

TIẾP CẬN TRIỆU CHỨNG NGỨA

Nguyễn Thị Bích Duyên
Võ Thành Liêm

1. MỤC TIÊU BÀI GIẢNG

- Liệt kê được 4 thể lâm sàng của ngứa.
- Liệt kê một số chẩn đoán thường gặp của thể ngứa do bệnh lý nội khoa không kèm tổn thương da
- Trình bày vai trò của kháng histamin trong điều trị ngứa thể nào.

2. TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG VÍ DỤ

2.1. Tình huống 1

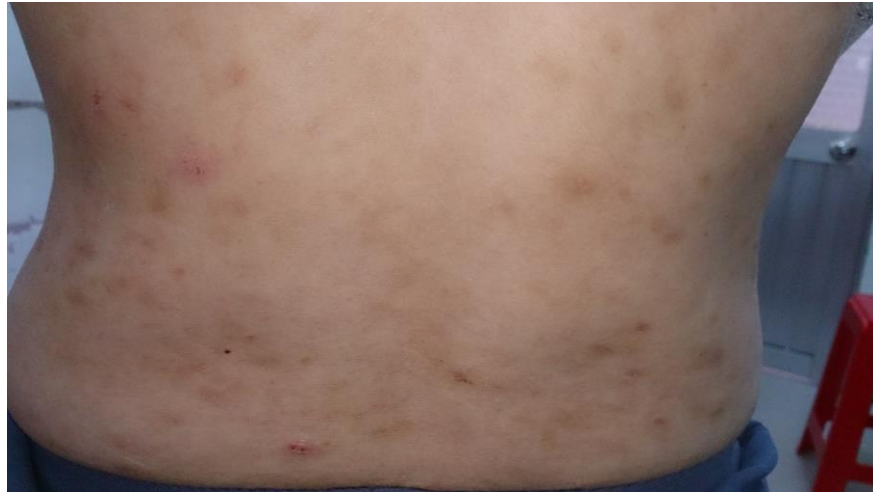
2.1.1. Thông tin

Bệnh nhân nữ 54 tuổi đến khám vì lý do có ngứa toàn thân kéo dài từ nhiều năm nay. Bệnh ngứa này đã xuất hiện từ nhiều năm, liên tục trong năm và nặng lên theo từng giai đoạn. Ngứa phân bố khắp người, cả ở những vùng da kín, vùng lưng, ngực, bụng, hông, tay và chân. Thường ngứa nặng lên về chiều nhưng bệnh nhân không liên đới được đến bất kỳ loại thức ăn, thức uống hoặc xà phòng tắm. Bệnh nhân cho biết thêm rằng triệu chứng ngứa gây khó chịu, xuất hiện nhiều về đêm nên đã cản trở gây khó ngủ. Ngoài ra, do gãi nhiều nên da thường bị trầy- xước nhiễm trùng và xuất huyết. Bệnh nhân đã từng đi khám và điều trị tại nhiều nơi nhưng chưa giảm. Hiện bệnh nhân không dùng bất kỳ thuốc nào khác.

Bệnh nhân độc thân, sống chung với mẹ và gia đình của chị gái. Trong gia đình không ai có than phiền về ngứa tương tự. Nghề nghiệp chính của bệnh nhân là bán tạp hóa tại nhà. Bệnh nhân không đi xa, cũng không có bệnh lý gì lạ trong thời gian gần đây.

Khám bệnh ghi nhận thể trạng trung bình- kém, sinh hiệu bình thường. Bệnh nhân giao tiếp tốt, cung cấp thông tin chi tiết. Khám tim phổi không ghi nhận gì bất thường.

Khám da ghi nhận có nhiều vết thâm da, mề đay da, vết xước da có viêm nhẹ phân bố mu bàn tay, cẳng tay, bụng, lưng, đùi đối xứng 2 bên (xem thêm hình bên dưới). Không ghi nhận được sang thương nguyên phát tại da có thể giải thích dấu hiệu ngứa. Các bộ phận khác chưa ghi nhận bất thường



2.1.2. Câu hỏi gợi ý tình huống:

- Thể ngứa lâm sàng nào được nghĩ đến nhiều nhất?
- Thuốc kháng histamin có hiệu quả trong trường hợp này không?

2.1.3. Tóm tắt - phân tích tình huống

Bệnh nhân nữ, 54 tuổi, đến khám vì ngứa kéo dài từ nhiều năm, phân bố toàn thân, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống gây khó ngủ. Không ghi nhận tiền căn bệnh lý đặc biệt, thói quen và môi trường sống không đặc hiệu, tình trạng độc thân, sống chung với với mẹ và gia đình chị gái. Khám ghi nhận sang thương da thứ phát phân bố đối xứng, cả vùng da kín và hở, nhiều vết gầy gây trầy xước da. Các cơ quan khác không ghi nhận bất thường.

Bệnh nhân được chỉ định dùng Amitriptyline 1v uống mỗi tối, thuốc nước betadine dùng để thoa da vùng trầy da. Kết quả điều trị sau 2 tháng, triệu chứng ngứa có bớt nhiều nhưng không hết. Khi thử ngưng thuốc, triệu chứng ngứa tái lập nhanh.

Đây là tình huống thể lâm sàng ngứa nhóm 4 với nhiều yếu tố lâm sàng gợi ý. Theo như những nội dung sẽ giới thiệu ở phần dưới, thể bệnh này là chẩn đoán loại trừ. Tuy không thể khẳng định bằng bằng chứng lâm sàng – cận lâm sàng, vốn thường nghèo nàn, không rõ ràng, việc điều trị thử đã phát huy tác dụng, góp phần nghĩ đến thể lâm sàng này. Việc sử dụng thuốc kháng Histamine ít hiệu quả ở với thể lâm sàng ngứa nhóm 4 vì đặc điểm bệnh không thông qua cơ chế phóng thích Histamine.

3. NỘI DUNG BÀI GIẢNG

3.1. Tổng quan

Ngứa là than phiền khó chịu liên quan đến rối loạn cảm giác tại da. Thông thường, nói đến ngứa, chúng ta thường liên tưởng đến bệnh lý da liễu. Trong thực tế, có nhiều bệnh lý khác nhau về nội khoa – ngoại khoa và cả bệnh lý tâm thần cũng có thể biểu hiện ra bên ngoài bằng triệu chứng ngứa. Trong số các bệnh nhân đến khám bác sĩ da liễu vì triệu chứng ngứa mà không tìm thấy nguyên nhân do bệnh lý da, có 14-24% trường hợp ghi nhận do bệnh lý hệ thống (AAFP). Chính vì lý do đó, việc tiếp cận một cách có hệ thống đối với

than phiền ngứa sẽ cho phép chúng ta chẩn đoán và điều trị tốt hơn, tránh bỏ sót bệnh.

3.2. tổng quan và phân loại?

Ngứa và đau là 2 vấn đề chính liên quan đến thụ thể cảm giác tại da, là biểu hiện của tình trạng bệnh lý tại da và bệnh lý toàn thân. Việc nắm bắt được cơ chế bệnh sinh của ngứa và đau giúp nhiều trong tiếp cận chẩn đoán và điều trị bệnh nhân.

Mặc dù cả ngứa và đau có nhiều điểm tương đồng về cơ chế bệnh sinh, cùng được dẫn truyền bằng một dây thần kinh cảm giác, 2 triệu chứng này lại gây phản ứng khác nhau: ngứa kích thích phản ứng gãi da gây tổn thương tại da để quên cảm giác ngứa; trong khi đó, đau lại gây phản xạ rút lui ra khỏi vùng có yếu tố kích thích (ví dụ như tay bị kim đâm, bị phỏng lửa) ¹. Điều này cho thấy có sự tham gia của thần kinh trung ương để diễn giải tín hiệu thần kinh cảm giác truyền từ ngoại biên. Do vậy, việc đánh giá triệu chứng ngứa – đau cần phải tính đến yếu tố chủ quan của từng bệnh nhân, và phân tích trong mối tương quan với các triệu chứng khác

Về mặt cơ chế bệnh sinh giải thích triệu chứng ngứa, theo tác giả Twycross, có thể được phân làm 4 nhóm cơ chế khác nhau²:

- Ngứa do thụ thể ngứa (pruritoceptive itch). Nguyên nhân của ngứa nằm tại da, do tình trạng viêm, khô da hoặc bất kỳ tổn thương da và kích thích tại thụ thể cảm giác da gây ra triệu chứng ngứa – dị cảm tại da. Các kích thích cảm giác này được truyền theo bó thần kinh C. Ngứa do chàm da, gẻ, mề đay nằm trong nhóm này.
- Ngứa do cơ chế thần kinh (neurogenic itch). Nguyên nhân ngứa do kích thích các thụ thể thần kinh trung ương, không có tổn thương cấu trúc thần kinh liên quan. Cụ thể điển hình của loại này là ngứa do nguyên nhân viêm gan tắc mật, các peptide hướng thần kinh tác động vào thụ thể μ -opioid.
- Ngứa do bệnh lý thần kinh (neuropathic itch). Ngứa có nguyên nhân là tổn thương, bệnh lý trên hệ thống thần kinh, dây thần kinh. Điển hình của nhóm này là ngứa do viêm dây thần kinh sau bệnh giời leo (Herpes Zoster) hoặc ngứa liên quan đến bệnh xơ cứng da, bệnh bướu thần kinh trung ương.
- Ngứa do cơ chế tâm lý (psychogenic itch): đây là tình trạng ảo giác về xúc giác, thể hiện rối loạn ở cơ chế diễn giải tín hiệu cảm giác truyền từ ngoại biên về thần kinh trung ương hơn là một bệnh lý thực thể.

Việc phân loại theo 4 nhóm cơ chế bệnh sinh có liên đới ít nhiều đến các thể lâm sàng về ngứa mà chúng ta sẽ bàn trong phần kế tiếp. Điểm lưu ý là trong thực tế, trên bệnh cảnh cụ thể, có thể có nhiều cơ chế cùng xuất hiện tham gia gây ra triệu chứng ngứa. Ví dụ như trường hợp bệnh nhân có bệnh lý loét thiếu dưỡng do thuyên tắc tĩnh mạch chi dưới, triệu chứng dị cảm – ngứa vùng chân có thể nằm trong bệnh cảnh viêm đa dây thần kinh ngoại biên do thiếu dưỡng (neuropathic itch) và do tình trạng viêm da (pruritoceptive itch).

3.3. Tiếp cận lâm sàng

Cách chia nhóm theo cơ chế bệnh sinh giúp hiểu rõ cơ chế bệnh, giúp ích cho việc điều trị. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, một tác nhân gây

bệnh có thể gây ngứa bằng một hoặc nhiều cơ chế song hành. Hơn nữa trong khám bệnh lâm sàng, các thông tin để đánh giá một cơ chế đôi khi không rõ ràng, gây khó khăn trong chẩn đoán nhất là trong bối cảnh ngoại trú – nguồn lực hạn chế. Do vậy, đối với thực hành, chúng ta có thể tiếp cận trường hợp ngứa theo 4 trường hợp sau:

- Ngứa kèm sang thương da
- Ngứa thứ phát do bệnh lý nội khoa, không sang thương da
- Ngứa do thần kinh – mạch máu
- Ngứa do tâm thần: chẩn đoán loại trừ

3.3.1. Ngứa kèm sang thương da

Đặc điểm của thể lâm sàng này là triệu chứng ngứa nằm trong bệnh cảnh có liên quan đến tình trạng phóng thích chất histamin từ dưỡng bào (mastocell) và các chất của phản ứng viêm. Các chất này sẽ kích thích lên thụ thể thần kinh cảm giác tại da giải thích tất cả các mức độ dị cảm của da: tê, nhột, dị cảm kiến bò, ngứa, rát, đau. Về mặt cơ chế bệnh sinh, có thể xem thể lâm sàng này tương ứng với nhóm cơ chế thụ thể (pruritoceptive itch) mà chủ yếu là do chất histamin. Chính vì điểm đặc thù này, đây là nhóm ngứa duy nhất có đáp ứng rất tốt đối với các thuốc kháng histamin, thuốc kháng viêm tại chỗ.

Do nằm trong bệnh cảnh viêm tại da, một số phản ứng tại chỗ có thể xuất hiện phối hợp như: rối loạn vận mạch (nổi ban da, đỏ da, nóng tại chỗ), tăng tính thấm thành mạch (phù viêm, sưng), tổn thương mô da (loét da, nổi bóng nước, tăng xuất tiết) và dị cảm da (ngứa).

Điểm cần lưu ý là san thương da phải là nguyên phát, thể hiện tính chất bệnh lý nguyên phát tại chỗ của da. Đối với trường hợp chỉ có san thương da thứ phát thì không đủ điều kiện để xếp vào nhóm lâm sàng này.

Cũng cần chú ý rằng hầu hết bệnh lý tại da đều gây ngứa. Do vậy, chỉ riêng triệu chứng ngứa không cung cấp thông tin gì nhiều để chẩn đoán nguyên nhân. Thay vào đó, đặc điểm san thương da (hình thái, màu sắc, diễn tiến, vị trí), các triệu chứng phối hợp và tiền căn bệnh lại có giá trị gợi ý chẩn đoán cao hơn. Phương pháp tiếp cận chẩn đoán bệnh lý tại da không nằm trong khuôn khổ bài viết này. Các anh/chị cần tham khảo thêm tài liệu da liễu để có thông tin chi tiết. Một số bệnh lý da gây ngứa thường gặp được liệt kê trong bảng 1.

3.3.2. Ngứa thứ phát do bệnh lý nội khoa, không san thương da

Đặc điểm nổi bật của thể lâm sàng này là tình trạng ngứa lan tỏa toàn thân không kèm theo bất cứ biểu hiện bất thường gì trên da (không kèm sang thương da). Cơ chế bệnh sinh gây ngứa của thể này có thể tương đồng với nhóm ngứa thần kinh (neurogenic itch) thông qua việc giảm ngưỡng điện thế màng tế bào thần kinh cảm giác tại da, từ đó làm tăng tính nhạy cảm của thần kinh đối với các kích thích dẫn đến cảm giác dị cảm – ngứa tại da.

Do vậy tình trạng giảm ngưỡng điện thế màng chỉ mang tính chất tạm thời dưới tác động của chất kích thích, và phục hồi nhanh chóng khi tác nhân được giải quyết. Các yếu tố làm giảm ngưỡng điện thế màng có thể bao gồm các chất độc trong máu (suy thận cấp – mạn, suy gan – xơ gan, tắc mật tăng bilirubin, ngộ độc thuốc – hóa chất)

Dấu hiệu gợi ý chính sẽ bao gồm ngứa phân bố tương đối toàn thân (có thể có chỗ nhiều chỗ ít), không kèm theo san thương da nguyên phát và có phối

hợp với các triệu chứng gợi ý của một bệnh lý – nguyên nhân toàn thân khác. Do vậy việc khai thác thông tin tiền căn – bệnh sử một cách chi tiết và hệ thống là không thể thiếu. Các xét nghiệm cận lâm sàng có thể hữu ích trong việc củng cố giả thuyết, chẩn đoán các bệnh lý nội – ngoại khoa liên quan. Bảng 2 trình bày một số bệnh lý nội khoa thường gặp.

3.3.3. Thần kinh mạch máu

Tất cả bệnh lý nào có gây tổn thương thần kinh cảm giác đều có thể gây ra triệu chứng dị cảm khó chịu tại da (bao gồm mất cảm giác, dị cảm, kiến bò, ngứa, rát, đau) mà bệnh nhân có thể than phiền dưới dạng triệu chứng ngứa. Đặc điểm của thể lâm sàng này chính là tình trạng tổn thương của tế bào thần kinh (có thể là sợi trục hoặc bao myelin hoặc bản thân hạch thần kinh cảm giác tại da). Do đó, diễn tiến của bệnh chậm hơn, và bệnh nhân đến khám với bệnh sử kéo dài.

Nguyên nhân của thể lâm sàng này bao gồm 2 nhóm bệnh lý chính:

- Nguyên nhân thần kinh.
- Nguyên nhân mạch máu (chiếm đa số các trường hợp): bao gồm các bệnh lý động mạch – tĩnh mạch – mao mạch.

Do nguyên nhân liên đới đến các bệnh lý mạch máu, thần kinh, thể lâm sàng này sẽ có các điểm đặc thù là có vùng phân bố cụ thể theo mạch máu hoặc dây thần kinh. Cụ thể, như tê một chân, tê vùng thấp hoặc một cánh tay. Việc thăm khám lâm sàng có thể ghi nhận các triệu chứng phối hợp thể hiện bệnh lý mạch máu và thần kinh tương ứng.

3.3.4. Tâm thần

Đối với thể lâm sàng này, điểm đặc thù là triệu chứng ngứa da chỉ xuất hiện khá đơn độc mà không kèm một dấu chứng gợi ý bệnh lý nguyên phát (cũng cần lưu ý là sang thương da thứ phát không được xem là nguyên nhân của ngứa, ví dụ như dấu gầy, dấu viêm da do gầy, da lichen hóa...). Do vậy thể ngứa do nguyên nhân tâm thần thuộc nhóm chẩn đoán loại trừ sau khi đã loại trừ các nguyên nhân thực thể khác.

Cơ chế bệnh sinh của thể lâm sàng này tương đương với cơ chế ngứa tâm lý (psychogenic itch), trong đó ngứa nằm trong bệnh cảnh gây ảo giác về xúc giác do rối loạn diễn giải thông tin cảm giác của thần kinh trung ương. Diễn hình của thể lâm sàng này tình trạng có cảm giác đau tại vùng chi đã bị đoạn do bệnh lý khác.

Bệnh rất khó xác định vì hầu hết trường hợp các dấu chứng đều nghèo nàn. Tuy vậy, một số dấu chứng có thể gợi ý định hướng. Cụ thể bệnh sẽ thường gặp ở người có một số vấn đề về tâm lý – trầm cảm – tâm thần; công việc căng thẳng – xung đột tâm lý, mất ngủ, sử dụng thuốc kích thích làm nặng thêm triệu chứng; diện phân bố dị cảm – ngứa của da tại một số vùng nhất định mang tính gợi ý (xem thêm ở phần sau).

3.4. Nguyên nhân thể ngứa kèm sang thương da (thể số 1)

Hầu hết các bệnh da liễu gây ngứa đều nằm trong thể lâm sàng này. Cơ chế bệnh thông qua việc phóng thích histamine và các chất của phản ứng viêm gây kích thích lên thụ thể thần kinh cảm giác. Trong phần lớn các trường hợp,

triệu chứng ngứa có thể đáp ứng tốt với thuốc kháng histamine và các thuốc điều trị nguyên nhân tại chỗ.

Mặc dù ngứa có thể là than phiền chính đưa bệnh nhân đến khám tại nhân viên y tế, bản thân triệu chứng ngứa không giúp nhiều trong chẩn đoán nguyên nhân. Điểm quan trọng cần lưu ý là sang thương da thứ phát ít khi giúp gợi ý chẩn đoán. Ngược lại, chính sang thương da nguyên phát, đặc điểm phân bố, dấu chứng khởi phát – tăng nặng và dấu hiệu phối hợp khác mới có nhiều thông tin giúp gợi ý chẩn đoán hơn.

Đặc điểm của thương tổn và các bệnh thường gặp của da đã được trình bày trong bài học khác. Do vậy các nội dung này sẽ không trình bày thêm ở đây. Bảng 1 giúp liệt kê một số bệnh lý của da gây ngứa thường gặp.

3.5. Nguyên nhân thể ngứa thứ phát trong bệnh lý nội khoa không kèm sang thương da (thể số 2)

Ngứa trong kèm sang thương da tại chỗ có thể nằm trong 2 tình huống khác nhau: ngứa trong bệnh lý nội khoa thông qua cơ chế giảm điểm ngưỡng điện thế màng tế bào thụ thể cảm giác da và ngứa tâm thần liên quan đến cơ chế dẫn giải tín hiệu thông tin xúc giác của ngoại biên. Trong đa phần các trường hợp, thông tin bệnh sử-tiền căn chi tiết và khám bệnh cũng cho phép ít nhiều định hướng chẩn đoán tình trạng ngứa có liên quan đến thụ thể thần kinh, và cho phép loại trừ thể ngứa tâm thần.

Tình trạng ngứa lan tỏa do nguyên nhân bệnh lý nội khoa được tìm thấy ở 8 trong số 55 bệnh nhân đến khám bệnh ngoại trú trong nghiên cứu cohort⁴. Các nguyên nhân ngứa

có liên quan đến bệnh lý nội khoa được trình bày trong bảng 2³. Các đặc điểm chuyên biệt của các bệnh lý sẽ bao gồm:

3.5.1. Ngứa do khô da:

Thường gặp ở bệnh nhân cao tuổi và được xem là tình trạng lão hóa sinh lý bình thường của da. Mức độ ngứa tùy thuộc vào từng cá nhân, có người

Bảng 1: một số bệnh lý da gây ngứa thường gặp (trích trong Problem-oriented medical diagnosis³)

- | | |
|----|-------------------------|
| A. | Sang thương sẩn – vẩy |
| a. | Chàm da |
| b. | Lichen phẳng |
| c. | Viêm da tiết bã |
| d. | Vẩy nến |
| e. | Vẩy phấn hồng |
| B. | Sang thương bóng nước |
| a. | Viêm da dạng herpes |
| b. | Viêm da bóng nước |
| C. | Phản ứng dị ứng |
| a. | Viêm da tiếp xúc |
| b. | Ban da dị ứng thuốc |
| c. | Mề đay |
| d. | Ban dị ứng với ánh sáng |
| D. | Thương tổn |
| a. | Vết cắn (muỗi, bọ..) |
| b. | Giun |
| E. | Nhiễm trùng |
| a. | Vi trùng |
| b. | Virus |
| c. | Nấm |
| F. | Nguyên nhân môi trường |
| a. | Bụi, hóa chất, phấn hoa |
| b. | Bóng nắng |
| G. | Nguyên nhân khác |

than ngứa nhiều ảnh hưởng đến cuộc sống và cần điều trị, có người chỉ thấy ngứa nhẹ thoáng qua và không bao giờ đi khám bệnh. Đặc điểm của thể ngứa này là tăng vào mùa lạnh – khô (chú ý ở những ngôi nhà được sưởi ẩm thì độ ẩm trong không khí giảm thấp làm nặng hơn tình trạng ngứa do khô da), khi đó da bị mất nước nhanh và bị khô làm tăng cảm giác ngứa.

3.5.2. Ngứa do bệnh lý vàng da tắc mật:

Ngứa xuất hiện chủ yếu trong các bệnh lý vàng da tắc mật (xơ gan tắc mật nguyên phát, viêm xơ hóa đường mật nguyên phát, tắc mật trong gan liên quan đến thai kỳ, sỏi ống mật chủ, u bướu đường mật) và hiếm khi gặp ở thể vàng da trước gan (vàng da tán huyết, vàng da xuất huyết nội). Điều này cho thấy bản thân sắc tố mật bilirubin (sản phẩm thoái biến của hemoglobin và gây vàng da) không là tác nhân gây ngứa. Tác giả Beuer đã tổng hợp trong bài tổng quan về ngứa và vàng da đã chỉ ra các bằng chứng rằng chính acid lysophosphatidic và autotaxin (ectonucleotide pyrophosphatase /phosphodiesterase 2) là 2 chất được chứng minh là có tương quan trực tiếp đến mức độ ngứa ở bệnh nhân tắc mật⁵. Bên cạnh các nguyên nhân gây tắc mật nguyên phát trong gan, một số thuốc sau cũng làm tăng nguy cơ là chlorpromazine, testosterone và erythromycine esolate.³

3.5.3. Ngứa do tăng ure máu – suy thận

Ngứa do tăng urê máu và ngứa liên quan đến bệnh suy thận (chronic kidney disease-associated pruritus) có tần suất hiện cao và làm ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống người bệnh nhất là vào giai đoạn cuối (chiếm khoảng 20%)⁶. Hơn 40% người chạy thận nhân tạo có ngứa mạn tính⁷. Hiện vẫn chưa rõ cơ chế gây ngứa. Triệu chứng có liên quan đến nồng độ của ure máu trên bệnh nhân suy thận mạn, nhưng lại không được xuất hiện trong trường hợp tăng ure máu ở bệnh nhân bệnh lý cầu thận cấp. Có khoảng hơn 75% bệnh nhân có ngứa khi nồng độ BUN đạt ngưỡng 100mg/dl. Một điểm lưu ý tiếp là triệu chứng ngứa có tương quan chặt với tình trạng tăng từ từ ure mẫn tính hơn là nồng độ tuyệt đối của ure trong máu.³

Khuyến cáo điều trị ngứa do tăng urê máu bao gồm gabapentin, ức chế thụ thể μ -opioid và kích thích thụ thể kappa, thuốc kháng viêm, liệu pháp quang trị liệu, châm cứu⁷.

Bảng 2: các bệnh ngứa do bệnh lý nội khoa không kèm sang thương da (trích trong Problem-oriented medical diagnosis³)

A. Rối loạn chuyển hóa, nội tiết	
a.	Tắc đường mật ngoài gan
i.	Sỏi ống mật chủ
ii.	Hẹp ống mật chủ
iii.	Ung thư ống mật chủ, đầu tụy
b.	Tắc mật trong gan
i.	Xơ gan tắc mật
ii.	Ung thư gan
iii.	Tắc mật do thuốc
iv.	Viêm gan siêu vi
c.	Tăng ure máu
d.	Bệnh tuyến giáp
e.	Cường tuyến cận giáp
f.	Đái tháo đường
B. Bướu tân sinh	
a.	Bướu Lymphome
b.	Carcinoma
C. Ký sinh trùng	
D. Phản ứng thuốc	
E. Khác	

3.5.4. Nhược giáp

Ngứa toàn thân không kèm bất kỳ san thương trên da là một trong những than phiền của bệnh, thường có liên đới ít nhiều đến tình trạng khô của da, cũng là một đặc điểm của bệnh nhược giáp. Xét nghiệm cận lâm sàng chuyên biệt cho phép xác định chẩn đoán.

3.5.5. Cường tuyến cận giáp

Bệnh cường tuyến cận giáp gây ngứa toàn thân xuất hiện với tỷ lệ cao sau nhóm nguyên nhân suy thận³. Đặc điểm chính của bệnh là có nồng độ cao của calci máu và phosphate máu. Nghiên cứu ghi nhận rằng triệu chứng ngứa sẽ giảm sau khi được phẫu thuật cắt bỏ tuyến cận giáp; nhất đặc biệt là nồng độ Calci máu và phosphate máu phải trở về bình thường⁸. Nếu 2 chỉ số sinh hóa này không về bình thường, triệu chứng ngứa được ghi nhận không giảm⁸.

3.5.6. Đái tháo đường

Ngược với quan điểm của nhiều người, triệu chứng ngứa nguyên phát do bệnh đái tháo đường thường ít gặp. Điều này được chứng minh bởi một nghiên cứu quan sát cắt ngang bắt cặp nhóm chứng, chỉ có 2,7% bệnh nhân đái tháo đường có tình trạng ngứa lan tỏa (sau khi loại trừ các nguyên nhân khác), không khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm chứng không đái tháo đường⁹.

Thật ra chính tình trạng thiếu dưỡng da (nằm trong bệnh cảnh biến chứng mạch máu nhỏ) làm cho da dễ bị tổn thương, tạo điều kiện cho vi trùng và vi nấm phát triển và gây ngứa da thứ phát (bệnh cảnh lâm sàng sẽ là ngứa có kèm sang thương viêm da hoặc khô da). Đối với cơ chế này, bệnh nhân sẽ thể hiện bằng tình trạng ngứa kèm sang thương da hoặc ngứa khu trú. Bên cạnh đó, cũng cần phân biệt tình trạng ngứa da với tình trạng dị cảm đầu xa của chi, biểu hiện của viêm đa dây thần kinh ngoại biên biến chứng của bệnh đái tháo đường. Đối với trường hợp này, cách tiếp cận giống như thể lâm sàng ngứa thần kinh mạch máu – thể số 3 (Cách tiếp cận chẩn đoán tê tay – chân được trình bày trong bài khác).

3.5.7. Bệnh Gout

Bệnh gout hiếm khi gây ngứa toàn thân. Giả định cho rằng nồng độ acid uric cao trong máu và trong mô là kích thích thụ thể cảm giác tại da và gây dị cảm – ngứa. Nghiên cứu gần đây chưa chứng minh được mối tương quan giữa triệu chứng ngứa và nồng độ acid uric máu trên bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối⁶.

3.5.8. Các bệnh lý ác tính

Trong số các bệnh lý ác tính có gây ngứa, bệnh lympho Hodgkin là thường gặp nhất. Triệu chứng này có thể chỉ xuất hiện đơn lẻ trong từ 25-30% trường hợp³. Bệnh bạch cầu mạn ngược lại ít gây triệu chứng ngứa. Bệnh bướu tân sinh biểu mô carcinome được xem là có thể gây triệu chứng ngứa nhất là đối với các thể bệnh của hệ tiêu hóa, hệ hô hấp, buồng trứng và tiền liệt tuyến^{3,10}. Tình trạng di căn ra da được ghi nhận khoảng 10% trên những bệnh nhân có ung thư di căn¹⁰. Tại giới nam, ung thư nguyên phát đến chủ yếu từ

phổi, đại tràng và thận; đối với giới nữ thì chủ yếu đến từ tuyến vú và đại tràng¹⁰.

3.5.9. Ký sinh trùng đường ruột

Đối với một số ký sinh trùng đường ruột có chu trình phát triển di chuyển trong mô thì sẽ gây triệu chứng ngứa. Đối với trường hợp giun móc, ấu trùng đi xuyên da vào mô, chủ yếu tại các vùng nếp gấp tự nhiên vùng chân như kẽ ngón chân, phần da khớp đốt liên ngón – bàn ngón. Phản ứng da tại chỗ sẽ biểu hiện ban da và có ngứa (nếu phát hiện thì nó có thể được xem xét nằm trong nhóm lâm sàng 1 và có cùng cơ chế bệnh sinh thông qua phản ứng viêm và histamin). Đối với giun kim, giun cái trưởng thành sẽ di chuyển qua lỗ hậu môn để đẻ trứng và gây cảm giác ngứa vùng hậu môn cả ngày. Bệnh thường gặp ở trẻ em bắt đầu từ độ tuổi đi học nhà trẻ do bị lây nhiễm chéo bởi các trẻ mắc bệnh.

3.5.10. Nguyên nhân khác

Về cơ bản, thuốc và được chẩn sử dụng đều tiềm tàng nguy cơ bị phản ứng dị ứng và gây ngứa. Các phản ứng này có thể diễn hình với biểu hiện ban da, mề đay và ngứa; tuy vậy cũng có trường hợp chỉ đơn thuần dấu hiệu ngứa – dị cảm toàn thân mà không kèm bất kỳ dấu hiệu gợi ý nào. Trong thực hành, việc chẩn đoán nguyên nhân do thuốc không dễ dàng nhất là ở đối tượng người cao tuổi mắc nhiều bệnh nội khoa phối hợp. Họ thường phải sử dụng phác đồ phối hợp nhiều thuốc khác nhau.

Những người sử dụng thuốc gây nghiện kéo dài cũng có thể than phiền triệu chứng ngứa. Chính các chất á phiện, heroin, cocaine là những chất có khả năng gây tác dụng phụ ngứa da. Việc xác định chẩn đoán ngứa liên quan đến được chất này gặp khó khăn vì thiếu sự cộng tác từ phía người nghiện.

Phụ nữ mang thai cũng thường than phiền có cảm giác ngứa toàn thân mức độ trung bình và đôi khi ảnh hưởng trầm trọng đến chất lượng cuộc sống. Nếu tình trạng bệnh kéo dài, các thăm khám một cách hệ thống để phát hiện bệnh lý nội khoa tiềm ẩn cần được đặt ra.

3.6. Nguyên nhân của ngứa trong bệnh lý thần kinh – mạch máu (nhóm 3)

Tất cả các nguyên nhân làm tổn thương mạng lưới thụ thể thần kinh cảm giác và các đường dẫn truyền thần kinh đều gây xáo trộn cảm giác da mà bệnh nhân có thể mô tả ở các mức độ khác nhau như mất hoặc giảm cảm giác – tê da – cảm giác kiến bò – nóng da – bị châm kim trên da – ngứa và đau. Một số bệnh thường gặp có thể kể đến như viêm đa dây thần kinh ngoại biên do siêu vi, do ngộ độc thuốc, do bệnh lý nội tiết (đái tháo đường); chèn ép, chấn thương, nhiễm trùng, ngộ độc, viêm nhiễm vùng lân cận... Đặc điểm phân bố của dị cảm da sẽ đi theo vùng phân bố thần kinh cảm giác. Có 3 dạng phân bố thần kinh:

- Phân bố theo dây thần kinh nếu bệnh đơn dây thần kinh ngoại biên. Ví dụ đặc thù là bệnh Zona dờ leo, thoát vị đĩa đệm cột sống thắt lưng chèn vào dây thần kinh liên đốt, bệnh phong....

- Phân bố theo đầu xa của chi của bệnh đa dây thần kinh ngoại biên như lòng bàn tay, lòng bàn chân: ví dụ đặc thù của thể bệnh này là cảm giác tê bàn chân và đi trên bông trong bệnh đái tháo đường, cảm giác dị cảm – ngứa trong bệnh suy mạch tĩnh sâu ở chân.
- Phân bố theo khoanh da trực thuộc khoanh tủy nằm trong bệnh lý của tủy sống. Bệnh nhân có thể than phiền mất cảm giác – dị cảm tại một vùng da đi theo khoanh rõ ràng. Các nghiệm pháp khám thần kinh cho phép gợi ý thêm vùng tổ thương.

Các bệnh lý mạch máu (chiếm đa số các trường hợp) làm ảnh hưởng đến sự nuôi dưỡng của da, làm tổn thương thứ phát hệ thống thần kinh cảm giác cũng có thể gây triệu chứng ngứa tại da. Có 3 nhóm bệnh chính:

- Viêm tắc động mạch do xơ vữa – huyết khối
- Suy tĩnh mạch sâu chi dưới
- Bệnh viêm mao mạch trong bệnh lý tự miễn – siêu vi, co thắt mạng lưới mao mạch – tiểu động mạch trong bệnh Raynaud, co mạch máu do lạnh, do run với tần số cao (lái xe honda đường dài, sử dụng máy khoan, máy cắt bê tông),

Ngoài ra còn có một số nguyên nhân như hội chứng chèn ép mạch máu ngoại biên (hội chứng ống cổ tay), co mạch ngoại biên do tụt huyết áp, bệnh lý đái tháo đường.. Khám lâm sàng chi tiết cho phép chẩn đoán nhanh thể bệnh trong phần lớn các trường hợp.

3.7. Nguyên nhân của thể ngứa tâm thần (nhóm 4)

Thể ngứa tâm thần thuộc nhóm chẩn đoán loại trừ. Đây cũng là thể lâm sàng mà kết quả điều trị thường kém. Đặc biệt đối với trường hợp bệnh diễn tiến kéo dài, người bệnh thường kém hợp tác với nhân viên y tế, không tuân thủ phác đồ điều trị

Việc chẩn đoán và điều trị trực thuộc chuyên khoa sâu. Vai trò của người bác sĩ gia đình là cần nhận định được đâu là trường hợp bệnh thuộc nhóm lâm sàng này, góp phần định hướng sớm, hướng dẫn điều trị phù hợp trên cơ sở cộng tác với các bác sĩ chuyên khoa tâm thần, nhân viên tư vấn tâm lý. Các bệnh lý của thể lâm sàng đã được đề cập ở bài khác, do vậy sẽ không phát triển thêm ở đây.

3.8. Thông tin bệnh sử và chẩn đoán bệnh

Trái ngược với khám nghiệm lâm sàng thường nghèo nàn triệu chứng và ít giúp chẩn đoán, thông tin từ bệnh sử - diễn tiến bệnh và đặc điểm của ngứa có thể giúp định hướng chẩn đoán trong phần lớn trường hợp. Một số tình huống đặc thù như sau :

- Vừa mới thay đổi mỹ phẩm, thuốc-hóa chất sử dụng trên da : viêm da dị ứng, mề đay, viêm da phản ứng photodermatitis
- Sử dụng thuốc, thực phẩm chức năng, chất gây nghiện : mề đay dị ứng, phản ứng với thuốc.

- Vừa đi du lịch, vừa đi ra ngoại thành : nhiễm chí, ghẻ, ký sinh trùng đường ruột, viêm da dị ứng, viêm nhiễm trùng da.
- Vừa mới tiếp xúc với động vật: lây nhiễm bọ chét, viêm da dị ứng, mề đay
- Tiếp xúc với người bệnh, đặc biệt là những người có sốt và phát ban: Rubeola, quai bị, thủy đậu, sốt ban đỏ, viêm mô tế bào, viêm nang lông
- Nghề nghiệp có tiếp xúc với chất dung môi, chất keo, chất tẩy rửa : viêm da tiếp xúc, viêm da cơ địa dị ứng, chàm da, khô da.
- Sụt cân – tăng cân, rối loạn kinh nguyệt, hồi hộp, mệt mỏi : theo dõi bệnh lý nội tiết.
- Sụt cân, sốt không rõ nguyên nhân, đổ mồ hôi đêm, mệt mỏi, ngứa lan tỏa : bệnh lý ác tính, bệnh bạch cầu
- Mệt mỏi, buồn nôn, giảm lượng nước tiểu, ngứa lan tỏa: bệnh thận mạn.

3.9. Khám lâm sàng và chẩn đoán bệnh

Ngứa kèm với san thương da nguyên phát là thể lâm sàng thường gặp nhất trong chăm sóc ngoại chẩn. Bản thân dấu hiệu ngứa không có nhiều thông tin, mà chính san thương da giúp gợi ý thông tin nguyên nhân. Điểm lưu ý cần tách bạch loại bỏ những san thương thứ phát, không giúp chẩn đoán (vết gãi, mày da...) với san thương nguyên phát. Kỹ năng quan sát và nhận biết san thương da thuộc chuyên ngành da liễu và không nằm trong khuôn khổ nội dung của bài này.

Đối với trường hợp không có bất kỳ thương tổn nào trên da, việc khám nghiệm cần hướng tìm kiếm các thể bệnh nội khoa và thần kinh mạch máu. Việc định hướng khảo sát tùy thuộc vào triệu chứng lâm sàng gợi ý. Nếu vàng da được ghi nhận, chẩn đoán tắc mật trong gan và sau gan có thể được đặt ra. Một số gợi ý khác có thể thấy trong các bệnh suy thận, nhược giáp, đái tháo đường, thai kỳ... Thể mạch máu và thần kinh có đặc điểm chuyên biệt với diện phân bố giới hạn theo vùng phân bố của mạch máu và thần kinh có thể kèm theo các biểu hiện về da như phù, loét thiếu dưỡng, hoại tử...

Thể ngứa tâm thần thuộc nhóm chẩn đoán loại trừ. Về mặt lâm sàng hầu như không ghi nhận dấu chứng đặc thù. Một số thông tin gợi ý như dấu hư móng tay do tật cắn móng khi căng thẳng; dấu lichen hóa một vùng da hậu quả của kích thích vật lý kéo dài tại một vị trí ; về mặt trầm cảm kém tiếp xúc, vệ sinh thân thể kém cũng có thể gợi ý nguyên nhân ngứa – dị cảm da tâm thần. Các mô tả về ngứa sẽ giống với ảo giác về xúc giác hơn là ngứa đơn thuần. Bệnh nhân có thể mô tả có cảm giác kiến bò, giun bò trong da, gây cảm giác khó chịu dữ dội. Bệnh nhân thường có khuynh hướng đáp ứng thái quá, tự gây sang thương trầy da, xước ra, rách da nặng nề, không tương xứng với mức độ ngứa. Da bị thương tổn có xuất huyết, viêm da, nhiễm trùng lại càng làm nặng thêm tình trạng ngứa, ngoài ra còn làm sai lệch bởi các dấu hiệu sang thương da thứ phát, gây chẩn đoán khó khăn hơn rất nhiều. Diện phân bố thương tổn thứ phát của ngứa có thể gợi ý bệnh thuộc nhóm nguyên nhân này (xin xem thêm bài tiếp cận sang thương da). Ngoài ra các dấu chứng phụ liên đới đến rối

loạn cơ năng cũng có thể giúp gợi ý chẩn đoán tình trạng ngứa theo cơ chế tâm thần như tình trạng mất ngủ, kén ăn, sụt cân, mệt mỏi kéo dài, rối loạn kinh nguyệt ở nữ, kém giao tiếp...

Trong trường hợp không có tổn thương da nguyên phát, nên xem xét việc đánh giá bệnh lý hệ thống các cơ quan bao gồm việc các rối loạn tuyến giáp, u lympho, bệnh thận, bệnh gan, và đái tháo đường. Những gợi ý nguyên nhân gây bệnh ít nghiêm trọng bao gồm độ tuổi trẻ hơn, các triệu chứng khu trú, đợt cấp, và mối liên hệ rõ ràng với việc tiếp xúc bệnh hoặc đi du lịch gần đây. Nếu bệnh nhân có triệu chứng ngứa mãn tính hoặc lan tỏa, lớn tuổi, và thăm khám phát hiện bất thường, thì cần quan tâm nhiều hơn với các bệnh lý hệ thống ẩn bên dưới. Đánh giá ban đầu của bệnh hệ thống bao gồm công thức máu, hormone tuyến giáp, đường huyết lúc đói, phosphatase kiềm, bilirubin, urê và creatinin huyết. Hodgkin lymphoma là bệnh ác tính liên quan chặt chẽ nhất với triệu chứng ngứa. Triệu chứng này ảnh hưởng đến 30% bệnh nhân mắc Hodgkin lymphoma. Chụp X quang ngực là cần thiết khi nghi ngờ u lympho (**affp**).

Nếu không thể xác định chẩn đoán rõ ràng sau khi hỏi bệnh sử và khám thực thể hoặc điều trị theo kinh nghiệm ban đầu không hiệu quả, nên thực hiện một số xét nghiệm cận lâm sàng ban đầu nhằm đánh giá bệnh lý hệ thống. Trong trường hợp nghi đến khả năng mắc bệnh suy giảm miễn dịch hoặc lymphoma có thể kiểm tra kháng thể virus gây suy giảm miễn dịch (human immunodeficiency virus antibody assay) và chụp X quang ngực. Có thể chuyển chuyên khoa để bệnh nhân có thể được làm các xét nghiệm chuyên sâu hơn như sinh thiết, cấy da hoặc tổn thương.

3.10. Điều trị ngứa

Trong tình huống ngứa kèm với tổn thương da nằm trong nhóm lâm sàng có cơ chế liên quan đến phản ứng viêm và histamin, chỉ định điều trị bằng thuốc ức chế histamin được ưu tiên sử dụng¹¹. Về mặt điều trị ngứa, thuốc thế hệ 1 và 2 đều mang lại hiệu quả tương đương¹². Tuy vậy, nhóm thuốc thế hệ 2 (Cetirizin, Loratadine, Fexofenadine) ít có tác dụng ngoại ý về thần kinh nên được bệnh nhân chấp nhận tốt hơn¹³. Đối với thuốc kháng histamin nhóm 2, có tác giả ghi nhận làm tăng hiệu quả điều trị¹⁴.

Đối với các tình huống ngứa thuộc thể lâm sàng nhóm 2 và 3, các thuốc điều hòa hoạt động thần kinh giúp cải thiện triệu chứng tốt hơn : gabapentin, ức chế thụ thể μ -opioid và kích thích thụ thể kappa. Đối với thể lâm sàng 4, ngứa là dạng ảo giác xúc giác, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc an thần được ưu tiên chỉ định.

Do phần lớn các trường hợp ngứa không kèm tổn thương da là do da khô, liệu pháp làm ẩm da có thể giúp giảm triệu chứng. Bệnh nhân có thể được khuyên tắm nước mát, chỉ dùng xà phòng cho vùng da nhờn, vùng da gập và các tuyến. Kem giữ ẩm được khuyên dùng ngay sau khi tắm¹¹. Khí hậu tại Việt Nam là nóng - ẩm phù hợp cho việc giữ ẩm của da. Nếu độ ẩm không khí giảm thấp (thường vào mùa lạnh) thì cần nâng độ ẩm không khí lên ít nhất là 40%¹¹. Các chất tạo mùi, chất tẩy, hóa chất đều có thể gây ngứa nặng thêm và cần được tránh^{5,11}.

Bên cạnh điều trị triệu chứng, việc điều trị nguyên nhân là không thể thiếu, giúp giải quyết dứt điểm bệnh.

3.11. Vai trò của antihistamin trong điều trị ngứa

Khi nhắc đến điều trị triệu chứng ngứa, chúng ta thường nghĩ ngay đến nhóm thuốc antihistamin nhóm 1, được xem là điều trị thường qui. Tuy vậy, thực tế có những trường hợp bệnh nhân hoàn toàn không đáp ứng với thuốc¹⁵. Vậy trường hợp nào thuốc antihistamin được chỉ định tốt nhất ?

Như đã trình bày ở các mục trên, ngứa là một triệu chứng chung của nhiều bệnh khác nhau, thông qua nhiều cơ chế khác nhau. Bản thân ngứa điều hòa qua cơ histamin chỉ giải thích duy nhất thể lâm sàng ngứa có kèm san thương da. Từ đây có thể thấy rằng thuốc antihistamin chỉ có hiệu quả tối ưu trong trường hợp duy nhất này. Ngược lại, đối với các thể lâm sàng khác, việc điều trị theo nguyên nhân lại là lựa chọn tối ưu. Ví dụ trong trường hợp ngứa do bệnh lý tắc mật trong gan, thuốc antihistamin không thể phát huy hiệu quả được.

Về mặt dược lực học, thuốc antihistamin nhóm 1 làm giảm triệu chứng thông qua việc ức chế chọn lọc thụ thể histamin 1 trên màng tế bào. Ngoài ra, tác dụng an thần của nhóm thuốc thế hệ đầu tiên cũng cho phép làm giảm cảm giác khó chịu thông qua hiệu quả an thần. Về mặt điều trị ngứa, thuốc thế hệ 1 và 2 đều mang lại hiệu quả tương đương¹².

Antihistamin nhóm 1 được chia làm 2 nhóm nhỏ :

- Nhóm ức chế thụ thể histamin (receptor antagonist) : ngăn không cho histamin kết hợp với thụ thể. Ví dụ của nhóm này là Chlorphenamine, Pheniramine, Fexofenadine, Loratadine...
- Nhóm kích thích thụ thể đối vận với histamin (inverse agonist) : kết hợp với thụ thể riêng biệt và ức chế sự kích hoạt của thụ thể histamin, làm giảm hiệu lực của histamin. Các thuốc của nhóm này là Cetirizine, Levocetirizine, Desloratadine

4. CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Thể lâm sàng "Ngứa do tâm thần: chẩn đoán loại trừ" thuộc nhóm cơ chế nào

1. Ngứa do thụ thể ngứa (pruritoceptive itch)
2. Ngứa do cơ chế thần kinh (neurogenic itch)
3. Ngứa do bệnh lý thần kinh (neuropathic itch)
4. Ngứa do cơ chế tâm lý (psychogenic itch) (câu chọn)

Dị cảm nóng rát vùng da sau hậu nhiễm Zona là thuộc nhóm cơ chế nào

1. Ngứa do thụ thể ngứa (pruritoceptive itch)
2. Ngứa do cơ chế thần kinh (neurogenic itch)
3. Ngứa do bệnh lý thần kinh (neuropathic itch) (câu chọn)
4. Ngứa do cơ chế tâm lý (psychogenic itch)

Ngứa trong bệnh lý chàm da là thuộc nhóm cơ chế nào

1. Ngứa do thụ thể ngứa (pruritoceptive itch) (câu chọn)
2. Ngứa do cơ chế thần kinh (neurogenic itch)
3. Ngứa do bệnh lý thần kinh (neuropathic itch)
4. Ngứa do cơ chế tâm lý (psychogenic itch)

Ngứa trong bệnh lý xơ gan tắc mật là thuộc nhóm cơ chế nào

1. Ngứa do thụ thể ngứa (pruritoceptive itch)
2. Ngứa do cơ chế thần kinh (neurogenic itch) (câu chọn)
3. Ngứa do bệnh lý thần kinh (neuropathic itch)
4. Ngứa do cơ chế tâm lý (psychogenic itch)

Thể lâm sàng "Ngứa thứ phát do bệnh lý nội khoa, không sang thương da" thuộc nhóm cơ chế nào

1. Ngứa do thụ thể ngứa (pruritoceptive itch)
2. Ngứa do cơ chế thần kinh (neurogenic itch) (câu chọn)
3. Ngứa do bệnh lý thần kinh (neuropathic itch)
4. Ngứa do cơ chế tâm lý (psychogenic itch)

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yosipovitch G., Greaves M. W., Schmelz M. **Itch.** *Lancet.* [2003];361:690-4.
2. Twycross R., Greaves M. W., Handwerker H., et al. **Itch: scratching more than the surface.** *QJM : monthly journal of the Association of Physicians.* [2003];96:7-26.
3. Friedman H. Harold (1996). Problem-Oriented Medical Diagnosis. sixth edition ed. Bostonm New York, Toronto, London p.
4. Polat M., Oztas P., Ilhan M. N., et al. **Generalized pruritus: a prospective study concerning etiology.** *American journal of clinical dermatology.* [2008];9:39-44.
5. Beuers U., Kremer A. E., Bolier R., et al. **Pruritus in cholestasis: facts and fiction.** *Hepatology.* [2014];60:399-407.
6. Solak B., Acikgoz S. B., Sipahi S., et al. **Epidemiology and determinants of pruritus in pre-dialysis chronic kidney disease patients.** *International urology and nephrology.* [2016].
7. Mettang T., Kremer A. E. **Uremic pruritus.** *Kidney international.* [2015];87:685-91.
8. Chou F. F., Ho J. C., Huang S. C., et al. **A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism.** *Journal of the American College of Surgeons.* [2000];190:65-70.
9. Neilly J. B., Martin A., Simpson N., et al. **Pruritus in diabetes mellitus: investigation of prevalence and correlation with diabetes control.** *Diabetes Care.* [1986];9:273-5.
10. Kleyne C. E., Lai-Cheong J. E., Bell H. K. **Cutaneous manifestations of internal malignancy: diagnosis and management.** *American journal of clinical dermatology.* [2006];7:71-84.

11. Reamy B. V., Bunt C. W., Fletcher S. **A diagnostic approach to pruritus.** *Am Fam Physician.* [2011];84:195-202.
12. Crownover B. K., Jamieson B., Mott T. F. **Clinical inquiries. First- or second-generation antihistamines: which are more effective at controlling pruritus?** *J Fam Pract.* [2004];53:742-4.
13. Finn A. F., Jr., Kaplan A. P., Fretwell R., et al. **A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria.** *J Allergy Clin Immunol.* [1999];104:1071-8.
14. Charlesworth E. N., Beltrani V. S. **Pruritic dermatoses: overview of etiology and therapy.** *Am J Med.* [2002];113 Suppl 9A:25S-33S.
15. Pierard G. E., Henry F., Pierard-Franchimont C. **[Pharma-clinics. How I treat ... pruritus by an antihistamine].** *Rev Med Liege.* [2000];55:763-6.