

Prurito Neuropático Neuropathic Pruritus

Orellana, M. (1); Yáñez (2); Gutiérrez, J. (3); Hidalgo, G. (4); Valenzuela, F. (5)

Resumen

El prurito neuropático es una forma patológica de prurito, donde la curva estímulo-respuesta que rige la sensación normal se ha distorsionado y la sensación de prurito está fuera de proporción o incluso completamente independiente de los estímulos pruritogénicos.

Al igual que el dolor neuropático, el prurito neuropático aún es poco conocido, a pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos de éste.

La causa del prurito neuropático puede ser extremadamente difícil de precisar. El tratamiento eficaz requiere de la identificación anatómica y etiológica del problema neurológico y la instauración de un tratamiento modificador de la enfermedad. En algunos casos, esto puede ser neuroquirúrgico. El prurito neuropático no suele responder a antihistamínicos, esteroides tópicos u otros medicamentos eficaces para tratar el prurito convencional. Por otra parte, al igual que otros síntomas neurológicos, el prurito puede indicar un problema neurológico potencialmente grave que puede necesitar tratamiento rehabilitador.

Palabras Clave: Prurito neuropático; antihistamínicos; esteroides tópicos; rehabilitación.

Abstract:

Neuropathic Pruritus is a pathological form of itching, where stimulus-response curve governing normal sensation, has been distorted and itching sensation is out of proportion or even completely independent pruritogenic stimuli. As neuropathic pain, neuropathic pruritus is still poorly understood, despite advances in understanding the mechanisms thereof. The cause of neuropathic itch can be extremely difficult to pinpoint. Effective treatment requires identification of anatomical and etiological neurological problem, and the establishment of a disease-modifying treatment. In some cases, this may be neurosurgical. The neuropathic pruritus not usually respond to antihistamines, topical steroids or other effective drugs to treat itching conventional. Moreover, like other neurological symptoms, pruritus may indicate a potentially serious neurological problem that may need rehabilitation treatment.

Keywords: Neuropathic pruritus; antihistamines; topical steroids; rehabilitation.

(1, 2, 3, 4) *Fisiatras COANIQUEM*
(5). *Dermatólogo. Departamento de Dermatología*
Universidad de Chile. COANIQUEM.

Fisiología del Prurito

La piel y el sistema nervioso de los animales pueden confundirse anatómicamente en algunas ocasiones. En el hombre, hasta la duodécima semana de vida embrionaria no es confiable su dicotomía, pues el ectodermo o ectoblasto se muestra como una unidad. Las terminaciones de salida de las células epidérmicas y dérmicas constituyen parte de la inervación más densa en el ser humano.

Clínicamente, podemos ver en pacientes la aparición de placas eccematosas o psoriáticas después de seccionarse fibras nerviosas o afección en la cicatrización al establecer el diagnóstico de alguna neuropatía, como la diabética.

El prurito es una sensación específica de la piel y de ciertas mucosas. Su conocimiento genético, molecular y neurobiológico se ha incrementado en la última década (1).

Existen similitudes entre las vías del dolor y del prurito, por lo que la adecuada comprensión de los mecanismos de las primeras nos puede ayudar a comprender mejor las segundas. Las vías específicas para el prurito se conocen como "unidades de prurito" de las fibras C o A-δ de conducción lenta (desmielinizadas), distintas a los receptores periféricos del dolor. Este mecanismo se demostró con el descubrimiento de las vías centrales específicas

en el gato. Los investigadores comprobaron que las neuronas espinotalámicas se estimulan selectivamente por histamina y no por estímulos térmicos o nocivos. Los nervios que conducen el estímulo pruritogénico funcionan en ambos sentidos hacia el cerebro y al igual que las fibras neurovegetativas, liberan en sus extremidades sustancias (neuromediadores) que controlan las funciones de la piel.

Aunque comienzan a identificarse algunas zonas activas encefálicas del prurito, la anatomía cutánea específica aún es un misterio. Estos hallazgos explican que una lesión en la vía espinotalámica lateral inhibe el prurito, el dolor y la temperatura, pues el prurito se produce por elementos neurales específicos, periféricos y centrales (2).

Neuromediadores del Prurito

Las fibras nerviosas que conducen las señales para generar prurito se localizan en la subepidermis y algunas veces penetran la epidermis. Las terminales nerviosas libres, localizadas en la epidermis/subepidermis, contienen neuropéptidos como sustancia P, neurokinina A y CGRP; mientras que las fibras más profundas, situadas alrededor de los vasos sanguíneos, contienen péptido intestinal vasoactivo y neuropéptido Y.

La capsaicina es un fármaco que se prescribe para tratar el prurito, que libera neuropéptidos de las fibras C e inhibe el transporte axoplásmico de los transmisores sensoriales. Algunos estudios mencionan que el prurito inducido por neuropéptidos produce la activación de los mastocitos. La función principal de los neuropéptidos es producir un efecto trófico e inmunomodulador en la piel (concentración de 10 a 11 M). En condiciones fisiológicas, los opiodes incrementan el prurito ocasionado por la histamina. El prurito es un efecto secundario que se produce al administrar morfina y otros opioides por vía parenteral (3).

Incidencia

Las lesiones por quemadura, a medida que evolucionan, causan prurito intenso. Aunque el prurito puede comenzar a los pocos días, no necesariamente se detiene cuando la cicatrización es completa, y éste se ha prolongado durante un máximo de 2 años en algunos casos.

La incidencia publicada de prurito post quemadura va en rangos desde 80 hasta 100%. Usando escala lineal analógica visual (0-10), 70% de los niños y 50% de los adultos presenta prurito severo (>5) (6).

Cronología

La duración del prurito varía de unas pocas semanas a varios años. Se reporta la máxima duración en la fase proliferativa de la cicatrización (34,36%), seguido por la fase de remodelación (34,09%) y la fase aguda (20,45%). El término prurito “agudo” se refiere hasta el periodo de cicatrización de la herida de aproximadamente 6 meses, mientras que el término prurito “crónico” hasta 2 años. Sin embargo, incluso 7 años después del evento de lesión, la incidencia de prurito sigue siendo de un 44%. En estos estudios, el área total de la superficie corporal total quemada oscila entre 19 y 24%. La gran mayoría de los pacientes con quemaduras se ve afectado por prurito “agudo”, que es independiente de la profundidad de la lesión (1,2,3).

Factores de Riesgo

Los factores que afectan a la severidad del prurito son el área comprometida, profundidad de la quemadura y duración del

tiempo de cicatrización. Un área de superficie mayor causaría un estímulo mayor de prurito. Si una herida permanece abierta durante más de 3 semanas es muy probable que presente cicatrices hipertróficas y con prurito. Quemaduras injertadas y profundas son insensibles durante meses y es improbable que piquen. No se ha encontrado ninguna incidencia en edad y género. Curiosamente, las variaciones han sido reportadas de acuerdo a la zona afectada. En un estudio, 100% de las quemaduras en la pierna y 70% de las quemaduras del brazo presentaron prurito. Curiosamente, nadie con quemadura facial habría presentado prurito (1,5).

Impacto del Prurito Persistente

Interferencia en el trabajo cómodo y en el juego, además de favorecer trastornos del sueño. Mala calidad de vida, tendencia a depresión y ansiedad. El rascado constante podría causar daños en la piel, predisponiendo a otro injerto de piel (5).

Dolor Neuropático Post-Lesión por Quemadura

Dolor neuropático se define como dolor iniciado o causado por una lesión primaria o una disfunción en el sistema nervioso periférico o central. Consiste en síntomas de dolor como “alfiler y aguja”, urente, lancinante o sensación eléctrica con ocurrencia común en pacientes con quemaduras. Este dolor es, a menudo, una queja significativa en el seguimiento a largo plazo y tiene impacto en la calidad de vida del paciente.

El dolor neuropático post quemadura se ha documentado entre un 2 y un 29% de los casos. Existen pocas publicaciones en relación a este tema. En dos estudios que examinaron un total de 534 pacientes quemados al menos 1 año después de la lesión, el 71% y el 82% reportó sensaciones parestésicas y el 36% y el 34% reportó dolor en su cicatriz de la quemadura, respectivamente. Estas sensaciones se asociaron con tamaño de la quemadura e injerto de piel.

La fisiopatología del dolor por cicatriz de quemadura se encuentra en estudio. Puede afectar calidad de vida, capacidad de volver al trabajo, el estado funcional y el bienestar emocional. Existe una relación de curso temporal entre los síntomas neuropáticos después del cierre de una herida por quemadura. La aparición de los síntomas se produjo alrededor de 4 meses, mejoró en alrededor de 7 meses y se resuelve en alrededor de 13 meses. La comprensión de la historia natural permitirá a los médicos a identificar mejor, pronosticar, y brindar el mejor cuidado de sus pacientes quemados con tales síntomas (9).

¿Qué Causa el Prurito Neuropático?

Entre las sensaciones somatosensoriales, el prurito es el menos comprendido y los circuitos neuronales subyacentes aún están en proceso de ser identificados. Prácticamente, nada se sabe acerca de las bases celulares y moleculares del prurito en circunstancias patológicas. Resultados hasta la fecha sugieren que las lesiones en cualquier parte del sistema nervioso periférico (PNS) o sistema nervioso central (SNC) que dañan la transducción o transformación neuronal, pueden causar prurito neuropático. La causa del prurito puede ser una lesión a nivel de nervio, raíz nerviosa, médula espinal o cerebro. Lo importante es la ubicación anatómica de la lesión, no su etiología.

Prurito neuropático se ha asociado con la mayoría de las principales categorías de enfermedades neurológicas que van

desde el accidente cerebrovascular, tumores y malformaciones vasculares, a la enfermedad desmielinizante y compresión radicular.

Dolor y prurito son sensaciones distintas, con una compleja interacción entre ellas. La teoría específica acerca del prurito ha sido estudiada gracias al descubrimiento de neuronas selectivas en la periferia y en médula espinal. La idea de dos sistemas neuronales separados es en relación a la interacción antagonista entre prurito y dolor: al realizar un rascado, el dolor puede abolir al prurito y el uso de analgésicos opiodes pueden generar prurito.

La inhibición del prurito por estímulos dolorosos ha sido experimentalmente demostrada con el uso de una variada gama de estímulos termales, mecánicos y químicos. Recientes estudios han demostrado que estímulos de alta temperatura y rascado producen una mayor reducción del prurito que el estímulo a baja temperatura.

Sin embargo, datos recientes muestran similares mediadores y mecanismos de sensibilización neuronal en la periferia y en el sistema nervioso central en prurito y dolor: receptores activadores Proteinasa (PAR-2) han sido vinculados para ambos dolor y prurito. Recientemente, el importante rol del factor de crecimiento nervioso (NGF) ha sido tanto para el prurito como para el dolor: aumento en la expresión de NGF, crecimiento de fibra nerviosa y del receptor NGF han mediado la sensibilización primaria en las fibras aferentes encontradas en dolor y en el prurito por dermatitis atópica, siendo relacionadas con el aumento sérico en los niveles NGF y sustancia P (10). Tratamientos anti-NGF han sido probados con éxito en animales con dolor y en aquéllos con dermatitis atópica (16).

El patrón de sensibilización central entre dolor y prurito son bastante similares: estimulación dolorosa en la periferia puede generar sensibilización central incluyendo hipersensibilidad al tacto (alodinia) y al estímulo por pinchazo (hiperpatía). Basadas en estas similitudes, terapias analgésicas para dolor neuropático han sido exitosamente utilizadas para el tratamiento del prurito crónico: efectos antipruriginosos fueron observados usando carbamazepina, gabapentina y pregabalina.

Investigaciones sobre factores genéticos relacionados al prurito, mostraron una nula relación entre conductas de rasgado por cloroquina y test de dolor con calor. Estos resultados mostraron que los mismos genes se encuentran involucrados en la modulación de dolor y prurito.

La variabilidad genética de estos genes aparecen como antagonistas, promoviendo sensibilidad al prurito, pero resistencia al dolor (o viceversa).

Prurito Crónico y Dolor Crónico: Mecanismos Análogos

Prurito crónico tiene muchas similitudes con el dolor crónico. Ambas son experiencias sensoriales desagradables, y consisten en fenómenos multidimensionales, incluyendo discriminación sensorial, cognitiva, valorativa, afectiva y componentes motivacionales. Sin embargo, los patrones conductuales de respuesta son diferentes: el dolor agudo provoca un reflejo de retirada, mientras que el prurito agudo lleva a un reflejo de rascado. Sin embargo, ambos pueden llevar a un deterioro grave en la calidad de vida en su estado crónico (7).

Una diferencia importante entre las sensaciones de prurito y dolor es que el prurito se limita a la piel y algunas mucosas adyacentes (conjuntiva, tráquea). Curiosamente, los nervios en

la capa más profunda de la dermis reticular y grasa subcutánea no transmiten el prurito. Durante los últimos 10 años, se ha llegado a reconocer que el prurito tiene sus propias fibras nerviosas C, sensibles a histamina (8).

Estas neuronas son sensibles a los estímulos pruritogénicos y térmico, pero no a los estímulos mecánicos. Estas fibras nerviosas también mostraron actividad espontánea en un paciente con prurito crónico (8). Ahora está claro que existen otras fibras nerviosas C, que también pueden transmitir el prurito. La existencia de estas fibras explica por qué estímulos mecánicos como la lana pueden inducir prurito (9).

Sensibilización Periférica y Central en el Prurito Crónico puede Ser Similar al Dolor Crónico

La sensibilización de las terminaciones nerviosas es un mecanismo bien conocido de dolor inflamatorio. Un mecanismo similar puede ocurrir también en el prurito crónico. Los pacientes con prurito crónico poseen un aumento en la densidad de la inervación en piel. Además, en los pacientes con dermatitis atópica se ha encontrado que han aumentado los niveles de neurotrofinas en la piel y suero, incluyendo neurotrofina NGF y 4 (7). Estas mismas neurotrofinas son elevadas en el dolor localizado crónico y se sabe que sensibilizan a los nociceptores. Es concebible que también pueden sensibilizar a las fibras C que participan en prurito.

Prurito Neuropático versus Dolor Neuropático

Prurito neuropático se define como un prurito que se presenta debido a la patología situada en cualquier punto a lo largo de la vía aferente del sistema nervioso. Es similar al dolor neuropático, incluyendo sensaciones de ardor, escozor y parestias. Los dermatólogos suelen pasar por alto la asociación de este tipo de prurito con el dolor, mientras que los neurólogos y especialistas del dolor a menudo pasan por alto el prurito en el marco de dolor neuropático. El prurito es un síntoma común de la neuralgia post-herpética crónica (en más de 40% de los pacientes), en relación con el dolor o como una presentación única. Curiosamente, en la mayoría de los casos, el prurito se encuentra en la cara, que no es un sitio común para el prurito crónico (11).

Los posibles mecanismos incluyen hiperactividad eléctrica de las neuronas centrales desafrentadas que envían señales de prurito, preservación de señales pruriginosas de fibras nerviosas procedentes de dermatomas vecinos, o desequilibrio entre excitación e inhibición de las neuronas sensoriales de segundo orden. Otras formas comunes de prurito neuropático incluyen prurito braquioradial que está asociado con prurito y sensación de ardor a lo largo de la zona braquioradial del brazo, así como en el cuello. Con frecuencia implica compresión de los segmentos C5-C8 de raíz cervicales (12). Se ha documentado en varias enfermedades desmielinizantes, por ejemplo, el prurito ha sido reportado en 5% de la esclerosis múltiple (EM), pacientes con características semejantes reportados en la EM asociados ataques paroxísticos de dolor (signo de Lhermitte). Aunque el dolor crónico localizado se divulga a menudo en relación con la neuropatía diabética, prurito rara vez se ha reportado.

Interacciones entre los Neuromediadores y su Asociación con Prurito Crónico

Muchos neuromediadores están implicados tanto en prurito crónico como en dolor crónico, incluyendo los opiáceos, proteasas, sustancia P, factor de crecimiento nervioso (NGF), neurotrofina 4 y sus respectivos receptores, incluyendo opioides l y j, receptores del receptor activado por proteína PAR-2, tirosina kinasa del receptor TrkA, tipos vainilloides de potencial receptor transitorio (TRPV) canales de iones, y los receptores cannabinoides CB1 y CB2. Además, los queratinocitos expresan una variedad de mediadores y receptores neuronales, todos los cuales parecen estar implicados tanto en sensaciones prurito como de dolor. Los queratinocitos también tienen canales de voltaje ATP y adenosina similares a las fibras nerviosas C (14). No está claro cómo los queratinocitos están involucrados en prurito crónico y la transmisión del dolor o de la forma en que interactúan con las fibras nerviosas C, que se encuentran en proximidad cercana a los queratinocitos. Una hipótesis es que los queratinocitos pueden actuar como receptores de prurito en determinadas condiciones inflamatorias y posiblemente transmiten sensaciones de dolor.

Opiáceos y Prurito

La percepción de prurito es modificado por los opiáceos endógenos a través de los receptores opioides-l. Esto condujo a la utilización de antagonista opioide como anti-pruriginosos. El prurito generalizado puede ser inducido por un desequilibrio entre los sistemas opioides L-y-j. La activación de los receptores opioides-l estimula la percepción de prurito, mientras que opioide-j inhibe la estimulación de los efectos del receptor-l tanto central como periféricamente (15). El papel de los opioides en la inducción del prurito es más complejo y se asocia con la activación de los receptores opioides en la piel. En particular, la supresión de los receptores opioides-l en ratones knockout, después de la inducción de la dermatitis de la piel seca, ha tenido un impacto significativo en el aumento de la densidad de las fibras nerviosas epidérmicas, y significativamente menor comportamiento de rascado en comparación con ratones de tipo salvaje (17). El infiltrado inflamatorio, compuesto de mastocitos y linfocitos de células T, no se correlaciona con las alteraciones en los receptores de opioides, lo que sugiere que los opioides pueden ejercer prurito sin inflamación o activación de los mastocitos como se creía anteriormente. Nociceptina, el ligando endógeno para el receptor de péptido opioide like-1 (ORL1), es otro receptor opioide encontrado en la participación de prurito (18).

Prostanoides y Prurito

Parece que sólo las neuronas pruriginosas que muestran activación duradera después de la histamina son excitadas por PGE2 y fibras mecanosensibles no responden tanto a la histamina y PGE2 (18). PGE2 también se ha demostrado que tiene efecto pruritogénico sin inducir la extravasación de proteínas en pacientes con dermatitis atópica y sanos, lo que sugiere que la acción periférica de prostanoides no es únicamente a través de la histamina, y que los prostanoides pueden potenciar prurito a través de un efecto no específico sobre las fibras nerviosas. El factor de necrosis tumoral [TNF], interleukina-1 [IL-1], y la interleukina-6 [IL-6] son contribuyentes significativos al dolor crónico. En prurito crónico, IL-2 y TNF ayudan a la patogénesis del prurito asociado con las enfermedades crónicas inflamatorias

de la piel. Esto condujo al desarrollo de anti-inflamatorios tópicos no esteroideos, tales como tacrolimus y pimecolimus, que inhiben la producción de IL-2 e inhiben el prurito.

Estrategias de Tratamiento para Prurito Crónico

En la actualidad, no existen fármacos específicos para prurito crónico. Sin embargo, los recientes hallazgos de redes neuronales selectivas potencialmente implicadas en la transmisión de prurito, mostraron resultados favorables con anticonvulsivantes, antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), así como combinados de serotonina-norepinefrina (SNRI). Para prurito crónico más localizado, los agentes tópicos que trabajan directamente en el sitio de aplicación, han mostrado buena respuesta, incluyendo anestésicos locales, agotadores de sustancia P, tales como la capsaicina, y antiinflamatorios tales como aspirina tópica y salicilatos.

Antagonistas y Agonistas-Antagonistas Opiáceos

Agonistas kappa han mostrado resultados prometedores en estudios de fase 3 para la enfermedad renal crónica asociada a prurito. Sin embargo, aún no están disponibles en el mercado (19). Butorfanol, un j-agonista y un antagonista de l, se reportó como un tratamiento eficaz para los pacientes con prurito crónico, intratable y grave debido a enfermedad inflamatoria de piel y enfermedades sistémicas (21).

Reducción central en la Percepción de Prurito

La gabapentina y pregabalina, así como los nuevos inhibidores de recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI), que inhiben la recaptación presináptica de serotonina y norepinefrina; han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la neuropatía diabética. En la actualidad, el tratamiento farmacológico del prurito neuropático así como prurito crónico, se limita en gran medida al uso de estos fármacos. La mirtazapina, un SNRI, es más eficaz que el más nuevo IRSN venlafaxina y duloxetina, posiblemente debido a su efecto sedante y reducción de prurito nocturno (21).

Antiinflamatorios

La administración oral de aspirina, un inhibidor de la ciclooxigenasa, no mejoró el prurito. Sin embargo, los salicilatos tópicos y aspirina tópica pueden reducir significativamente el prurito en pacientes con prurito crónico localizado, similar a su efecto en la reducción del dolor en la neuralgia postherpética (21). Similar al dolor neuropático crónico, casos refractarios de prurito crónico, a menudo requieren el uso de dos agentes con mecanismos sinérgicos de acción.

Correspondencia:
Dr. Matías Orellana
Email morellana@coaniquem.cl
Av. San Francisco 8586
Pudahuel
Santiago
CHILE

Referencias Bibliográficas

1. Van Loey NEE, Bremer M, Faber AW, Middelkoop E, Nieuwenhuis MK, TheResearch Group. Itching following burns: epidemiology and predictors. *Br J Dermatol* 2008;158(1):95-100.
2. Willebrand M, Low A, Dyster-Aas J, Kildal M, Andersson G, Ekselius L, et al. Pruritus, personality traits and coping in long-term follow-up of burn injured patients. *Acta Derm Venereol* 2004;84(5):375-80.
3. Bell L, McAdams T, Morgan R, Parshley PF, Pike RC, Riggs P, et al. Pruritus in burns: a descriptive study. *J Burn Care Res* 1988;9(3).
4. Jung SI, Seo CH, Jang K, Ham BJ, Choi IG, Kim JH, et al. Efficacy of naltrexone in the treatment of chronic refractory itching in burn patients: preliminary report of an open trial. *J Burn Care Res* 2009;30(March-April (2)):257-60 [discussion 261].
5. Goutos I. Re: 'Scratching the surface-managing the itch associated with burns: a review of current knowledge' [*Burns* 34 (2008) 751-760]. *Burns* 2009;(February).
6. Malenfant A, Forget R, Papillon J, Amsel R, Frigon JY, Choiniere M. Prevalence and characteristics of chronic sensory problems in burn patients. *Pain* 1996;67(2-3):493-500.
7. Dalgard F, Svensson A, Holm JO, Sundby J. Self-reported skin morbidity among adults: associations with quality of life and general health in a Norwegian survey. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:120-5.
8. Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, Hilliges M, Torebjork HE, Handwerker HO. Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J Neurophysiol* 2003b;89:2441-8.
9. Ikoma A, Steinho M, Stander S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:535-47.
10. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Hino T, Kagoura M, Morohashi M. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:71-9.
11. Oaklander AL, Bowsher D, Galer B, Haanpaa M, Jensen MP. Herpes zoster itch: preliminary epidemiologic data. *J Pain* 2003;4:338-43.
12. Crevitis L. Brachioradial Pruritus - a peculiar neuropathic disorder. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:803-5. TRK-820. *Eur J Pharmacol* 2002;435:259-64.
13. Ostermann PO, Westerberg CE. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Brain* 1975;98:189-202.
14. Steinho M, Bienenstock J, Schmelz M, Maurer M, Wei E, Biro T. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J Invest Dermatol* 2006;126:1705-18.
15. Togashi Y, Umeuchi H, Okano K, Ando N, Yoshizawa Y, Honda T, et al. Antipruritic activity of the kappa-opioid receptor agonist, TRK-820. *Eur J Pharmacol* 2002;435:259-64.
16. Umeuchi H, Togashi Y, Honda T, Nakao K, Okano K, Tanaka T, et al. Involvement of central mu-opioid system in the scratching behavior in mice, and the suppression of it by the activation of kappa-opioid system. *Eur J Pharmacol* 2003;477:29-35.
17. Bigliardi QM, Gaveriaux-Ru C, Pfaltz K, Bady P, Baumann T, Ruffli T, et al. Deletion of mu- and kappa-opioid receptors in mice changes epidermal hypertrophy, density of peripheral nerve endings, and itch behavior. *J Invest Dermatol* 2007;127:1479-88.
18. Andoh T, Yageta Y, Takeshima H, Kuraishi Y. Intradermal nociceptin elicits itch-associated responses through leukotriene B(4) in mice. *J Invest Dermatol* 2004;123:196-201.
19. Pisoni RL, Wikstrom B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3495-505.
20. Dawn AG, Yosipovitch G. Butorphanol for treatment of intractable pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:527-31. et al.
21. Yosipovitch G, Duque MI, Fast K, Dawn AG, Coghill RC. Scratching and noxious heat stimuli inhibit itch in humans: a psychophysical study. *Br J Dermatol* 2007.
22. Summey Jr BT, Yosipovitch G. Pharmacologic advances in the systemic treatment of itch. *Dermatol Ther* 2005;18:328-32.