

Aquagener Pruritus als Warnzeichen eines inneren Tumorleidens – eine Fallvorstellung und Literaturübersicht

Aquagenic Pruritus as a Danger Sign for an Internal Neoplasm – A Case Report and Literature Review

Autoren

P. Troitzsch, R. Panzer, S. Emmert, A. Thiem

Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsmedizin Rostock

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1150-0796> |

Akt Dermatol 2020; 46: 389–393

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Paulina Troitzsch, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Rostock, Strempelstraße 13, 18057 Rostock
paulina.troitzsch@med.uni-rostock.de

ZUSAMMENFASSUNG

Aquagener Pruritus (AP), d.h. Jucken, Kribbeln, Brennen nach Wasserkontakt, ist ein häufiges Symptom bei Polycythaemia vera und anderen myeloproliferativen Neoplasien, kann aber auch unabhängig davon auftreten. Wie andere Formen des Pruritus schränkt AP die Lebensqualität der Betroffenen häufig ein und kann zu einem hohen Leidensdruck führen. Zur Pathogenese existieren unterschiedliche Erklärungsansätze, jedoch kein einheitliches Konzept.

Passend dazu sprechen Patienten auch nur zum Teil auf vorhandene Therapien an, die überwiegend off label sind. In dieser Literaturübersicht zum AP werden beschriebene Pathomechanismen diskutiert und mögliche Therapieformen genannt. Ein verbessertes Verständnis von AP soll dazu beitragen, dieses Symptom zu erkennen und an mögliche zugrunde liegende Erkrankungen, insbesondere an ein inneres Tumorleiden, zu denken.

ABSTRACT

Aquagenic pruritus, i.e. itching, tingling or burning after contact with water, is a frequent symptom of polycythaemia vera or other myeloproliferative neoplasia; however, it can also appear independently. As other forms of pruritus, it often limits daily life activities and can lead to high emotional distress. While different approaches regarding its pathogenesis exist, a comprehensive concept is not yet established. Accordingly, only some patients respond well to existing treatments, which are often off-label. This review of aquagenic pruritus discusses described pathogenic mechanisms and specifies possible therapeutic approaches. An improved knowledge about AP should help to recognize this symptom and consider potential underlying diseases, e.g. importantly an intern neoplasm.

Kasuistik

In unserer Ambulanz stellte sich ein 74-jähriger Mann mit seit ca. 1 ½ Jahren bestehendem Juckreiz nach Wasserkontakt vor. Dieser trat zunächst nur nach dem Duschen am Rücken, Hinterkopf und an den Armen auf und blieb dann für ca. 30–45 Minuten bestehen. Später führten auch Schwitzen oder ein schneller Wechsel zwischen Kälte und Wärme („schnelles Zu-Bett-Gehen“) zu Juckreiz. Außerdem berichtete er von gelegentlichen Parästhesien – unabhängig vom Kontakt zu Wasser oder Wärme. Hautveränderungen wurden nie beobachtet. Eine B-Symptomatik lag ebenfalls nicht vor. Vortherapien mit systemischen Antihistaminika und lokalen Steroiden erbrachten keine Juckreiz-Linderung.

Klinisch-anamnestisch diagnostizierten wir einen aquagenen Pruritus und initiierten eine weiterführende Diagnostik.

Laborchemisch fielen eine erhöhte Serumtryptase (25 µg/l; Normwert <11 µg/l) und im Differenzialblutbild unreife Zellen der myeloischen Reihe auf. Deshalb stellten wir den Patienten in der Medizinischen Klinik für Hämatologie/Oncologie der Universitätsmedizin Rostock vor, wo eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt wurde. Ein Hinweis auf eine systemische Mastozytose bestand nicht, jedoch zeigten sich in der histopathologischen Untersuchung eine stimulierte Granulopoese sowie eine geringgradig dysplastische Megakaryopoese. Bei Verdacht auf eine frühe myeloproliferative Neoplasie wurden zusätzlich molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt. Diese erbrachten den Nachweis einer heterozygoten JAK2-V617F-Mutation. Eine BCR-ABL-Translokation im peripheren Blut wurde nicht nachgewiesen. In Zusammenschau der erhobenen Befunde wurde eine präfibrotische primäre Myelofibrose, d.h. eine

Frühform einer myeloproliferativen Erkrankung, diagnostiziert. Eine daraufhin eingeleitete Aderlass-Therapie konnte zusammen mit topischer Anwendung von Polidocanol den Juckreiz reduzieren.

Einleitung

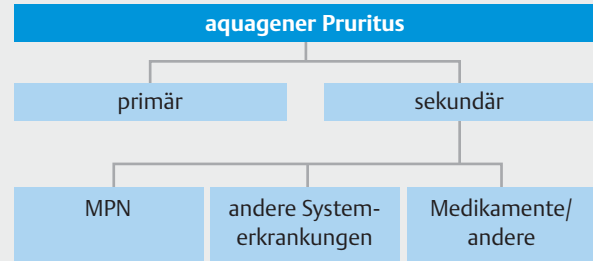
Der aquagene Pruritus (AP) wurde erstmals 1970 von Shelley [1] beschrieben. Hierbei tritt innerhalb weniger Minuten nach Wasserkontakt Juckreiz mit brennendem, stechendem oder kribbelndem Charakter auf, ohne dass Hautveränderungen erkennbar sind. Die Symptome klingen nach wenigen Minuten bis ca. 2 Stunden ohne Therapie ab. Unterschieden werden ein primärer (= idiopathischer) und ein sekundär auftretender AP, am häufigsten bei Polycythaemia vera (PV). AP kommt allerdings auch bei anderen myeloproliferativen Neoplasien und seltener auch bei anderen systemischen, v. a. hämatologischen Erkrankungen wie dem Myelodysplastischen Syndrom (MDS), dem T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, dem juvenilen Xanthogranulom, dem idiopathischen hypereosinophilen Syndrom, der Hepatitis C oder dem Uteruskarzinom vor [2–5], (► **Abb. 1**). Daneben wurden Fälle von iatrogenem AP nach Einnahme von Bupropion, Clomipramin oder Hydroxychloroquin beschrieben [6–8]. Die unterschiedlichen Ursachen lassen sich anhand der klinischen Symptomatik nicht unterscheiden. Wie Juckreiz im Allgemeinen kann auch der AP zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität führen [9, 10].

Im Folgenden wird ein Überblick über bekannte Konzepte zur Pathogenese und Therapie des AP bei der Polycythaemia vera als dem am häufigsten mit AP assoziierten Vertreter myeloproliferativer Neoplasien sowie bei primärem AP gegeben.

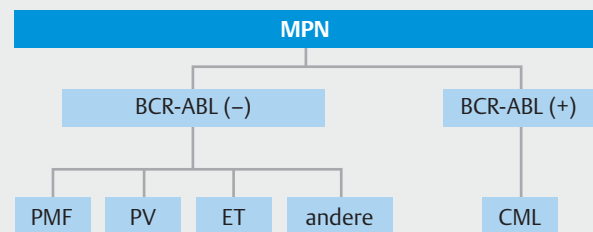
Aquagener Pruritus bei Polycythaemia vera und anderen myeloproliferativen Neoplasien

Die Polycythaemia vera (PV) gehört neben der essenziellen Thrombozythaemie (ET) und der primären Myelofibrose (PMF) zu den BCR-ABL-negativen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) [11], (► **Abb. 2**). Diese Erkrankungen zeichnen sich durch eine autonome Proliferation einer oder mehrerer Zellen der myeloischen Reihe aus. Alle 3 Erkrankungen haben gemeinsam, dass am häufigsten eine Punktmutation im Exon 14 des Januskinase-2(JAK2)-Gens, die sog. JAK2-V617F-Mutation, nachgewiesen werden kann. Bei PV ist diese Mutation in 97% der Fälle, bei ET und PMF in ca. 55% vorhanden [12]. JAK2 ist eine zytoplasmatische Tyrosinkinase, die an der Signaltransduktion unterschiedlicher Zytokine beteiligt ist. Durch eine V617F-Mutation von JAK2 ist deren Enzymaktivität verstärkt und die betroffenen Zellen können ungehindert proliferieren. Daneben gibt es noch weitere typische Treibermutationen bei MPN, wie im Calreticulin (CALR)- oder Myoproliferative-Leukemia-virus-oncogene-(MPL)-Gen [12].

Bei PV tritt aquagener Pruritus bei ca. 50% der Patienten auf, weshalb er dort auch am besten untersucht worden ist. AP kann generell einer PV oder anderen MPN vorausgehen oder im Verlauf der Erkrankung auftreten [13, 14]. Das Krankheitsbild betrifft häufiger Männer [5]. Wasser ist bei diesen Patienten nicht



► **Abb. 1** Übersicht über Formen des aquagenen Pruritus [53]. (MPN = myeloproliferative Neoplasien)



► **Abb. 2** Vereinfachte Darstellung der myeloproliferativen Neoplasien (MPN) nach der Klassifikation der World Health Organization 2016 [11]. (PMF = Primäre Myelofibrose; PV = Polycythaemia vera; ET = essenzielle Thrombozythämie; CML = chronisch myeloische Leukämie)

der einzige Triggerfaktor für Pruritus; auch schneller Wechsel in die Wärme, Aufenthalt neben Wärmequellen oder Schwitzen kann zu Juckreiz führen. Dieser tritt wenige Minuten nach Kontakt mit dem Auslöser auf und besteht für ca. 10–45 Minuten.

Pathogenese

In einer Studie von Jackson et al. [15] mit 13 PV-Patienten mit AP wurden Biopsien aus juckenden als auch aus nicht juckenden Hautarealen entnommen. In diesen konnte im Vergleich zu Biopsien bei gesunden Probanden oder von PV-Patienten ohne AP eine perivaskuläre Vermehrung von Mastzellen festgestellt werden. Als möglicher Auslöser des aquagenen Pruritus wurde deshalb eine durch Gefäßerweiterung ausgelöste Mastzell-Degranulation diskutiert. Antihistaminika waren allerdings wirkungslos, weshalb Jackson et al. davon ausgehen, dass Histamin als alleiniger Auslöser keine Rolle spielen könne [15].

Abdel-Naser et al. [16] stellten bei PV-Patienten mit Juckreiz zwar eine Degranulation eines Teils der Mastzellen in der Haut nach Kontakt zu warmem Wasser fest, jedoch war deren Anzahl histologisch insgesamt nicht erhöht. Auffällig war, dass einige Mastzellen von AP-Patienten eine veränderte Morphologie aufwiesen. Sie waren im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe größer und dichter mit Granula gefüllt. Zusätzlich beobachteten die Autoren einen Anstieg mononukleärer Zellen und in geringerem Ausmaß eosinophiler Granulozyten in der Haut

Betroffener nach Wasserkontakt. Die Autoren vermuteten deshalb, dass Zytokine der Mastzellen, aber auch mononukleärer Zellen und eosinophiler Granulozyten zu Juckreiz führen könnten [16]. Passend dazu wurde AP auch bei hypereosinophilem Syndrom (HES) diagnostiziert und eine wichtige pathogenetische Bedeutung eosinophiler Granulozyten bei AP angenommen [17]. Eine Besserung des AP war hier mit einer Senkung der Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut assoziiert.

Zwei neuere experimentelle Studien von Ishii et al. [18] und Wang et al. [19] untersuchten den Einfluss JAK2-V617F-mutierter Mastzellen auf aquagenen Juckreiz. Sie konnten zeigen, dass JAK2-mutierte Mastzellen deutlich mehr pruritogene Faktoren wie Histamin, Leukotriene (LT) und Interleukin-31 (IL-31) freisetzen. Außerdem zeigten JAK2-mutierte Mastzellen eine erhöhte Migrationsrate ins Gewebe und eine verminderte Apoptoserate.

Das Auftreten von Juckreiz korrelierte in beiden Studien mit der Anzahl von CD34⁺-Mastzellen, verminderter Apoptose der Mastzellen, verminderter Prostaglandin-2(PG-2)-Freisetzung durch die Mastzellen und einem höheren Plasmaspiegel von IL-31 [18, 19]. In der Klinik scheint Juckreiz bei Patienten mit PV, die homozygot für JAK2-V617F-Mutationen sind, häufiger aufzutreten als bei heterozygoten Trägern [20, 21].

Pieri et al. [22] untersuchten die Bedeutung von basophilen Granulozyten bei PV-Patienten. Sie fanden eine erhöhte Anzahl an aktivierten (CD63⁺) basophilen Granulozyten mit vermehrten intrazellulären Granula bei PV-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen oder ET-/PMF-Patienten. Die Anzahl aktivierter basophiler Granulozyten korrelierte in dieser Untersuchung ebenfalls mit der JAK-V617F-Allel-Last und dem Auftreten von AP [22].

Therapie

Eine Therapie der PV kann den AP ebenfalls positiv beeinflussen. So konnte eine Therapie mit Interferon- α bei einem Großteil der PV-Patienten (81%) auch den Juckreiz lindern [23]. In einer anderen Untersuchung wurde bei etwa der Hälfte der Patienten, die Interferon- α erhielten, der AP gebessert [10]. Eine Therapie der PV mit Hydroxyurea erbrachte hingegen nur bei 43% der Patienten eine Linderung des AP [10].

Die neueren JAK1/2-Inhibitoren, die zur Behandlung einer MPN eingesetzt werden, könnten auch eine wirksamere Therapieoption für AP darstellen. In einer Phase-II-Studie des JAK1/2-Inhibitors Ruxolitinib bei MPN-Patienten [24, 25] sowie einer Phase-I-Studie des selektiven JAK2-Inhibitors Fedratinib bei Patienten mit Myelofibrose [26] wurde deren Pruritus signifikant reduziert. Allerdings wurde hier nicht explizit die Verbesserung von aquagenem Pruritus evaluiert. Mechanistisch konnte nachgewiesen werden, dass Ruxolitinib die Mastzell-Degranulation hemmt und dadurch pruriginöse Zytokine nicht freigesetzt wurden [27].

Von symptomatischer Antihistaminika-Gabe profitierte nur ein Teil der Patienten mit PV-assoziiertem AP. Der Histamin-H1- und Serotonin-Rezeptor-Antagonist Cyproheptadin besserte bei 66,7% der behandelten MPN-Patienten den AP [28]. Der H2-Rezeptor-Antagonist Cimetidin war bei 15 (44%) der

34 untersuchten Patienten effektiv [29]. Andere Untersuchungen konnten keine signifikante Besserung von AP durch Antihistaminika nachweisen [15, 30, 31].

Primärer/idiopathischer aquagener Pruritus

In dieser Gruppe werden alle Fälle von AP zusammengefasst, bei denen keine zugrundeliegenden systemischen Erkrankungen oder Medikamente als Auslöser eruierbar sind. Da der AP der Diagnosestellung einer PV um etliche Jahre vorausgehen kann, ist die Unterscheidung in einigen Fällen schwierig. Idiopathischer AP tritt meist in jüngeren Lebensjahren auf, mit Bevorzugung des weiblichen Geschlechts. Eine familiäre Häufung wird beobachtet [5].

Pathogenese

Greaves et al. [32] beschrieben bei 3 von primärem AP Betroffenen eine vermehrte Degranulation von Mastzellen in der Haut vor und nach Wasserkontakt. Die Gesamtzahl der Mastzellen war allerdings nicht erhöht [32].

Bircher et al. [33] untersuchten, ob Acetylcholin eine Rolle in der Pathogenese von AP spielen könnte. Sie wiesen nach Wasserkontakt bei Menschen mit idiopathischem AP eine signifikante Zunahme der Aktivität von Acetylcholin in Nervenfasern um ekkrine Schweißdrüsen nach, wohingegen dessen Enzymaktivität bei gesunden Kontrollen abnahm. Als Hypothese wurde formuliert, dass ein unbekannter Faktor bei Wasserkontakt durch das Stratum corneum bis in die Dermis infiltriert und dort Acetylcholin aus Nervenfasern freisetzen könnte. Dies wiederum führe zur Degranulation von Mastzellen mit Ausschüttung pruritogener Botenstoffe [33].

Cao T et al. [34] beobachteten bei einer Patientin mit idiopathischem AP eine erhöhte intraepidermale Nervenfaserdichte im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Elektrische Stimulation mittels Iontophorese an den Händen führte zu Juckreiz – zunächst an den Armen, dann, bei sukzessive gesteigerter Stromstärke am gesamten Integument. Die Stärke des Juckreizes korrelierte positiv mit der Stromstärke. Die Autoren diskutierten als AP-Ursache eine Small-Fiber-Neuropathie mit Beteiligung von c-Fasern als Resultat eines Natrium-Kanal-Defekts [34].

Therapie

Das Hinzufügen von Natrium-Bicarbonat zum Badewasser und auch topische Anwendung des Anticholinergikums Scopolamin konnten idiopathischen, aber nicht den häufigeren aquagenen Pruritus bei PV bessern [35, 36]. Eine erfolgreiche AP-Reduktion wurde auch durch Therapie mit den Betablockern Atenolol und Propranolol berichtet [34, 37]. Deren Wirkung könnte durch die Blockade spannungsabhängiger Natrium-Kanäle an c-Fasern bei Small-Fiber-Neuropathie mit veränderten Natriumkanälen erklärt werden [34]. Ähnlich wie bei PV-assoziiertem AP profitierte nur ein Teil der Patienten mit primärem aquagenem Pruritus von der Einnahme von Antihistaminika [33, 38]. Bei 2 Patienten wurde idiopathischer aquagener Pruritus erfolgreich durch den monoklonalen anti-IgE-Antikörper Omalizumab gebessert [39].

Lichttherapie mit kombinierter UVA-/UVB-311-nm-Bestrahlung führte bei einem Patienten mit idiopathischem AP nach 24 Bestrahlungen zur Symptombefreiheit, welche noch 1 Jahr nach Beendigung der Therapie anhielt [40]. Mit alleiniger UVB-311-nm-Therapie konnte zwar eine vorübergehende Symptombefreiheit erzielt werden, eine stetige Erhaltungsdosis war jedoch notwendig, um ein Wiederauftreten zu verhindern [41]. Eine systemische PUVA-Therapie war ebenfalls wirksam, jedoch ist auch hier eine stetige Erhaltungsdosis, wenn auch in längeren Intervallen, notwendig [42,43]. Das erhöhte Hautkrebsrisiko bei einer längerfristigen Lichttherapie sollte berücksichtigt werden. Auf neuronaler Ebene setzen systemische Therapien mit Pregabalin [44, 45], Naltrexon [46–48] und Paroxetin [49] an. Pregabalin reduziert eine neuronale Übererregbarkeit durch Modulation der Freisetzung von präsynaptischen Neurotransmittern [45]. Opioid-Rezeptor-Antagonisten wie Naltrexon hemmen Opioid-Rezeptoren, durch deren Aktivierung Juckreiz ausgelöst werden kann [48]. Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) wie Paroxetin wirken ebenfalls zentral durch die Herunterregulation von Serotonin-Rezeptoren [50]. Des Weiteren wird ein Pruritus-hemmender Effekt an Opioid-Rezeptoren oder eine Herunterregulierung von pruritogenen Opioiden diskutiert [51].

Zusammenfassung

Aquagener Pruritus ist ein wichtiges Symptom, welches idiopathisch oder im Rahmen unterschiedlicher Systemerkrankungen, insbesondere myeloproliferativer Neoplasien, auftreten oder diesen sogar vorausgehen kann.

Die Pathogenese von AP ist insgesamt nicht eindeutig geklärt. Neuere Untersuchungen zur Pathogenese von Pruritus bei atopischer Dermatitis haben gezeigt, dass, neben Mastzellen, auch zahlreiche weitere Zellen wie Granulozyten, T-Zellen, dendritische Zellen und Keratinozyten und deren Zytokine, wie z. B. IL-31, IL-4, IL-13, beteiligt sind [52]. Welche genaue Rolle diese einzelnen Faktoren bei der Entstehung von AP einnehmen, ist bisher nicht bekannt. Eine Änderung der Zellanzahl von Mastzellen, eosinophilen Granulozyten oder mononukleären Zellen in der Haut nach Wasserkontakt sprechen für einen reaktiven Prozess. Interessanterweise kommunizieren o. g. Zytokine mit Juckreiz-übertragenden c-Fasern über den sog. JAK-STAT-Signalweg, was das erhöhte Vorkommen von AP bei JAK2-V617F-mutierten Patienten [20, 21] und die antipruriginöse Wirkung von JAK-Inhibitoren erklären könnte [52].

Ein anderer möglicher Auslöser, insbesondere bei idiopathischem AP, ist eine Small-Fiber-Neuropathie, bei der durch einen Defekt spannungsabhängiger Natriumkanäle eine erhöhte Sensibilität von c-Fasern vorliegt.

Therapeutisch existieren viele unterschiedliche Ansätze, die jeweils nicht bei allen AP-Betroffenen gleichermaßen wirksam sind. Bei sekundärem AP kann die Behandlung der Grunderkrankung sich auch positiv auf den Juckreiz auswirken. Lichttherapie ist bei AP ebenfalls häufig wirksam; eine längerfristige Erhaltungstherapie scheint in den meisten Fällen allerdings notwendig zu sein, sodass eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte. Unabhängig von der Ursache bieten

Medikamente, die auf neuronaler Ebene ansetzen, wie Opioid-Antagonisten, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Antikonvulsiva eine weitere Möglichkeit, AP zu behandeln. Aufgrund der Möglichkeit des prämonitorischen Auftretens sollten betroffene Patienten nach der Diagnose von AP regelmäßig, v. a. hinsichtlich myeloproliferativer Erkrankungen, kontrolliert werden [14].

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Shelley W. Post-wetness (aquagenic) Pruritus. *JAMA* 1970; 212: 1385
- [2] Handfield-Jones SE, Hills RJ, Ives FA et al. Aquagenic pruritus associated with juvenile xanthogranuloma. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 253–255
- [3] McGrath JA, Greaves MW. Aquagenic pruritus and the myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol* 1990; 123: 414–415
- [4] Khalifa N, Singer CR, Black AK. Aquagenic pruritus in a patient associated with myelodysplasia and T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 144–145
- [5] Heitkemper T, Hofmann T, Phan NQ et al. Aquagenic pruritus: associated diseases and clinical pruritus characteristics. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 797–804
- [6] Moreno Caballero B, Castro Barrio M, Blanco Andrés C. Aquagenic pruritus due to use of bupropion. *Aten Primaria* 2002; 30: 662–663
- [7] Jiménez-Alonso J, Tercedor J, Jáimez L et al. Antimalarial drug-induced aquagenic-type pruritus in patients with lupus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 744–745
- [8] Mendlowicz MV, Lima JL, Fontenelle LF. Aquagenic pruritus induced by clomipramine. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35: 577.e573–574
- [9] Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol* 2001; 115: 619–621
- [10] Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol* 2013; 88: 665–669
- [11] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–2405
- [12] Zoi K, Cross NC. Genomics of Myeloproliferative Neoplasms. *J Clin Oncol* 2017; 35: 947–954
- [13] Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 828–834
- [14] Le Gall-Ianotto C, Brenaut E, Gouillou M et al. Clinical characteristics of aquagenic pruritus in patients with myeloproliferative neoplasms. *Br J Dermatol* 2017; 176: 255–258
- [15] Jackson N, Burt D, Crocker J et al. Skin mast cells in polycythemia vera: relationship to the pathogenesis and treatment of pruritus. *Br J Dermatol* 1987; 116: 21–29
- [16] Abdel-Naser MB, Zaki MS, Mousa MH et al. Cutaneous mononuclear cells and eosinophils are significantly increased after warm water challenge in pruritic areas of polycythemia vera. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 924–929
- [17] Newton JA, Singh AK, Greaves MW et al. Aquagenic pruritus associated with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol* 1990; 122: 103–106

- [18] Ishii T, Wang J, Zhang W et al. Pivotal role of mast cells in prurito-genesis in patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 2009; 113: 5942–5950
- [19] Wang J, Ishii T, Zhang W et al. Involvement of mast cells by the malignant process in patients with Philadelphia chromosome negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2009; 23: 1577–1586
- [20] Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007; 110: 840–846
- [21] Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM et al. The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. *Cancer* 2006; 106: 631–635
- [22] Pieri L, Bogani C, Guglielmelli P et al. The JAK2V617 mutation induces constitutive activation and agonist hypersensitivity in basophils from patients with polycythemia vera. *Haematologica* 2009; 94: 1537–1545
- [23] Lengfelder E, Berger U, Hehlmann R. Interferon alpha in the treatment of polycythemia vera. *Ann Hematol* 2000; 79: 103–109
- [24] Verstovsek S. Ruxolitinib: an oral Janus kinase 1 and Janus kinase 2 inhibitor in the management of myelofibrosis. *Postgrad Med* 2013; 125: 128–135
- [25] Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A et al. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer* 2014; 120: 513–520
- [26] Pardanani A, Tefferi A, Jamieson C et al. A phase 2 randomized dose-ranging study of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J* 2015; 5: e335
- [27] Hermans MAW, Schrijver B, van Holten-Neelen CCPA et al. The JAK1/JAK2-inhibitor ruxolitinib inhibits mast cell degranulation and cytokine release. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 1412–1420
- [28] Gilbert HS, Warner RR, Wasserman LR. A study of histamine in myeloproliferative disease. *Blood* 1966; 28: 795–806
- [29] Weick JK, Donovan PB, Najean Y et al. The use of cimetidine for the treatment of pruritus in polycythemia vera. *Arch Intern Med* 1982; 142: 241–242
- [30] Reid CD. Pruritus preceding the development of polycythaemia vera. *Lancet* 1988; 2: 964
- [31] de Wolf JT, Hendriks DW, Egger RC et al. Alpha-interferon for intractable pruritus in polycythaemia vera. *Lancet* 1991; 337: 241
- [32] Greaves MW, Black AK, Eady RA et al. Aquagenic pruritus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282: 2008–2010
- [33] Bircher AJ, Meier-Ruge W. Aquagenic pruritus. Water-induced activation of acetylcholinesterase. *Arch Dermatol* 1988; 124: 84–89
- [34] Cao T, Yong AA, Tan KB et al. Idiopathic aquagenic pruritus: pathogenesis and effective treatment with atenolol. *Dermatol Ther* 2015; 28: 118–121
- [35] Bircher AJ. Aquagenic pruritus: treatment with sodium bicarbonate and evidence for a seasonal form. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 817
- [36] Bayoumi AH, Highet AS. Baking soda baths for aquagenic pruritus. *Lancet* 1986; 2: 464
- [37] Nosbaum A, Pecquet C, Bayrou O et al. Treatment with propranolol of 6 patients with idiopathic aquagenic pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1113
- [38] Hausteil UF. Aquagenic pruritus. *Dermatol Monatsschr* 1984; 170: 654–656
- [39] Murphy B, Duffin M, Tolland J. Aquagenic pruritus successfully treated with omalizumab. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43: 858–859
- [40] Koh MJ, Chong WS. Aquagenic pruritus responding to combined ultraviolet A/narrowband ultraviolet B therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; 25: 169–170
- [41] Xifra A, Carrascosa JM, Ferrándiz C. Narrow-band ultraviolet B in aquagenic pruritus. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1233–1234
- [42] Holme SA, Anstey AV. Aquagenic pruritus responding to intermittent photochemotherapy. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 40–41
- [43] Menagé HD, Norris PG, Hawk JL et al. The efficacy of psoralen photochemotherapy in the treatment of aquagenic pruritus. *Br J Dermatol* 1993; 129: 163–165
- [44] Ehrchen J, Ständer S. Pregabalin in the treatment of chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: S36–37
- [45] Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 2029–2037
- [46] Metzke D, Reimann S, Beissert S et al. Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 533–539
- [47] Ingber S, Cohen PD. Successful treatment of refractory aquagenic pruritus with naltrexone. *J Cutan Med Surg* 2005; 9: 215–216
- [48] Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA et al. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 680–688
- [49] Tefferi A, Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood* 2002; 99: 2627
- [50] Zyllicz Z, Krajnik M, Sorge AA et al. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 1105–1112
- [51] 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
- [52] Paller AS, Kabashima K, Bieber T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 633–643
- [53] Wang F, Zhao YK, Luo ZY et al. Aquagenic cutaneous disorders. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15: 602–608