

23. Agosto

a- **31** giorni dalla *“truffa elettorale perfetta”*

*La violenza
è l'ultimo rifugio degli incapaci,
è la ragione di chi ha torto.
È soltanto una brutale prova di forza
dovuta ad una carenza di vocabolario*
Gilles Vigneault
Da la ballata del *“Le doux chahrin”*

Il prurito persistente è un marker di un long-covid?

*L'intensità del prurito è inversamente proporzionale
alla sua raggiungibilità.*
Arthur Bloch
Legge di Zadra sulla biomeccanica

Un collega mi ha inviato una simpatica mail per chiedermi se il prurito sia correlato all'infezione da Sars-cov-2 ed in particolare alla vaccinazione e/o a una condizione di long-Covid. In base alla sua esperienza aneddotica il prurito sembra essere una costante

Pertanto mi accingo a rispondere consapevole della potenziale serendipità di questa richiesta, nel senso che questo percorso mi porterà a scoprire cose che al momento non immagino.

L'associazione tra prurito e malattie virali è arcinota ed è stata ampiamente documentata. Tuttavia, l'effettiva prevalenza e persistenza del prurito nei pazienti affetti da nuova infezione da SARS-CoV-2 è ancora sconosciuta. Una completa ed esaustiva revisione della letteratura del *Department of Dermatology and Allergology della Wroclaw Medical University*, pur valutando diversi aspetti non identifica una prevalenza significativa

Stefaniak AA et al. Itch in the era of COVID-19 pandemic: An unfolding scenario. Dermatol Ther. 2020 Sep;33(5):e13477.

Una metanalisi analoga della *Università di Medicina di Chongqing* segnala una correlazione significativa nei suoi operatori sanitari che hanno indossato DPI per un lungo periodo di tempo (maschera N95 è stata del 95,1%, quella dei guanti in lattice dell'88,5% e quella degli indumenti protettivi del 60,7%) hanno presentato reazioni avverse con prurito

Hu K et al, The adverse skin reactions of health care workers using personal protective equipment for COVID-19. Medicine (Baltimore). 2020 Jun 12;99(24):e20603.

Altre meta analisi evidenziano *lesioni acrali sulle mani e sui piedi*, molto simili ai geloni, sono state riconosciute durante il picco di incidenza della pandemia di COVID-19.

Andina D et al Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. Pediatr Dermatol. 2020 May;37(3):406-411.

Uno studio condotto su **168 pazienti** adulti che avevano un coinvolgimento polmonare condotto dal *Department of Dermatology and Venereology, School of Medicine, Tokat Gaziosmanpaşa University*, Non vi era alcuna differenza statisticamente significativa tra l'età media dei pazienti con e senza prurito ($P = 0,128$). Sei (60%) su 10 pazienti avevano prurito generalizzato mentre quattro avevano prurito localizzato. I siti di coinvolgimento del prurito localizzato erano mano, braccio, spalla e cuoio capelluto. Poiché tutti i pazienti avevano un lieve decorso del prurito, è stato adottato un approccio attendista per la gestione del prurito. Nessuno dei pazienti ha richiesto farmaci antistaminici sistemici o altri agenti terapeutici per il prurito.

Doyle & Watchorn del *Department of Dermatology, Beaumont Hospital di Dublino* hanno segnalato eruzioni morbilliformi come manifestazione cutanea di COVID-19 e come effetto collaterale dei vaccini mRNA.

I meccanismi che hanno proposto per lo sviluppo di eruzioni cutanee dopo i vaccini mRNA includono l'espressione proteica virale dopo la vaccinazione una precedente infezione da COVID-19 che causa una reazione crociata con l'antigene codificato dal vaccino mRNA e componenti del vaccino che agiscono come apteni inducendo un Th2 reazione infiammatoria caratterizzata dall'espressione di IL-4 e IL-13

Le eruzioni maculopapulari indotte da farmaci in genere si risolvono entro 7-14 giorni dalla sospensione del farmaco colpevole L'uso della fototerapia per il trattamento di dermatosi infiammatorie e condizioni pruriginose come la prurigo nodulare è ben descritto. Ritengono che l'effetto antiprurito della fototerapia agisca attraverso la modulazione sia **delle vie neurali coinvolte nel prurito che delle cellule immunitarie locali nella pelle**

La natura persistente in questo caso può implicare una risposta immunitaria complessa. In questo caso, l'eruzione cutanea è persistente per 3 mesi con associato prurito recalcitrante che alla fine ha richiesto il contributo di uno specialista dermatologico per garantire la risoluzione. Questo caso evidenzia che la fototerapia può essere utilizzata nel trattamento degli effetti collaterali cutanei che si verificano dopo i vaccini COVID-19. Per quanto ne sappiamo, questo caso è uno dei primi a utilizzare la fototerapia UVB a banda stretta per trattare un effetto collaterale cutaneo di un vaccino mRNA.

Doyle C, Watchorn RE. Persistent pruritus following COVID-19 vaccination. Ir J Med Sci. 2022 Feb 24:1-2.

Il *team del Department of Dermatology dell'Università di Kyoto* diretto da **Tuneo Kogame** ha dimostrato che La pandemia di COVID-19 ha aumentato lo stress psicologico. Le persone possono avvertire ulteriore stress psicologico in circostanze a rischio per la diffusione dell'infezione da COVID-19. Tuttavia, non è noto se le circostanze a rischio per COVID-19, come l'infezione confermata nei conoscenti, siano associate al rischio di prurito. I risultati suggeriscono che il prurito potrebbe essere più diffuso che mai durante l'era del COVID-19. I dermatologi dovrebbero essere consapevoli di questi nuovi tipi di prurito psicogeno.

Kogame T et al At-risk circumstances for COVID-19 increase the risk of pruritus: cross-sectional and longitudinal analyses. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Mar;36(3):e174-e175.

In conclusione, i risultati suggeriscono che il prurito potrebbe essere un **sintomo sfumato ma diffuso** al tempo del COVID-19, pertanto la segnalazione e un inquadramento corretto della sintomatologia è un passo importante per una migliore comprensione che potrebbe influenzare le campagne vaccinali.

Il prurito è definito come *una sensazione cutanea avversiva che provoca il desiderio di grattarsi* Tuttavia, i graffi ripetitivi provocati dal trattamento stesso potrebbero causare gravi lesioni alla pelle, intensificando la sensazione di prurito e provocano ulteriori graffi. Un prurito persistente può causare stress mentale e ridurre la qualità della vita.

Stimolato dalla mail del collega al di là della comprensione dei meccanismi di base del prurito, mi sono chiesto se *l'esplorazione dei neurotrasmettitori* e dei neuroni specifici del prurito può aiutare a meglio definire le domande senza risposta ed in particolare a ipotizzare terapie più efficaci.

Negli ultimi decenni, sono stati compiuti notevoli progressi nell'identificazione di neurotrasmettitori e dei neuroni specifici del prurito identificati sia a livello del **ganglio della radice dorsale (DRG)** che nel **midollo spinale**
Chen ZF. A neuropeptide code for itch. Nat Rev Neurosci. 2021 Dec;22(12):758-776.

Ad oggi si ritiene che il **peptide di rilascio della gastrina (GRP)** sia un neurotrasmettitore cruciale per la trasmissione del prurito non istaminergico .

Uno studio del 2021 del team di **Quin-tao Meng del Center for the Study of Itch and Sensory Disorders della Washington University** ritiene che il prurito istaminergico sia trasmesso dal **neurotrasmettitore neuromedina B (NMB)** dai **neuroni DRG** agli interneuroni del corno dorsale che esprimono il **recettore NMB (NMBR)**
Meng QT et al NMB-encoded histaminergic itch via NPRC-NMBR crosstalk. Elife. 2021 Dec 17;10:e71689.

I ricercatori del **The Solomon H. Snyder Department of Neuroscience, Center for Sensory Biology della Johns Hopkins** ritengono che a livello spinale i neuroni che esprimono **GRPR** siano coinvolti selettivamente nell'elaborazione del prurito ma non del dolore .

Ciò sarebbe evidenziato dai risultati che indicano che l'ablazione del **GRPR spinale** interrompe significativamente il prurito istaminergico e non istaminergico, ma non il dolore, mentre l'attivazione selettiva dei neuroni spinali GRPR + induce direttamente il graffio correlato al prurito, ma non i comportamenti correlati al dolore

Q, Weng HJ et al , A subpopulation of nociceptors specifically linked to itch. Nat Neurosci. 2013 Feb;16(2):174-82.

Una valutazione globale di questi studi fornisce prove convincenti a sostegno **dell'esistenza di neuroni specifici del prurito** e di una "teoria della selettività del prurito", ipotizzando che gli stimoli che inducono il prurito attivano specificamente i neuroni selettivi del prurito per generare le sensazioni corrispondenti e che l'elaborazione del prurito e del dolore siano pertanto separate

Ad esempio, uno studio del team di **Behrang Sharif del Montreal Neurological Institute, Department of Neurology & Neurosurgery, McGill University, Montreal**, ha dimostrato che una sottopopolazione di neuroni sensoriali primari MrgprA3 + potrebbe trasmettere segnali di dolore e prurito attraverso diverse vie spinali GRPR o oppioidi
Sharif B et al . Differential Coding of Itch and Pain by a Subpopulation of Primary Afferent Neurons. Neuron. 2020 Jun 17;106(6):940-951.e4.

Inoltre, uno studio più recente del **Department of Neuroscience, University of Pennsylvania**, ha fornito prove a sostegno del fatto che il glutammato è essenziale affinché le afferenze primarie MrgprA3 + trasmettano il prurito. Il **glutammato** viene utilizzato anche da quasi tutte le afferenze somatosensoriali primarie nelle afferenze nocicettive
Cui L et al W. Glutamate in primary afferents is required for itch transmission. Neuron. 2022 Mar 2;110(5):809-823.e5.

Proseguendo in questo percorso mi sto rendendo conto che **I dibattiti sulla codifica differenziale tra dolore e prurito a livello di DRG e del midollo spinale sono in corso da decenni e che studi più dettagliati si siano sempre più concentrati sui meccanismi cerebrali alla base dell'elaborazione del prurito.**

Ad esempio, uno studio recente ha dimostrato che i neuroni GABAergici (che rilasciano acido γ-aminobutirrico) nell'area tegmentale ventrale (VTA) svolgono un ruolo importante nella codifica della componente avversiva del prurito, mentre i neuroni dopaminergici (DA) VTA modulano la ricompensa dal prurito sollievo.

L'attivazione selettiva dei neuroni sensibili al prurito nell'amigdala ha migliorato i comportamenti legati al prurito e all'ansia

Inoltre, è stato dimostrato che i neuroni GABAergici e glutamatergici grigi periacqueduttali (PAG) hanno mostrato effetti opposti sull'elaborazione del prurito

L'attivazione dei neuroni PAG GABAergici o l'inibizione dei neuroni glutamatergici ha soppresso il prurito, mentre l'inibizione dei neuroni PAG GABAergici o l'attivazione dei neuroni glutamatergici ha provocato un aumento significativo del prurito

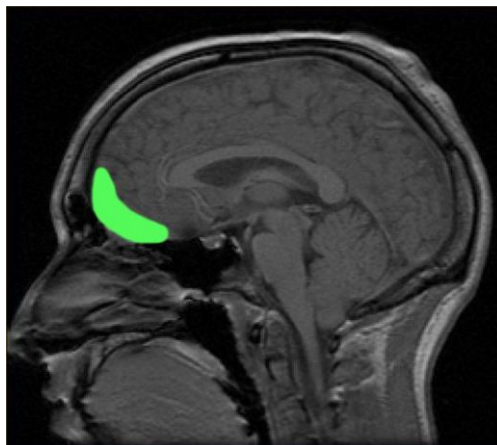
È stato dimostrato che i neuroni Tac-1 nel PAG laterale e ventrolaterale modulano in modo specifico la sensazione di prurito attraverso la via rostrale dipendente dal midollo ventromediale

Tuttavia, ad oggi, non c'è stata alcuna indagine specializzata, (almeno non sono riuscito a identificare) sui ruoli distinti della corteccia cerebrale tra l'elaborazione del prurito e del dolore.

Sia gli studi neuroimaging **del Department of Neurology della Universität München** che quelli del **Department of Systems Neuroscience, University Medical Center Hamburg-Eppendorf** confermano che la **corteccia orbitale ventrolaterale (VLO)**, parte del **circuito limbico-talamico-corticale**, viene attivata durante l'elaborazione del prurito

-Valet M et al Cerebral processing of histamine-induced itch using short-term alternating temperature modulation--an FMRI study. J Invest Dermatol. 2008 Feb;128(2):426-33.

-van de Sand MF et al Nocebo-induced modulation of cerebral itch processing - An fMRI study. Neuroimage. 2018 Feb 1;166:209-218.



Tuttavia, l'importanza funzionale del **VLO** nella modulazione del prurito è in gran parte sconosciuta e la questione se esista una popolazione separata di neuroni che modula selettivamente l'elaborazione del prurito nel **VLO** rimane inesplorata.

**LIBC Sylvius Mini Symposium:
Psychobiological factors in itch**

 **Dr. Henning Holle**
A multisensory approach to itch

&

 **Drs. Missanga van de Sand**
Itching for nocebo mechanisms

Date & Time: March 1, 2018 from 16:00 till 17:00
Location: Room 1A01, Pieter de la Court Building, Wassenaarseweg 52, 2333 AK, Leiden.

I dati recenti (luglio) del **Experimental Center of Basic Medicine di Chongqing (China)** inducono a confermare che il **VLO** è essenziale per la modulazione del prurito ed è stato identificato un sottogruppo ben definito di neuroni nel **VLO** che è specificamente coinvolto nella modulazione del prurito ma non del dolore.

Questo studio, conferma che **VLO** è essenziale per la modulazione del prurito e abbiamo identificato un sottogruppo ben definito di neuroni nel **VLO** che è specificamente coinvolto nella modulazione del prurito ma non del dolore

Utilizzando manipolazioni farmacogenetiche e optogenetiche, è stato dimostrato che i neuroni specifici del prurito **VLO** modulano solo il prurito ma non il dolore.

Prurito e dolore sono due forme di sensazione strettamente correlate ma funzionalmente distinte che evocano comportamenti diversi

Jiang S et al. Itch-specific neurons in the ventrolateral orbital cortex selectively modulate the itch processing. Sci Adv. 2022 Jul 29;8(30):eabn4408.

In conclusione: l'ipotesi che esista una specifica popolazione di neuroni nel **VLO** che modula selettivamente l'elaborazione del prurito ma non l'elaborazione del dolore è presumibilmente corretta .

Considerazioni personali

Michel de Montaigne riteneva che *Il grattarsi è fra i doni di natura uno dei più dolci e più accessibili* e **Elias Canetti** *È per questo che la pelle prude: è segno che vuole essere tenuta in considerazione e presa sul serio.*

Stamattina all'inizio di questo report ero partito dalla domanda se il prurito persistente fosse una prerogativa del Long-covid. Lo stress collegato al prurito mi ha portato a esplorare inevitabilmente il complesso *territorio della neurotransmissione* e a scoprire che esistono a livello del sistema nervoso centrale neuroni che regolano il prurito differenti da quelli che intervengono nel dolore, o più banalmente ho capito perché una puntura di zanzara prude meno, se sei riuscito a schiacciare la zanzara.

Potenza della serendipità, la fortuna di fare scoperte inattese per puro caso; il trovare una cosa non cercata e imprevedibile mentre se ne stava cercando un'altra

La serendipità è cercare un ago in un pagliaio e trovarci la figlia del contadino. Julius Comroe Jr

Un anno fa... Baedeker/Replay del 23 agosto

Le infezioni croniche generano varianti pericolose?

Le varianti di SARS-CoV-2 stanno avendo ed avranno un impatto importante in tutto il mondo, aumentando la diffusione di COVID-19 e la mortalità connessa. Ognuno di questi neo-virus va incontro a cambiamenti cruciali che si determinano mentre si replica nelle cellule di individui infetti. La natura di queste infezioni (acuta o cronica) e la velocità di replicazione possono modificare le probabilità che si generino mutanti nuovi e sempre più aggressivi. Una volta penetrato nelle cellule della mucosa orofaringea, SARS-2 inizia a moltiplicarsi a un ritmo vertiginoso, producendo miliardi di particelle virali in pochi giorni. Poiché durante ogni ciclo di replica si verificano inevitabili piccoli errori di copia, si genera contemporaneamente anche una varietà di virus con genomi leggermente diversi nelle loro sequenze.

I 30.000 nucleotidi del genoma di SARS-2 hanno solo tre modi per cambiare una qualsiasi posizione nella sequenza, la stragrande maggioranza di questi cambiamenti non offre alcun beneficio specifico al virus e anche quelli che lo fanno, hanno solo una piccola possibilità di essere trasmessi. Un articolo pubblicato nel

2020 stimava che circa 1000 particelle virali vengono trasmesse quando una persona ne infetta un'altra, ma una attenta rianalisi di Katia Kölle della Emory University (preprint a febbraio), ha concluso che il 99% di tutte le trasmissioni riuscite proviene da tre o meno particelle virali; questi dati sono in sintonia con quelli pubblicati su Science ad aprile da Katrina Lythgoe dell'Università di Oxford che stima da tra a otto. il numero di particelle virali trasmesse attraverso l'infezione.

Ciò significa che, a meno che una mutazione non si manifesti precocemente e dia al virus un vantaggio così grande da diventare rapidamente dominante nell'ospite, la probabilità di trasmissione della variante è molto bassa. Tuttavia il virus potrebbe utilizzare "una scorciatoia". Nella maggior parte delle persone, il sistema immunitario frena l'insorgenza di una infezione in pochi giorni, ma alcuni possono sviluppare un'infezione cronica che può durare mesi. Questa condizione dà tempo alle mutazioni di accumularsi e diventare dominanti, aumentando le loro possibilità di trasmissione avendo a disposizione il tempo necessario per adattarsi all'ambiente.

Le infezioni croniche possono così spiegare, ad esempio, perché la variante Alpha, osservata per la prima volta nel Regno Unito alla fine del 2020, sia apparsa all'improvviso insieme ad una "sfilza di mutazioni" tutte in una volta. In teoria, Alpha avrebbe potuto presentare quei cambiamenti uno per uno prima di arrivare a diffondersi, afferma Andrew Rambaut dell'Università di Edimburgo, ma il fatto che la maggior parte del suo genoma assomigli ad altri virus britannici dell'epoca fa ipotizzare che un virus locale sia stato sottoposto a evoluzione estesa all'interno di un singolo paziente. Una ulteriore conferma è nel riscontro dato da alcuni trattamenti per il COVID-19 che possono accelerare l'evoluzione dell'infezione nei pazienti cronici.

A luglio, in Germania, i ricercatori hanno pubblicato dati su sei pazienti immunocompromessi trattati con un anticorpo monoclonale che mirava SARS-CoV-2. In cinque di essi, il virus ha acquisito E484K, una mutazione nota per aiutarlo a eludere il sistema immunitario, ed a conferma il virus si è riespresso in tutti e cinque i pazienti. Tuttavia, l'ipotesi che i pazienti cronici possano rappresentare una fonte inconsapevole di nuove varianti è in gran parte circostanziale. E' tuttavia interessante rimarcare come le persone che non sviluppano infezioni croniche, ma che impiegano più tempo della media per eliminare SARS-CoV-2 potrebbero anche generare e diffondere mutanti.

In conclusione gli asintomatici con infezioni croniche potrebbero essere dei potenziali creatori e diffusori di varianti sempre nuove....

(Per continuare vai all'originale)