drammatica e con lesioni cutanee da grattamento anche infette, era scomparso dopo la prima seduta per non più ripresentarsi nei 14 mesi successivi di sperimentazione. In seguito, pur riprendendo il normale schema emodialitico precedente, il sintomo non si era più presentato. In un altro caso (7.1% dei pazienti trattati), il prurito, già in grado di impedire il normale riposo notturno, si era progressivamente attenuato sino alla scomparsa dopo tre sedute. In altri 9 casi (64.3% dei pazienti trattati) si era registrata una notevole riduzione del prurito fin dalle prime sedute, mentre nei rimanenti 3 casi (22.5% dei pazienti trattati), non era stato possibile registrare alcun miglioramento della sintomatologia.

Le nostre conclusioni, in accordo con la maggioranza degli Autori che si sono occupati del problema, erano che la causa del miglioramento, quando registrato, poteva essere ascritta ad un incremento *in toto* dell'efficienza del sistema depurativo, dovuto all'associazione con l'emoperfusione, o all'allontanamento di una qualche particolare tossina uremica o sostanza rila-

sciata dal circuito di dialisi in grado di provocare prurito, assorbita dal carbone. Conclusioni del tutto generiche e non dimostrabili, specie ove si consideri il possibile effetto placebo, di importanza senza dubbio notevole per pazienti che, come quelli con prurito, sono spesso psicologicamente labili (o lo diventano con il persistere del prurito), e in cui il sintomo potrebbe essere interpretato anche come segno di non adattamento o addirittura rifiuto alla terapia sostitutiva.

Non è pertanto possibile giungere ad una conclusione clinicamente lineare. Le variabili eziologiche sia legate che non legate all'uremia ed al suo trattamento sono molto numerose, ed è probabilmente più semplice intervenire nel settore delle seconde piuttosto che delle prime. La condotta più razionale da tenere di fronte ad un paziente con prurito è rappresentata probabilmente da una accurata ricerca anamnestica intra- ed extra-uremica e, nel caso questa non consenta di giungere a risultati validi, all'attuazione di interventi che permettano comunque di eliminare le variabili più critiche, anche se apparentemente non in causa, in base ad una graduatoria logica. In tale graduatoria, il primo posto spetta sicuramente alle componenti del circuito extracorporeo (membrane, linee ematiche, soluzione dializzante) che dovrebbero essere ottimizzate in relazione alla biocompatibilità in senso lato, ed ai farmaci sia di base che di supporto. Il passo successivo più efficace per la correzione delle cause clinico-metaboliche teoricamente più correlate, integrato da interventi farmacologici e dietetici, in grado di migliorare l'adeguatezza complessiva del trattamento. In assenza di una risposta soddisfacente a questo tipo di in-

terventi, possono essere presi in considerazione fattori psicogeni e può essere infine adottata qualsiasi misura terapeutica sintomatica sia farmacologica che fisica, comprendendo fra queste ultime anche la fototerapia con UVA (3, 18, 19, 56, 57), la sauna (53), l'agopuntura (54, 55), la emoperfusione-emodialisi associate (59-64).

Bibliografia

1. Rosenthal SR. Uremic dermatitis. Arch. Syph 1931; 23: 934-36.
2. Fieschi A, Baldini M. Fisiopatologia e terapia degli stati uremici. ESI, Napoli, 1953, pp. 339-40.
3. Gichrest BA. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. Int J Dermatol 1979; 18: 741-8.
4. Hindson C, Taylor A, Martin A, Dopwney A. UVA light for relief of uraemic pruritus (Letter.) Lancet 1981; i: 215.
5. Gilchert BA, Stern RS, Steinman TI, Brown RS, Arndt KA, Anderson WW. Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. Arch Dermatol 1982; 118: 154-6.
6. Beackdahl M, Haegermark O, Lins E. Clinical and experimental pruritus in chronic renal failure (Abstract). Kidney Int 1988; 33: 759.
7. Bencini PL, Montagnino G, Citterio A, Graziani G, Crosti C, Ponticelli C. Cutaneous abnormalities in uremic patients. Nephron 1985; 40: 316-21.
8. Mettang T, Fritz P, Weber J, Machleidt C, Hubel E, Kuhlmann U. Uremic pruritus in patients on hemodialysis or conti-

- nuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The role of plasma histamine and skin mast cells. *Clin Nephrol* 1990; 3: 136-41.
9. Rollino C, Goitre M, Piccoli G, et al. What is the role of sensitization in uremic pruritus? *Nephron* 1991; 57: 319-22.
 10. Massry SG, Popovzer MN, Coburn JW, Makoff DL, Maxwell MH, Kleeman CR. Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. Disappearance of itching following subtotal parathyroidectomy. *New Engl J Med* 1968; 279: 697-700.
 11. Massry SG, Coburn JW, Hartenbower DL, et al. Mineral content of human skin in uremia. Effect of secondary hyperparathyroidism and hemodialysis. *EDTA Proc* 1970; VII: 146-50.
 12. Altmeyer P, Kachel HG, Juenger M, Koch KM, Holzmann H. Hautveraenderungen bei Langzeitdialysepatienten. Eine klinische Studie. *Hautarzt* 1982; 33 (6): 303-9.
 13. Carmichael AJ, Mc Hugh MM, Martin AM. Serological markers of renal itch in patients receiving long term hemodialysis. *Br. Med. J.* 1988; 296: 1575.
 14. Young AW, Sweeney EW, David DS, et al. Dermatologic evaluation of pruritus in patients on hemodialysis. *NY St J Med* 1973; 73: 2670-4.
 15. Coburn JW, Slatopolsky E. Vit. D, parathyroid hormone and renal osteodystrophy. In Brenner, Rector eds. *The Kidney*. Saunders WB, Philadelphia, 1981, pp. 2260.
 16. Graf H, Kovarik J, Stummvoll HK, Wolf A. Disappearance of uraemic pruritus after lowering dialysate magnesium concentration. *Br Med J* 1979; ii: 1478-9.
 17. Carmichael AJ, Dickinson F, Mc Hugh MI. Magnesium-free dialysis for uraemic pruritus. *Br Med J* 1988; 297: 1584-5.
 18. Schultz BC, Roenigk HH. Jr. Uremic pruritus treated with ultraviolet light. *JAMA* 1980; 243: 1836-7.
 19. Della Volpe M, Gatto R, Fiandese D, et al. Fototerapia del prurito uremico. *Atti I Convegno di Nefrologia e Dialisi (Torre Pellicce, 21-22 aprile 1981)*: 127-9.
 20. Yatzidis H, Digenis P, Fountas P. Hypervitaminosis A accompanying advanced chronic renal failure. *Br. Med. J* 1975; iii: 352-3.
 21. Vahlquist A, Peterson PA, Wibell L. Metabolism of the vitamin A transporting complex I. Turnovers studies in normal persons and in patients with chronic renal failure. *Eur. J Clin. Invest.* 1973; 3: 352-62.
 22. Kelleher J, Humphrey CS, Homer D, Davison AM, Giles GR, Losowsky MS. Vitamin A and its transport proteins in patients with chronic renal failure receiving maintenance hemodialysis and after renal transplantation. *Clin. Sci.* 1983; 65: 619-26.
 23. Vahlquist A, Berne B, Berne C. Skin content and plasma transport of vitamin A and beta carotene in chronic renal failure. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 63-7.
 24. Bleehen SS. Metabolic and nutritional disorders. In: Rook, Wilkinson, Ebling eds. *Textbook of dermatology*. Blackwell, Oxford, 1979; 2087-8.
 25. Delacoux E, Evstigneeff T, Leclercq M, et al. Skin disorders and vitamin A metabolism disturbance in chronic dialysis patients: the role of zinc, retinobinding protein, retinol and retinoic acid *Clin Chim Acta* 1984; 137: 283-9.
 26. Dalla Piccola B, Tataranni G, Farinelli A. Uremia and mast cells proliferation. *Lancet* 1972; i: 1231.
 27. Cawley EP. A surfeit of mast cells in the skin of patients with uremia. *Arch Dermatol* 1975; 111: 1663-6.
 28. Matsumoto M, Ichimaru K, Horie A. Pruritus and mast cell proliferation of the skin in end stage renal failure. *Clin. Nephrol.* 1985; 6: 285-8.
 29. Schauer A. Histamin-Effekte auf Organsysteme. Die Mastzelle Morphologie und Funktionen. In: Doenicke A, Histamin and Histamin-Rezeptor-Antagonisten. Springer-Verlag, London, 1985, 93-120.
 30. Stockenhuber F, Sunder-Plasmann G, Balcke P. Increased plasma histamine levels in chronic renal failure (Letter). *New Engl. J Med.* 1987; 317: 386.
 31. Brown MJ, Ind PW, Jenner DA. Platelet histamine. *Br. Med. J* 1980; 303: 756.
 32. Beaven M, Robinson-White A, Roderik NB, Kauffmen GL. The demonstration of histamine release in clinical conditions: a review of the past and present assay procedures. *Klin Wochenschr* 1985; 40 (3): 316-21.
 33. Davies MG, Greaves MW. Sensory responses of human skin to synthetic histamine analogues and histamine. *Brit J Clin Pharmacol* 1980; 9: 461-5.
 34. Jagemark O. Studies on experimental itch produced by kallikrein and bradykinin. *Acta Dermatovenereol.* 1974; 54: 397-400.
 35. Greaves MW. Itch: role of prostaglandins. *Brit Med J* 1973; 2: 608-9.
 36. Lovell CR. Prostaglandins and pruritus. *Brit J Dermatol* 1976; 94: 273-7.
 37. Hagemark O, Fjellner B. Enhancement of histamine-indu-

- ced pruritus by enkephalin and morphine. *J Invest Dermatol* 1980; 74: 459.
38. Gatti S, Serri F. Il prurito nella pratica medica: fisiopatologia, clinica e terapia. Fondazione pro ricerca dermatologica, Roma, 1984.
 39. Snyder SM. Opiate receptors in the brain. *N Engl J Med* 1977; 296: 266-71.
 40. Gmerek DE, Cowan A. Bombesin: a central mediator of pruritus? *Brit. J Dermatol* 1983; 109: 239-43.
 41. Kessler M, Moneret-Vautrin DA, Foret M. Bioincompatibilité de l'hémodialyses. I: Les aspects aigus. *Rev. Fr. Allergol.* 1985; 4: 205-9.
 42. Mariot A, Moneret-Vautrin DA, Kessler M. Les hypersensibilités retardées aux réactogènes chimiques chez les hémodialysés. *Rev. Fr. Allergol.* 1986; 26: 15-8.
 43. Hoy WH, Cestero RVM. Eosinophilia in maintenance hemodialysis patients. *J Dial* 1979; 3: 73-7.
 44. Gabizon D, Kaufman S, Shaked U, Yaroni Evans S, Modai D. Eosinophilia in uremia. *Nephron* 1981; 29: 36-41.
 45. Cumming DE, Corrigs SN. Hereditary localized pruritus. *Arch Derm* 1965; 92: 236-7.
 46. Sulzberger MB, Waisman M. Discussion of solar pruritus of the elbows. *Arch Derm* 1968; 98: 485.
 47. Healey PM, Jacobson EJ common medical diagnoses: an algorithmic approach. WB Saunders Co, Philadelphia, 1990, pp. 178-9.
 48. Cormia FE. Experimental histamine pruritus. Influence of physical and psychological factors on threshold reactivity. *J Invest Dermatol* 1952; 19: 21.
 49. Edwards AE. Pruritic skin disease, psychological stress and the itch sensation. *Arch Dermatol.* 1976; 112: 339-44.
 50. Silverberg DS, Laina A, Reisin E, Rotzak R, Eliahou HE. Cholestyramine in uraemic pruritus. *Br Med J* 1977; i: 752-3.
 51. Yatzidis H, Digenis P, Tountas C. Heparin treatment of uremic itching. *JAMA* 1972; 222: 1183.
 52. Tapia L, Cheing JS, David DS, Sullivan JF. Pruritus in dialysis patients treated with parenteral lidocaine. *New Engl J Med* 1977; 296: 261-2.
 53. Snyder D, Merrill JP. Sauna baths in the treatment of chronic renal failure. *Trans Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 1966; 12: 188.
 54. Myonthant S, Masada H, Hasada H, et al. Primary skin care. Possible control of urticarial dermatitis (urticaria) and skin itching by the method of electrical stimulations through the acupunture needles. *Jap J Ryodoraku Autom Nerv Sys* 1981; 26: 285-308.
 55. Duo LJ Electrical needle therapy of uremic pruritus. *Nephron* 1987; 47: 179-83.
 56. Gilchrest BA, Rowe JW, Brown RS, Steinman TI, Arndt KA. Relief of uremic pruritus with ultraviolet phototherapy. *New Engl J Med* 1978; 297: 136-8.
 57. Gilchrest BA, Rowe JW, Brown RS, Steinmen TI, Arndt KA. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. *Ann. Intern. Med.* 1979; 91: 17-21.
 58. Taylor R, Taylor AEM, Diffey BL, Hindson TC. A placebo controlled trial of UV-A phototherapy for the treatment of uremic pruritus. *Nephron.* 1983; 33: 14-6.
 59. Chang TMS. Microcapsule artificial kidney in replacement of renal function with emphasis on absorbent hemoperfusion. In: Drukker, Parsons, Maher eds. Replacement of renal function by dialysis. Martinus Nijhoff, The Hague, 1979, pp. 217-31.
 60. Chang TMS. Assessment of clinical trials of charcoal hemoperfusion in uremic patients. *Clin Nephrol* 1979; 11: 111-9.
 61. Chang TMS. Artificial cells in hemoperfusion and other applications. *Nephron* 1984; 36: 161-8.
 62. Bonomini V, Stefoni S, Feliciangeli G, et al. L'emoperfusione con carbone attivato nel trattamento sostitutivo artificiale dell'uremia cronica: 5 anni di applicazione clinica. *Nefrol Dial Trap (XXIII Congr Naz Soc It Nefrol)*, Wichtig, Milano 1982, pp. 303-6.
 63. Bonomini V, Stefoni S, Feliciangeli G, Coli L. Hemoperfusion in uremia. In: Piskin, chang, The past present and future of artificial organs. Meteksan, Ankara, 1983; pp. 170-9.
 64. Ghezzi PM, Grivet V, Malcagni et al. Il prurito uremico: trattamento con emodialisi-emoperfusione associate. In: Ramello, Malcangi eds. Moderne acquisizioni in nefrologia e dialisi. Monduzzi, Bologna, 1988, pp. 457-67.