

PRURITUL CRONIC – UN SEMN PARANEOPLAZIC?**CHRONIC PRURITUS – A PARANEOPLASTIC SIGN?**

Şef lucrări dr. **Marius Irimie**¹, drd. **Claudia Irimie**¹,
conf. univ. dr. **Alina Pascu**¹, conf. univ. dr. **Marius Moga**¹

¹ Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Braşov

Autor corespondent: **Marius Irimie**, email: marius.irimie@unitbv.ro

Abstract:

Pruritus represents a frequent and significant source of morbidity in the patients with malignancy. Itch can be sometimes associated with an underlying malignancy, most commonly lymphoma or leukaemia. Itch in the oncological patients may be divided into three categories: pruritus preceding or directly associated with malignancy, pruritus indirectly associated with malignancy, or pruritus associated with treatment of malignancy. Sometimes, pruritus may be secondary to malignant invasion causing hepatic or renal dysfunction. Pruritus associated with malignancy is often difficult to treat and common antipruritic therapies are most often ineffective. In this article we aim to review the causes of itch in oncological patient, to briefly present the latest findings of the molecular mechanisms of the pruritus associated with malignancies, and to review currently available therapeutic options.

Key-words: *chronic pruritus, oncological patient, malignancy, itch pathophysiology, lymphoma*

Introducere

Pruritul cronic este definit ca şi pruritul care persistă mai mult de 6 săptămâni [8]. Pruritul poate fi localizat sau generalizat, de intensitate uşoară până la severă, şi poate modifica profund calitatea vieţii pacientului. Pruritul cronic a fost asociat cu diverse neoplazii dar îndeosebi cu afecţiuni limfoproliferative cronice [42].

Pruritul paraneoplazic este definit ca şi pruritul care

a) apare precoce în evoluţia procesului paraneoplazic sau care precede diagnosticul neoplaziei,

b) nu este cauzat de invazia sau compresia produsă de procesul neoplazic, şi

c) dispare după îndepărtarea neoplaziei.

Pruritul pacienţilor oncologici poate fi împărţit în trei categorii:

1) prurit care precede sau care este direct asociat unei neoplazii,

2) prurit asociat în mod indirect neoplaziei, şi

3) prurit asociat cu terapia neoplaziei.

Pruritul asociat neoplaziilor este dificil de tratat, terapiile antipruriginoase uzuale fiind de cele mai multe ori ineficiente.

Epidemiologie

O serie de studii de mici dimensiuni investigând etiologia pruritelui idiopatic generalizat au găsit că neoplaziile sunt cauza a mai puţin de 10% din cazuri, limfoamele şi leucemiile reprezentând cele mai frecvente neoplazii asociate acestuia [30, 45]. Pruritul asociat limfoamelor este considerat prototipul pruritelui asociat neoplaziilor putând precede manifestările clinice ale limfomului cu săptămâni sau luni [42]. Prevalenţa pruritelui cronic a fost estimată la aproximativ 19% dintre pacienţii cu boală Hodgkin [33] şi la 15% la pacienţii cu limfoame non-Hodgkin [22]. Pruritul este întâlnit la aproape toţi pacienţii cu limfoame cutanate cu celule T (LCCT), putând fi singurul simptom al acestora în stadiile iniţiale. În sindromul Sezary sau în formele foliculare ale mycosisului fungoid pruritul este adesea foarte intens [26]. Pruritul cronic a fost raportat şi în asociere cu mielomul multiplu dar prevalenţa sa nu este cunoscută [13]. Pruritul a fost observat şi la pacienţi cu neoplazii solide precum cancerul pulmonar, gastric şi laringian [30, 43]. La pacienţii cu colestază extrahepatică pruritul poate fi cauzat de un cancer al capului de pancreas [42]. De asemenea pruritul poate fi

un simptom inițial al unui insulinom [21].

Caracteristici clinice ale pruritului în neoplazii

1) Pruritul care precede sau este direct asociat unei neoplazii

Accentuarea nocturnă este o caracteristică frecventă a pruritului cronic în general. Localizarea acestuia pe membrele inferioare, partea superioară a trunchiului, fețele de extensie ale membrelor superioare poate fi sugestivă pentru existența unui carcinom sistemic. La pacienții cu neoplazii pruritul poate fi asociat cu leziuni cutanate primitive de tip eczematiform sau ichtioziform, dar îndeosebi cu leziuni secundare gratajului (escoriații, leziuni hiperpigmentate sau hipopigmentate, cicatrici, lichenificare, prurigo nodular).

Pruritul acvagenic este pruritul care apare la câteva minute după contactul pielii cu apa indiferent de temperatura ei în absența oricărei leziuni cutanate urticariene sau eczematiforme. Clasic, pruritul acvagenic este asociat policitemiei vera, dar au fost raportate cazuri în care a fost asociat și altor boli limfoproliferative sau mielodisplazice [20, 31].

Pruritul cronic poate apărea și ca simptom al unor afecțiuni cutanate cunoscute ca putând fi asociate unor neoplazii. Pruritul este o manifestare frecventă în dermatomiozită în condițiile în care până la 1/3 dintre pacienții cu dermatomiozită au sau vor dezvolta o neoplazie [34]. Dermatita herpetiformă, o dermatoză extrem de pruriginoasă, este asociată cu un risc de două ori mai mare de apariție a limfoamelor și cu un risc la limită de apariție a leucemiilor [1]. Eritrodermia este un alt sindrom cutanat paraneoplazic caracterizat prin prurit cronic intens și asociat malignităților hematologice [32]. Pemfigusul paraneoplazic poate lua de asemenea forme eritrodermice pruriginoase. Un alt exemplu de prurit paraneoplazic sunt dermatozele eozinofilice, erupții papulo-nodulare cronice, persistente, pruriginoase care apar într-o varietate de boli mieloproliferative [7]. Dermatoza acantolitică tranzitorie (boala Grover) este o dermatoză papulo-veziculoasă intens pruriginoasă care a fost asociată cu neoplaziile hematologice, deși apariția acestei dermatoze poate fi indusă de transpirația și febra ca și simptome sistemice B ale afecțiunii hematologice [14]. Granulomul inelar generalizat poate fi asociat

unor limfoame sau leucemii [23]. Keratozele seboreice eruptive (semnul Lesser-Trelat) însoțite de prurit au fost descrise de peste un secol ca putând fi asociat unui adenocarcinom intestinal sau neoplaziilor hematologice [27]. Acanthosis nigricans malign este frecvent asociat cu adenocarcinomul intestinal și cu pruritul generalizat în 41% dintre pacienți [5]. Acrokeratoza paraneoplazică (sindromul Bazex) este o erupție acrală papulo-scuamoasă uneori pruriginoasă care apare îndeosebi la bărbații cu carcinom scuamos al tractului aerodigestiv superior [2].

Pruritul reprezintă un simptom frecvent întâlnit și în cancerele cutanate, prezența acestuia trebuind să orienteze spre efectuarea biopsiei cutanate. Modificările de sensibilitate cutanată pot indica un proces neoplazic mai agresiv și mai invaziv. În 22% dintre cazurile de melanom pruritul a fost raportat ca un important simptom inițial [28]. Carcinoamele bazocelulare și spinocelulare se pot acompania de asemenea de prurit.

2) Pruritul asociat indirect unei neoplazii

Pruritul poate avea o legătură indirectă cu cancerul prin afectarea altor organe interne de către procesul neoplazic. Cele mai frecvente manifestări apar în cazul tumorilor invazive ale ficatului. Pruritul de colestază a fost atribuit creșterii statusului opioidergic dar și acumulării de săruri biliare, acizi biliari și bilirubină [19]. Pruritul colestatic poate fi ameliorat prin administrarea de acid ursodeoxycholic, cholestyramină sau de intervenția chirurgicală. Sertraliana și rifampicina au fost de asemenea utilizate cu rezultate limitate [42]. Unele studii indică utilitatea antagoniștilor opioizi (naloxone, naltrexone, nalmefene) în reducerea pruritului colestatic [29].

În situații rare invazia tumorală a rinichilor sau obstrucția ureterală pot conduce la insuficiență renală și apariția pruritului uremic în condițiile acumulării de metaboliți pruritogenici [24] sau a dezvoltării unui status proinflamator secundar unei imbalanțe a citokinelor Th1 [42]. În terapia pruritului uremic au fost utilizați cu o eficiență variabilă agenți topici, fototerapie, tacrolimus, sedative, talidomida, antagoniști mu-opioizi și agoniști kappa-opioizi [29, 42].

3) Pruritul asociat cu tratamentul oncologic

Pruritul poate apărea și ca efect secundar

al terapiei cancerului. O cauză frecventă a pruritului iatrogenic o reprezintă medicațiile uzuale utilizate în oncologie precum aspirina, opioidele, amfetaminele, factorul de stimulare a coloniilor granulocitare, medicațiile colestactice (eritromicina, fenotiazide, terapii hormonale), sau medicațiile care modifică răspunsul biologic (interferon, interleukine) [24].

Pacienții oncologici frecvent dezvoltă reacții de hipersensibilizare prin mecanisme imunologice sau non-imunologice la medicațiile antineoplazice manifestate prin erupții pruriginoase. L-asparaginaza sau produsele pe bază de platină (cisplatin, carboplatin) sunt asociate cu reacții de hipersensibilitate de tip 1 uneori severe amenințând viața pacientului [6, 35]. Taxanii induc degranularea bazofilelor cauzând erupții urticariene sau prurit [25]. Antracyclinele (doxorubicin, daunorubicin) au fost de asemenea asociate cu pruritul [46].

Unii agenți chimioterapici (cytarabina, anthracyclinele, 5-fluorouracilul, capectiabina, taxanii, metotrexatul) pot cauza erupții eritematoase pruriginoase ale pliurilor, mâinilor și picioarelor cunoscute sub numele de eritemul toxic al chimioterapiei [3].

Radioterapia precum și mulți agenți chimioterapici pot cauza xeroză care predispune la prurit.

Mecanismele fiziopatologice ale pruritului cronic

Mecanismele fiziopatologice ale producerii pruritului paraneoplazic nu sunt complet elucidate, dar mai multe studii indică inflamația ca fiind un mediator cheie. Unele citokine, precum IL-6 și IL-8, au un nivel crescut în insuficiența renală cronică în care pruritul cronic este frecvent. Nivelurile crescute ale IL-31, o interleukină recent descoperită, în dermatita atopică și prurigo nodular sugerează rolul acesteia în modularea pruritului cronic [36]. Un studiu recent pe un model murin al dermatitei atopice a demonstrat că terapia cu anticorpi anti-IL-31 reduce pruritul fără a influența dermatita de bază sugerând astfel potențialul lor rol în tratamentul pruritului cronic [17].

De asemenea a fost sugerată existența unei căi non-histaminergice de transmitere a pruritului cronic [44] prin activarea fibrelor nervoase C amielinice care nu răspund la histamină dar răspund la stimuli mecanici [18]. Legătura dintre această cale de transmitere a

pruritului și afecțiunile sistemice nu este încă stabilită. Sun și colab. [38] au identificat o genă specifică a pruritului, o proteina G (gastrin-releasing peptide receptor - GRPR) din măduva spinării care mediază pruritul, dar nu răspunde la stimuli pruritogeni. Neuronii GRPR-pozitivi par să formeze un circuit independent al tractului spinotalamic. Gena GRPR este un membru al familiei bombesinei, o proteină larg distribuită în tractul gastro-intestinal și sistemul nervos central precum și în tumorile maligne gastrice și pulmonare [39], dar aceste neoplazii sunt rar corelate cu pruritul cronic.

Opioidele endogene au un rol important în patogeneza pruritului per se, precum și în pruritul din bolile sistemice. S-a sugerat astfel că pruritul sistemic cronic ar fi legat de o disbalanță între opioidele mu și kappa. Deși nu a fost studiat rolul opioidelor endogene în declanșarea pruritului în limfoame, administrarea de butorphanol (un agonist kappa-opioid și antagonist mu-opioid) s-a dovedit a fi eficientă în reducerea pruritului la un pacient cu limfom non-Hodgkinian susținând posibila implicare a acestor opioide în modularea pruritului [10].

Evaluarea pacientului cu prurit paraneoplazic

Oricărui pacient suspectat de prurit paraneoplazic trebuie să i se efectueze o anamneză riguroasă și un examen clinic complet incluzând evaluarea ganglionilor limfatici. În cazul unei neoplazii deja cunoscute anamneza trebuie orientată asupra istoricului terapeutic al pacientului. Investigațiile de laborator trebuie direcționate de examinarea clinică și trebuie să includă hemoleucograma completă, lacticdehidrogenaza și testele funcționale hepatice și renale. Investigațiile imagistice toracice și abdominale sunt recomandate pentru excluderea unui limfom sau a unui cancer solid. În cazul unui pacient cu dureri osoase investigațiile trebuie orientate spre excluderea unui mielom multiplu. La un pacient cu prurit acvagenic trebuie efectuată periodic hemoleucograma completă și radiografia toracică pentru depistarea unui sindrom limfoproliferativ sau mielodisplazic.

Tratamentul pruritului la pacienții neoplazici

De cele mai multe ori tratarea neoplaziei în sine conduce la dispariția pruritului. În cazul

existenței unor medicații concomitente care pot provoca pruritul trebuie modificată doza sau să fie întrerupte dacă este posibil. Evitarea mediilor cu temperaturi extreme, purtarea de haine lejere din bumbac sau in, aplicarea zilnică intensivă de emoliente pot ameliora pruritul.

Terapia topică este de primă intenție în pruritul localizat. Dermatocorticoizii sunt folosiți ca terapie de primă linie în LCCT cu o eficiență satisfăcătoare. Cu beneficii atât asupra LCCT cât și asupra pruriturii au fost utilizate topicele cu bexarotene [16]. Alte topice au un efect direct de calmare a senzației de mâncărime. Utilizarea cremelor cu aneestezice este limitată de riscul sensibilizării și absorbției sistemice. Doxepinul sub formă topică este util prin acțiunea sa antihistaminică. Unele comunicări susțin eficiența capsaicinei aplicată topic pentru tratamentul pruriturii [15].

Fototerapia PUVA și UVB cu bandă îngustă aduc beneficii evidente pacienților cu LCCT în reducerea pruriturii probabil prin inhibarea diferențierii limfocitelor Th1 și reducerea producției de IL-2 [42].

Cele mai utilizate terapii ale pruriturii sunt însă antihistaminicele sedative (clorfeniramin, hidroxizin, doxepin). Efectele sedative pot limita utilizarea lor în timpul zilei dar pot oferi un beneficiu suplimentar în cazul pacienților cu insomnie legată de intensitatea pruriturii.

Antidepresivele de tipul inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (sertralina, paroxetina) s-au dovedit utile în tratamentul pruriturii la pacienții cu limfoame sau cancer solid [37]. Mirtazapina, un inhibitor selectiv al norepinefrinei, a fost raportat a fi eficace în tratarea pruriturii la pacienții cu limfoame cutanate, leucemie limfocitară cronică, limfom Hodgkin, prurit colestatic secundar metastazelor hepatice și insuficiența renală cronică complicând un cancer renal avansat [9, 11]. Acțiunea antipruriginoasă nu pare a fi exprimată de alți inhibitori selectivi ai recaptării norepinefrinei (venlafaxina, duloxetina) [42].

Studii recente evidențiază ameliorări semnificative ale pruriturii după administrarea de neuroleptice precum gabapentinul și pregabalinul la pacienți cu LCCT [11]. Neurolepticele acționează prin inhibarea căii centrale de transmitere a pruriturii așa cum se întâmplă și în cazul durerii neuropate [43].

O altă clasă de medicamente antipruriginoase utilizate în oncologie sunt antagoniștii receptorilor mu-opioizi. Aceștia acționează prin perturbarea legăturilor interneuronale opioid dependente care transmit senzația de prurit [29]. Naltrexone și naloxone au fost utilizate cu succes în tratamentul pruriturii din LCCT precum și al pruriturii uremic și colestatic [29]. Butorphanolul un nou agent agonist kappa-opioid și antagonist mu-opioid și-a dovedit eficiența în cazuri de prurit refractar la alte medicații [10].

Thalidomida a fost utilizată pentru mai multe decenii pentru acțiunea sa antipruriginoasă prin suprimarea producției excesive de TNF α , și prin efectul depresor al sistemului nervos periferic și central, dar riscul său teratogenic ridicat a limitat utilizarea sa [43]. Thalidomida rămâne un agent antipruriginos de a doua linie dar care ar putea fi luat în considerare prin includerea în terapia chimioterapică a neoplaziilor. Paradoxal lenalidomida, un analog al thalidomidei introdus în 2004 și aprobat pentru tratamentul sindroamelor mielodisplazice și a mielomului multiplu, pare a induce pruritul la peste 40% dintre pacienți [4].

Aprepitant, un antagonist al neurokinin-1 care blochează eliberarea de substanță P, a fost utilizat inițial ca antiemetic la pacienții cu chimioterapie dar se anunță ca o alternativă eficientă a terapiei pruriturii fiind deja utilizat cu succes în cazuri de prurit rebel la pacienți cu sindrom Sezary și în stadii avansate de sarcom, carcinom mamar și cancer pulmonar non-microcelular [12, 40, 41].

Concluzie

Pruritul cronic poate fi considerat un semn paraneoplazic. Deși pruritul poate fi prezent cu ani de zile înainte ca neoplazia să devină detectabilă nu pare a fi justificată efectuarea unor investigații amănunțite pentru detectarea unei tumori solide decât dacă există și alte semne clinice sau leziuni cutanate care sugerează existența neoplaziei.

Cu toate că există o multitudine de opțiuni terapeutice controlul pruriturii pacienților neoplazici reprezintă o adevărată provocare în condițiile în care mecanismele fiziopatogenice ale pruriturii paraneoplazic rămân în mare parte neclare. Noi descoperiri în ceea ce privește mediatorii și căile lor de acțiune vor conduce la

dezvoltarea unor noi terapii. În prezent terapiile combinate care blochează transmiterea mediatorilor și reduc sensibilizarea sunt de primă intenție.

Bibliografie:

- [1] Askling J., Linet M., Gridley G., et al. - Cancer incidence in a populationbased cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 2002; 123: 1428-1435.
- [2] Bolognia J.L., Brewer Y.P., Cooper D.L. - Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). An analytic review. *Medicine (Baltimore)*. 1991; 70:269-80.
- [3] Bolognia J.L., Cooper D.L., Glusac E.J. - Toxic erythema of chemotherapy: A useful clinical term. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59: 524-529.
- [4] Bonkowski J., Vermeulen L.C., Kolesar J.M. - The clinical utility of lenalidomide in multiple myeloma and myelodysplastic syndromes. *J Oncol Pharm Pract*. 2010; 16: 223-232.
- [5] Brown J., Winkelmann R.K. - Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1968; 47(1): 33-51.
- [6] Bryant R. - Use of a protocol to minimize hypersensitivity reactions with asparaginase administration. *J Intraven Nurs*. 2001; 24: 169-173.
- [7] Byrd J.A., Scherschun L., Chaffins M.L., et al. - Eosinophilic dermatosis of myeloproliferative disease: Characterization of a unique eruption in patients with hematologic disorders. *Arch Dermatol*. 2001; 137: 1378-1380.
- [8] Chiang H.C., Huang V., Cornelius L.A. - Cancer and itch. *Semin Cutan Med Surg*. 2011; 30(2): 107-12.
- [9] Davis M.P., Frandsen J.L., Walsh D., et al. - Mirtazapine for pruritus. *J Pain Symptom Manage*. 2003; 25: 288-291.
- [10] Dawn A.G., Yosipovitch G. - Butorphanol for treatment of intractable pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54:527-531.
- [11] Demierre M.F., Taverna J. - Mirtazapine and gabapentin for reducing pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 543-544.
- [12] Duval A., Dubertret L. - Aprepitant as an antipruritic agent? *N Engl J Med*. 2009; 361: 1415-1416.
- [13] Erskine J.G., Rowan R.M., Alexander J.O., Sekoni G.A. - Pruritus as a presentation of myelomatosis. *Br Med J*. 1977; 1:687-688.
- [14] Fujita Y., Sato-Matsumura K.C., Ohnishi K. - Transient acantholytic dermatosis associated with B symptoms of follicular lymphoma. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32:752-4.
- [15] Gooding S.M., Canter P.H., Coelho H.F., et al. - Systematic review of topical capsaicin in the treatment of pruritus. *Int J Dermatol* 2010; 49: 858-865.
- [16] Gorge T., Schiller M. - Pruritus in cutaneous T-cell Lymphoma, in Misery L, Stander S (eds): *Pruritus*. London, Springer, 2010, pp 121-124.
- [17] Grimstad O., Sawanobori Y., Vestergaard C., et al. - Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2009; 18(1): 35-51.
- [18] Johaneck L.M., Meyer R.A., Friedman R.M., et al. - A role for polymodal C-fiber afferents in nonhistaminergic itch. *J Neurosci*. 2008; 28(30): 7659-69.
- [19] Jones EA, Bergasa NV. - Why do cholestatic patients itch? *Gut* 1996; 38: 644-645.
- [20] Khalifa N., Singer C.R., Black A.K. - Aquagenic pruritus in a patient associated with myelodysplasia and T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46:144-5.
- [21] King N.K., Siriwardana H.P., Coyne J.D. - Siriwardana AK. Intractable pruritus associated with insulinoma in the absence of multiple endocrine neoplasia: a novel paraneoplastic phenomenon. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38:678-80.
- [22] Kumar S.S., Kuruvilla M., Pai G.S., et al. - Cutaneous manifestations of non-Hodgkin's lymphoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003; 69(1): 12-5.
- [23] Li A., Hogan D.J., Sanusi I.D., Smoller B.R. - Granuloma annulare and malignant neoplasms. *Am J Dermatopathol*. 2003; 25(2): 113-6.
- [24] Lidstone V., Thorns A. - Pruritus in cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 2001; 27: 305-312.
- [25] Lokich J., Anderson N. - Paclitaxel hypersensitivity reactions: A role for docetaxel substitution. *Ann Oncol* 1998; 9: 573.
- [26] Meyer N., Paul C., Misery L. - Pruritus in cutaneous T-cell lymphomas: Frequent, often severe and difficult to treat. *Acta Derm Venereol*. 2010; 90: 12-17.
- [27] Moore R., Devere T.S. - Epidermal manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin*. 2008; 26:17-29.

- [28] Negin B.P., Riedel E., Oliveria S.A., et al - Symptoms and signs of primary melanoma: Important indicators of Breslow depth. *Cancer* 2003; 98: 344-348.
- [29] Phan N.Q., Bernhard J.D., Luger T.A., et al. - Antipruritic treatment with systemic mu-opioid receptor antagonists: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 63:680-688.
- [30] Polat M., Oztas P., Ilhan M.N., et al. - Generalized pruritus: a prospective study concerning etiology. *Am J Clin Dermatol.* 2008; 9(1):39-44.
- [31] Ratnaval R.C., Burrows N.P., Marcus R.E., Norris P.G. - Aquagenic pruritus and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Dermatol.* 1993; 129(3): 348-9.
- [32] Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2007; 48(5): 855-65.
- [33] Rubenstein M., Duvic M. - Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol.* 2006; 45: 251-256.
- [34] Shirani Z., Kucenic M.J., Carroll C.L., Fleischer A.B. jr, Feldman S.R., Yosipovitch G., et al. Pruritus in adult dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29: 273-6.
- [35] Sliesoraitis S., Chikhale P.J. - Carboplatin hypersensitivity, *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15:13-18.
- [36] Sonkoly E., Muller A., Lauerma A.I., et al. - IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(2): 411-7.
- [37] Ständer S., Böckenholt B., Schürmeyer-Horst F., et al. - Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: Results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. *Acta Derm Venereol.* 2009; 89:45-51.
- [38] Sun Y.G., Chen Z.F. - A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature.* 2007; 448(7154): 700-3.
- [39] Sun Y.G., Zhao Z.Q., Meng X.L., Yin J., Liu X.Y., Chen Z.F. - Cellular basis of itch sensation. *Science.* 2009; 325:1531-4.
- [40] Vincenzi B., Fratto M.E., Santini D., et al. - Aprepitant against pruritus in patients with solid tumours. *Support Care Cancer* 2010; 18: 1229-1230.
- [41] Vincenzi B., Tonini G., Santini D. - Aprepitant for erlotinib-induced pruritus. *N Engl J Med* 2010; 363: 397-398.
- [42] Wang H., Yosipovitch G. - New Insights into the pathophysiology of chronic itch in patients with end stage renal failure, chronic liver disease and lymphoma. *Int J Dermatol.* 2010; 49:1-12.
- [43] Yosipovitch G. - Chronic pruritus: A paraneoplastic sign. *Dermatol Ther.* 2010; 23:590-596.
- [44] Yosipovitch G., Carstens E., McGlone F. - Chronic itch and chronic pain. Analogous mechanisms. *Pain.* 2007; 131:4-7.
- [45] Zirwas M.J., Seraly M.P. - Pruritus of unknown origin. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45(6):892-6.
- [46] Zylicz Z., Krajnik M. - Pruritus in the course of malignancy, in Misery L, Stander S (eds): *Pruritus.* London, Springer, 2010, pp 191-194.