



# Management orphan symptoms in palliative care

Bologna 29 Marzo 2017

Daniela Martinelli (Struttura Complessa Cure Palliative ASST Mantova C. Poma)

Chiara D'Antonio (Responsabile Hospice My Life, Nepi, VT)



# Singhiozzo

## Definizione

Un involontario, sincrono, clonico spasmo dei muscoli intercostali e del diaframma che causa un'improvvisa inspirazione con un breve blocco della espirazione seguita da una brusca adduzione delle corde vocali (chiusura della glottide) che produce il caratteristico suono (Hic!!).

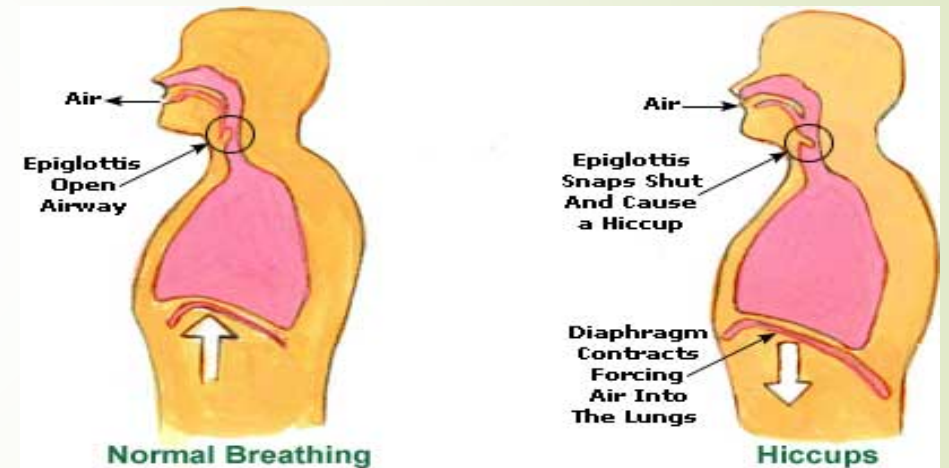
Lupton 1627; Marinella 2009; Schuchmann 2007

La sua frequenza varia da 2 a 60 atti/min.

Walker 1998; Krakauer 2005; Moretti 2004; Marinella 2009

Gli episodi di singhiozzo coinvolgono la contrazione unilaterale dell'emidiaframma sinistro approssimativamente nell'80% dei casi.

Marinella 2009; Tegeler 2008





# Singhiozzo Epidemiologia

- Prevalenza imprecisata
- I maschi possono essere colpiti fino a 5 volte più delle femmine

Tegeler 2008; Davis 1970

- È presente nell'1-27% dei pazienti con cancro avanzato

Takiguchi 2002; Potter 2003; Donnelly 1995; Porzio 2010; Ripamonti 2002

# Singhiozzo

## Impatto sulla vita di relazione e sulla qualità di vita

Minimo impatto sulla respirazione

- Alimentazione/Idratazione
- Dolore
- Sonno
- Eloquio
- Rapporti sociali
- Umore



Launois 1993; Walker 1998; Phillips 2005; Friedgood 1955



# Singhiozzo

## Arco riflesso

- ▶ Via afferente: catena simpatica toracica (T6-T12) e vie sensitive del nervo frenico e del nervo vago

Strauss, 2003; Smith and Busracamwongs, 2003; Launois 1993; Walker 1998; Marinella 2009; Davis 1970

- ▶ Centro del singhiozzo: bulbo e/o midollo spinale a livello di C3-5

Launois 1993; Walker 1998; Davis 1970; Amirjamshidi 2007

- ▶ Via efferente: nervo frenico

Marinella 2009

**Bailey 1953**



# Singhiozzo

## Cause

### 1) Nervo vago

- Distensione gastrica
- Reflusso gastroesofageo

Turkyilmaz 2008

### 2) Nervo frenico

- Tumori che coinvolgono il diaframma
- Tumori mediastinici
- Cause riguardanti il SNC inclusi tumori intracranici, specialmente lesioni del tronco encefalico e infiltrazione meningeale da cancro



# Singhiozzo

## Cause

### 3) Cause sistemiche

- Insufficienza renale

- Farmaci:

- **Steroidi (desametasone, metilprednisolone)**

Porzio 2010

- **Benzodiazepine (midazolam, lormetazepam, lorazepam)**

- Barbiturici (methohexital)

- Progestinici

- Antibiotici (azitromicina)

- Fenotiazine (perfenazina)

- Chemioterapici

- **Oppioidi**

- Disordini metabolici



# Singhiozzo Diagnosi

- Anamnesi
- Esame obiettivo
- Elettroliti
- Elettrocardiogramma
- EGDS
- Puntura lombare
- Broncoscopia

Marinella 2009; Launois 1993; Liaw 2005



# Singhiozzo

## Trattamento non farmacologico

Comuni rimedi

- Manovre respiratorie
- Stimolazione nasale e faringea
- Stimolazione vagale
- Interruzione del nervo frenico
- Svuotamento gastrico
- Trattamento psicologico



# Singhiozzo

## Trattamento non farmacologico: comuni rimedi

### Manovre respiratorie

- Nebulizzare 2 mL di fisiologica per 5 minuti ogni 2 ore
- Aumentare la CO<sub>2</sub> rirespirando in un sacchetto
- Trattenere il respiro associato a: estensione del capo, bere acqua
- Manovra di Valsalva
- Compressione del diaframma flettendo le cosce sull'addome

### Altri rimedi

- Inserire il pollice per 20" nei due padiglioni auricolari (bevendo un bicchiere di acqua con una cannuccia)

### Trattamenti psicologici

- Ipnosi
- Terapia comportamentale
- Tecniche di rilassamento

### Svuotamento gastrico

- SNG
- Infuso di menta

### Stimolazione nasale e faringea

- Inserire un cateterino nasale che arrivi alla 2<sup>\*</sup> vertebra cervicale e muoverlo avanti e indietro
- Massaggiare il palato molle anteriore sulla linea mediana con un cotton fioc
- Inalazione di sostanze irritanti (ammoniaca, sali)
- Gargarismi
- Bere acqua, aceto; masticare ghiaccio, pepe; succhiare zucchero e limone, zolletta di zucchero in aceto, limone

### Stimolazione vagale

- Compressione bioculare
- Massaggio glomo carotideo

### Stimolazione del nervo frenico/dermatomero C5

- Infiltrazione con anestetico locale
- Compressione del nervo al collo/Percuotere o strofinare l'area della nuca
- Raffreddamento del nervo al collo con ghiaccio/Far cadere una chiave fredda sul collo/Spray refrigerante

# Singhiozzo cronico e/o intrattabile

## Trattamento farmacologico

- Prima linea: **Metoclopramide** 10-20 mg x 3-4/die po; 10-40 mg IC sc/ev; 10 mg/4 ore ev o sc + inibitore di pompa protonica → **ridurre la distensione gastrica.**

Watson 2005;Cersosimo1998; Martinez 2007

- Seconda linea: **Clorpromazina** (25 mg po x 2/die) o Aloperidolo (3-5 mg po/sc x 2/die) → **soppressione del riflesso centrale.**

Friedgood1955; Martinez 2007

- Terza linea: **Baclofen** (5 mg x 2/die, aumentando la dose di 5 mg ogni 3 giorni fino a un massimo di 80 mg/die) → **rilassare i muscoli lisci.**

Smith and Busracamwongs, 2003; Gueland 1995; Launois1993; Quigley1997; Mukhopadhyay 1986; Baumann 2014; Tay 2010; Turkylmaz 2008; Katsinelos 2000; Walker1998; Marino1998; Hernández 2004

Nei pazienti terminali valutare l'eventualità di una sedazione (midazolam).

# Prurito

## Definizione

Sensazione spiacevole che provoca il desiderio di grattarsi.

**Haffenreffer 1660**; Misery 2010; Proske and Hartschuh 2010; Ständer 2007

Nella medicina moderna è generalmente usato per riferirsi ad una condizione patologica in cui la sensazione di prurito è intensa e spesso generalizzata e innesca un grattamento ripetuto nel tentativo di alleviare il discomfort.

Non è una malattia ma un sintomo comune e ancora poco compreso.

Bernhard 2005; Summey 2009; Zylicz 2004

È un sintomo prevalente in molte malattie primitive della pelle.

Per lungo tempo è stato considerato una variante del dolore.

Ikoma 2006; Schmelz 1997





# Prurito

## Conseguenze

- Escoriazione +/- infezione secondaria
- Perdita di sonno, inaccettabilità sociale ed interferenza con le ADL
- Sintomi depressivi (> 1/3 pazienti)

(Yosipovitch 2000; Dawn 2009; Patel 2007; Dalgard 2012; Yamamoto 2009)

- Altera la qualità della vita in modo simile al dolore cronico

(Siemens 2016)





# Prurito Epidemiologia

- ▶ Si definisce cronico un prurito che persiste per più di 6 settimane.  
(Ständer 2007)
- ▶ Generalizzato/Localizzato.
- ▶ L'incidenza aumenta con l'età.  
(Ständer 2010; Weisshaar 2009)
- ▶ Più comune nelle donne vs uomini.  
(Weisshaar 2009)



# Prurito

## Prevalenza

► **Tumori maligni (5-24%):** (Weisshaar 2009)

Reazione cutanea locale al tumore:

- Tumore cutaneo non-melanoma

❑ Carcinoma squamocellulare: 43% (Mills 2012)

❑ Carcinoma basocellulare: 33% (Mills 2012)

- Linfoma cutaneo a cellule T (CTCL): 66%

Reazione sistemica al tumore (prurito paraneoplastico):

- Ematologici

❑ Policitemia vera: 48-70% → prurito acquagenico (Krajnik 2001; Siegel 2013)

❑ Linfoma di Hodgkin: 25-30% (Gobbi 1983; Krajnik 2001; Mandal 2007)

❑ Linfoma non-Hodgkin: 3-15% (Lober 1988)

Il prurito può essere il primo segno di un tumore maligno sottostante. (Rowe 2016)

La severità del prurito correla con lo stadio di malattia (Rowe 2016; Vij 2012, Gobbi 1983) → marker di progressione di malattia.



# Prurito

## Prevalenza

### ► Malattie internistiche non maligne:

- Insufficienza renale end-stage (dialisi): 55-80% (Manenti 2009; Narita 2006)
- Malattie epatiche: fino al 100% nella cirrosi biliare primitiva (Bergasa 2008)
- HIV end-stage: > 20% (Smith 1997; Uthayakumar 1997)

### ► Cure palliative:

- In generale: 5-6% (Thorns 2000)
- Effetto avverso della somministrazione sistemica di oppioidi: 1% (Krajnik 2001)

## Tabella I. Classificazione patogenetica del prurito (Twycross R e Yosipovitch G).

Prurito cettivo	Sostenuto da evidenti processi infiammatori della cute, es orticaria
Neurogenico	Generato dal sistema nervoso centrale in risposta a sostanze circolanti, come potrebbe essere in corso di colestasi
Neuropatico	Lesioni di strutture nervose periferiche o centrali
Psicogeno	Assenza di cause o lesioni evidenziabili



# Prurito

## Meccanismi fisiopatogenetici

Il prurito origina dalla stimolazione delle fibre C amieliniche nell'epidermide e nelle giunzioni dermo-epidermiche. (Krajnik 2001; Steinhoff 2006; Yosipovitch 2013)

**Alcune di queste fibre sono sensibili all'istamina, ma la maggior parte no.**  
(Yosipovitch 2013)

Le fibre C formano sinapsi nel corno dorsale e il segnale ascende nel tratto spinotalamico controlaterale, con proiezioni al talamo. (Mela 2003; Yosipovitch 2013) Dal talamo il prurito è trasmesso a diverse regioni del cervello. Queste aree si sovrappongono a quelle attivate dal dolore. (Davidson 2010; Papoiu 2012)

La sensazione di prurito potrebbe dipendere da speciali patterns temporali di eccitazione neuronale e dalla localizzazione dei recettori. (Seiz 1999)

La percezione del prurito scatena la risposta motoria del grattamento che stimola le fibre sensoriali A-delta mieliniche e blocca temporaneamente la sensazione.

# Mediatori pruritogeni

## ➤ Amine:

- Istamina
- Serotonina

## ➤ Oppioidi (Metze 1999):

- Morfina
- Beta-encefalina
- Met-encefalina
- Leu-encefalina

## ➤ Eicosanoidi

## ➤ Citochine


## ➤ Proteasi:

- Triptasi

## ➤ Fattori di crescita

## ➤ Neuropeptidi:

- Sostanza P (SP)
- Peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP)
- Bradichinina
- Somatostatina
- Polipeptide intestinale vasoattivo (VIP)
- Colecistochinina



# Il prurito a volte è multifattoriale

## ► Prurito paraneoplastico

- Rilascio di istamina da parte dei basofili
- Aumentato rilascio di serotonine
- Reazione immunitaria

## ► Colestasi

- Incremento degli oppioidi endogeni
- Aumentato rilascio di serotonina

## ► Insufficienza renale

- Citochine
- Anomala proliferazione dei mastociti nella pelle dopo emodialisi
- Aumentata vitamina A cutanea
- Alterato equilibrio tra recettori degli oppioidi  $\mu$  e  $\kappa$
- Aumentato rilascio di sostanza P
- Aumento degli ioni bivalenti cutanei ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{2-}$ )





# Prurito Gestione

- **Anamnesi**

- **Esame fisico**

La presenza di un rash non indica necessariamente una malattia primitiva della cute; lichenificazione, prurigo nodulare, chiazze di dermatite ed escoriazioni possono essere il risultato dello sfregamento e del grattamento

- **Consulenza dermatologica**



# Prurito

## Accertamenti diagnostici

- Emocromo con formula
- Funzionalità renale
- Funzionalità epatica
- Funzione tiroidea
- VES, PCR
- HIV
- Rx torace
- Biopsia cutanea

I pazienti con prurito di origine indeterminata dovrebbero essere rivalutati periodicamente



# Prurito

## Gestione generale

### Cute intatta

- ▶ Evitare lavaggi frequenti
- ▶ Usare sostituti del sapone più blandi
- ▶ Evitare bagni caldi
- ▶ Applicare emollienti alla pelle dopo il bagno
- ▶ Evitare alcol e cibi speziati
- ▶ Preferire indumenti di cotone, evitare lana e sintetici



# Prurito

## Pelle macerata

- Asciugare la pelle e proteggerla dall'umidità eccessiva
- Usare un phon con emissione di aria fresca
- Applicare alcol denaturato per aiutare l'evaporazione
- Applicare una medicazione umida x 3/die e lasciarla asciugare completamente
- Soluzione antifungina se infezione
- Se cute molto infiammata soluzione all'1% di idrocortisone per 2-3 gg
- Evitare polveri adsorbenti come talco e ossido di zinco

# Prurito Topici

- ▶ **Emollienti** → eczema atopico, xerosi cutanea, barriera cutanea danneggiata
- ▶ **Glucocorticoidi** → dermatite atopica, psoriasi, infiammazioni cutanee
- ▶ **Agenti anestetici**
  - Capsaicina 0,025%-0,1% → prurito neuropatico, IRC
  - Pramoxina 1%-2,5% (Elmariah 2011; Hedayati 2005) → eczema facciale, prurito genitale, IRC, prurito neuropatico
  - Mistura di lidocaina e prilocaina 2,5%-5% → prurito neuropatico, prurito post-ustione
- ▶ **Mentolo** 1%-5% → prurito che risponde bene all'applicazione di un cubetto di ghiaccio o di una doccia fredda
- ▶ **Inibitori della calcineurina** → dermatiti atopiche, dermatiti da contatto, prurito facciale o anogenitale
  - Pimecrolimus crema 1%
  - Tacrolimus unguento 0,03%-0,1% (Suthanthiran 1994; Webster 2005)

**Glucocorticoidi:** non hanno effetti diretti antipruriginosi ma riducono il prurito attraverso l'effetto antiinfiammatorio. (Weisshaar 2012; Young 2009; Patel 2007)

**Capsaicina:** agisce localmente desensibilizzando le fibre nervose periferiche. (Papoiu 2010) È un alcaloide naturale della famiglia della belladonna.

**Mentolo:** attiva fibre afferenti A-delta per il freddo. La sensazione di freddo riduce il prurito. (Patel 2007)



# Prurito

## Terapia sistemica

### Istamina → Antiistaminici

L'istamina preformata è presente in grande quantità nei granuli dei mastociti.

Dopo l'attivazione cellulare può essere immediatamente rilasciata nell'area circostante dove può indurre prurito attraverso i recettori H1 delle fibre nervose. In aggiunta l'istamina probabilmente stimola la formazione di altri mediatori.

**L'istamina è un fattore causale solo nel prurito di origine cutanea o mucosale.**

Nella pratica clinica gli antiistaminici sono spesso usati come prima linea.

I benefici osservati potrebbero essere dovuti alle proprietà sedative → aiutano il paziente a dormire.

(Weisshaar 2012; Young 2009; Patel 2007; Hoare 2000; Ständer 2006; Suys 2012; Drake 1994; O'Donoghue 2005)





# Prurito

## Serotonina

→ Antagonisti

→ Serotoninergici

- La 5-I-drossitriptamina (5-HT; serotonina) è un importante neurotrasmettitore implicato nella patogenesi del prurito. (O' Donohue 2005)
- **Ondansetron** → prurito generalizzato da malattia epatica colestatica e insufficienza renale cronica (non in tutti gli studi), prurito indotto da oppioidi

È un antagonista del sottotipo di recettori 5-HT<sub>3</sub> della serotonina.

- **Paroxetina** (: 10-40 mg x 1/die po → prurito generalizzato, prurito paraneoplastico, prurito psicogeno

(Balaskas 1998; Larijani 1996; Raap 2012; Schworer 1995; Tandon 2007; Tennyson 2001; Wilde 1996; Ye 2001; Zylicz 1998)

È un inibitore selettivo del reuptake della serotonina (SSRI)(effetto serotoninico/5HT agonistico).

# Prurito

## Oppioidi

→ Antagonisti dei recettori degli oppioidi

→ Agonisti (parziali)

Gli oppioidi mediano sia effetti eccitatori che modulatori sul prurito a diversi livelli:

- A livello spinale hanno un effetto inibitorio presinaptico.
- In alcune regioni del SNC innescano direttamente il prurito. Questo fenomeno può essere spiegato dall'attivazione dei recettori spinali degli oppioidi, soprattutto i recettori  $\mu$ -oppioidi sui neuroni che trasmettono il dolore, che spesso inducono analgesia in combinazione col prurito perché bloccano lo stimolo doloroso che sopprime l'attività dei neuroni centrali coinvolti nel prurito.
- A livello cutaneo stimolano la degranolazione dei mastociti e il rilascio di istamina.

➤ **Antagonisti  $\mu$ -oppioidi** (es. naltrexone 12,5-50 mg po x 1/die) → **prurito intrattabile, malattia cronica renale, colestasi**

L'attivazione dei recettori  $\mu$  stimola la percezione del prurito.

➤ **K agonisti e  $\mu$ -antagonisti** (es. butorfanolo 1-4 mg per via inalatoria la sera) → **prurito intrattabile**

L'attivazione dei recettori kappa sopprime la percezione del prurito.

# Prurito

## Anticonvulsivanti

Ostacolano la trasmissione nervosa afferente delle sensazioni nocicettive e in tal modo sopprimono anche il prurito (Ständer 2008)

- Gabapentin: 100-1200 mg x 3/die po → **prurito neuropatico** (Davidson 2010; Ehrchen 2008), **IRC**
- Pregabalin: 25-200 mg x 2/die po

# Prurito Antidepressivi

- Paroxetina

- Mirtazapina: 7,5-15 mg x 1/die po → **prurito generalizzato, prurito notturno**

È un antidepressivo tetraciclico. Ha anche effetto anti H1

- Amitriptilina: 25-150 mg x 1/die (o in 3 dosi) → **prurito neuropatico**

È un antidepressivo triciclico. Gli antidepressivi influenzano direttamente la percezione centrale del prurito con meccanismi ad oggi non chiari.



# Prurito

## Aprepitant

Aprepitant è un farmaco approvato dall'FDA per nausea e vomito indotti da chemioterapia.

È antagonista dei recettori per la sostanza P (neurochinina-1).

Recentemente è stata segnalata l'efficacia (in studi piccoli) nel trattamento del **prurito cronico** e del **prurito associato ai tumori**.

L'aumentata espressione del recettore bersaglio di aprepitant è documentata nei cheratinociti della cute in corso di malattie pruriginose.

Song 2017; Santini 2012; Duval 2009



L'attenzione è la forma più rara  
e più pura della generosità.

Simone Weil



**GRAZIE  
PER  
L'ATTENZIONE**