

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:

www.medicisciences.com



Cyclic vomiting syndrome: epidemiology, clinical features, diagnostics and treatment

Evelina Stankevičiūtė¹

¹*Faculty of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences*

Abstract

Cyclic vomiting syndrome (CVS) is a chronic functional gastrointestinal disorder of unknown etiology. It is characterized by acute recurrent episodes of severe nausea and vomiting lasting 1–7 days. Discrete episodes occur at least one week apart. Between attacks patients' health returns to the baseline. Episodes are stereotypical and might have a predictable periodicity. CVS is often provoked by physical and psychological triggers. Syndrome is associated with various comorbidities. Some of the most prominent ones are psychiatric disorders such as anxiety and depression. CVS syndrome is more common than previously thought and it affects both children and adults. Females are more often affected than males. CVS is of unclear etiology, however, it might have similar pathophysiology as migraine since they share many common features. CVS for children is likely to resolve in adolescence, however, patients are likely to develop migraine later in life. Furthermore, patients often report personal and family history of migraine. Cyclic vomiting syndrome is not well recognized. Despite repeated emergency department visits, patients are often misdiagnosed, undergo unnecessary diagnostic and surgical interventions and significant delays in correct diagnosis. CVS is diagnosed using Rome IV criteria. It is necessary to rule out any possible organic cause of vomiting. Detailed examination is needed in patients who present with alarm symptoms. Treatment goals in CVS are to decrease frequency and severity of attacks. There are four phases of CVS: the prodromal phase, the vomiting phase, the recovery phase and the inter-episodic or asymptomatic phase. The goals of treatment depend on the phase. Treatment includes prophylactic therapy, abortive therapy and supportive care. First-line prophylactic agents are tricyclic antidepressants (amitriptyline). Prophylaxis is used for the prevention of vomiting episodes for patients with moderate/severe cyclic vomiting syndrome. An abortive therapy is used during the prodromal phase to terminate the attack. Ondansetron and/or triptans (sumatriptan) or NK1 receptor antagonist aprepitant is used for this purpose. Cyclic vomiting syndrome is a disabling condition that negatively impacts patients'

quality of life. Care for patients could be improved by increased recognition of cyclic vomiting syndrome.

Keywords: cyclic vomiting syndrome, functional nausea and vomiting disorder.

Ciklinio vėmimo sindromas: epidemiologija, klinika, diagnostika ir gydymas

Evelina Stankevičiūtė¹

¹Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, medicinos fakultetas

Santrauka

Ciklinio vėmimo sindromas (CVS) yra lėtinis funkcinis virškinamojo trakto sutrikimas, pasireiškiantis pasikartojančiais, staiga atsirandančiais sunkiais pykinimo ir vėmimo priepuoliais, trunkančiais 1–7 dienas. Tarp atskirų epizodų yra bent vienos savaitės trukmės besimptomis periodas. Sindromui būdingas stereotipinis pobūdis, galimas epizodų pasireiškimas nuspėjamais intervalais. CVS gali išprovokuoti įvairūs trigeriai, fiziniai ir psichologiniai stresoriai. Ligą lydi įvairūs komorbidiniai sutrikimai. Vieni reikšmingiausių – psichiniai sutrikimai, tokie kaip nerimas ir depresija. Ciklinio vėmimo sindromu serga tiek vaikai, tiek suaugusieji. Dažniau serga moterys ir mergaitės. Sindromo etiologija nėra žinoma, tačiau CVS glaudžiai susijęs su migrena. Manoma, kad šios dvi būklės dalinasi panašia patofiziologija. Dažnai vaikams CVS simptomai regresuoja paauglystėje, tačiau vėliau gyvenime jiems neretai išsivysto migreniniai galvos skausmai. Be to, didelę dalį sergančiųjų vargina galvos skausmai ar migrena, dar dažniau migrena nurodoma šeiminėje anamnezėje. Ciklinio vėmimo sindromas nėra plačiai žinomas medicinos bendruomenėje. Nepaisant daugkartinių vizitų skubios pagalbos skyriuje, dažnai nustatoma klaidinga diagnozė, pacientams taikomos bereikalingos diagnostinės ir chirurginės intervencijos, o CVS diagnozė nustatoma praėjus ne vieniems metams nuo simptomų atsiradimo. Būklė diagnozuojama remiantis Romos IV kriterijais. CVS diferencinė diagnostika labai plati. Svarbu atmesti vėmimą sukeliančias organines patologijas. Detalesnis ištyrimas būtinas esant aliarmo požymiams. Ciklinio vėmimo sindromo gydymo tikslas – sumažinti epizodų dažnį ir sunkumą. Išskiriamos keturios sindromo fazės: prodrominė, vėmimo, sveikimo ir asimptominė. Nuo konkrečios fazės priklauso gydymo taktika. Taikomas profilaktinis, priepuolius nutraukiantis ir simptominis gydymas. Priepuolių profilaktikai pirmo pasirinkimo vaistai yra tricikliai antidepresantai (amitriptilinas), kurie skiriami esant vidutinio sunkumo ar sunkiam CVS. Siekiant nutraukti beprasidedantį priepuolį, prodromo metu gali būti skiriamas ondansetronas ir/ar triptanai (sumatriptanas) ar NK1 receptorių antagonistas aprepitantas. CVS neigiamai veikia pacientų gyvenimo kokybę, yra susijęs su dideliu praleistų gydymo dienų skaičiumi vaikams,

sumažėjusiu darbingumu suaugusiesiems. Siekiant gerinti pacientų priežiūrą svarbu didinti medikų informuotumą apie šią būklę.

Raktiniai žodžiai: ciklinio vėmimo sindromas, funkcinis pykinimas ir vėmimas.

Įvadas

Ciklinio vėmimo sindromas (CVS) – tai lėtinis funkcinis virškinamojo trakto sutrikimas, pasireiškiantis pasikartojančiais, be aiškios priežasties atsirandančiais ir savaime praeinančiais pykinimo ir vėmimo epizodais, tarp kurių paciento būklė grįžta į įprastinę būseną [1]. Ilgai manyta, kad šis sindromas būdingas išimtinai vaikams ir tik paskutinius 20–30 metų vis daugiau kalbama apie suaugusiųjų CVS [2]. Vis dar trūksta epidemiologinių tyrimų, norint tiksliai įvertinti CVS paplitimą populiacijoje. Taip pat nėra žinoma sindromo etiologija ir patogenezė, tačiau stebimas stiprus ryšys tarp CVS ir migreninių galvos skausmų [1,3]. Manoma, kad šios dvi būklės turi panašią patofiziologiją. Didelei daliai vaikų CVS regresuoja pereinamas į pilvo (abdominalinę) migreną, o vėliau gyvenime jiems neretai išsivysto migreniniai galvos skausmai. Galvos skausmai ar migrena vargina 36%, o šeiminę migrenos anamnezę nurodo 56% suaugusiųjų sergančių CVS. Be to, sergantiems CVS stebimas teigiamas atsakas į antimigreninius preparatus [4,5,7]. Ciklinio vėmimo sindromas nėra gerai žinomas medicinos bendruomenėje. *Venkatesan* ir bendraautorių tyrimo duomenimis skubios pagalbos skyriuje (SPS) sindromas nebuvo diagnozuotas 93% pacientų. Iki nustatant CVS diagnozę, apsilankymų SPS mediana suaugusiesiems buvo 7, vaikams – 5 [6]. Nepaisant dažnų vizitų skubios pagalbos skyriuje, neretai nustatoma neteisinga diagnozė, *Kumar* ir kt. duomenimis, dėl CVS simptomų 30% pacientų patiria bereikalingas operacijas, o sindromas

diagnozuojamas praėjus ne vieniems metams nuo simptomų pradžios [2,3].

Epidemiologija

Sindromo paplitimas pediatriinėje populiacijoje yra apie 1.9% [8], 13–48 mėnesių vaikų grupėje galimai siekia net 6.1% [9]. 2005 m. Airijoje atliktame tyrime metinis CVS dažnis buvo 3.15/100 000 vaikų [10]. Manoma, kad paplitimas suaugusiųjų populiacijoje yra kiek mažesnis: JAV siekia 2%, Jungtinėje Karalystėje – 1%, Kanadoje – 0.7% [11]. Įdomūs *Sagar* ir bendraautorių tyrimo duomenys. Tyrime dalyvavo 16 metų ir vyresni asmenys, nukreipti į gastroenterologijos kliniką antriniame lygyje. Tarp jų 10.8% pacientų atitiko CVS kriterijus. Nepaisant to, tik 4% šių pacientų buvo apsvaistyti CVS diagnozė [12].

Vidutinis simptomų pradžios amžius vaikams yra 5 metai, suaugusiesiems – 35 metai [13]. Lyginant pasiskirstimą tarp lyčių, ciklinio vėmimo sindromu dažniau serga moterys ir mergaitės, sudarančios atitinkamai 57% ir 86% sergančiųjų [3]. *Sagar* ir kt. tyrimo duomenimis 73.7% suaugusiųjų pacientų sudarė moterys [12].

Klinika

Klinikinis ciklinio vėmimo sindromo pasireiškimas vaikams ir suaugusiesiems yra panašus. Vis dėlto stebima ir skirtumų. Suaugusiesiems būdingesnis pykinimas tarp atskirtų epizodų, retesni trigeriai, būdingi ilgesnės trukmės vėmimo epizodai [14]. Vaikams būdingesnis epizodų periodiškumas –

individualiam pacientui galima nuspėti kada bus kita ataka [15]. Pastebėta, kad suaugusiesiems, kuriems sindromas prasidėjo vaikystėje, CVS epizodai pasireiškia dažniau lyginant su pacientais su vėlyvesne ligos pradžia [14].

Skiriamos keturios ciklinio vėmimo sindromo fazės: prodrominė, vėmimo, sveikimo ir asimptominė [16]. *Fleisher* ir kt. duomenimis 93% pacientų turi identifikuojamus **prodromus**. Jų metu pasireiškia tokie simptomai kaip pykinimas, prakaitavimas, skausmas ar spaudimo jausmas epigastriume, nuovargis ar silpnumas, karščio ar šalčio bangos, spazminis noras tuštintis, drebulys, insomnia ir kiti [17]. Šios fazės trukmė varijuoja nuo kelių minučių iki kelių valandų ir įspėja apie artėjantį vėmimo epizodą [4]. **Vėmimo fazės** metu pacientai patiria intensyvių pykinimą, vėmimą 1–8 kartus per valandą. Simptomai dažniau atsiranda valandomis tarp vidurnakčio ir vidurdienio bei trunka kelias valandas-dienas, bet ne ilgiau kaip savaitę [5,18]. Epizodo metu gali varginti pilvo skausmas (dažnesnis vaikams), išpilti šaltas prakaitas, pasireikšti karščio bangos, vertigo, diarėja. Dažnai pasireiškia klasikiniai migrenos požymiai: galvos skausmas, fotofobija, padidėjęs jautrumas garsams [4]. Dalis pacientų gausiai geria vandenį, kad praskiestų tulžies kartumą ir paskatintų vėmimą (būdingiau suaugusiesiems) [17]. Simptomus lengvina maudymasis karštame vandenyje. Tai labiau būdinga suaugusiesiems ir asmenims vartojantiems marihuaną. *Venkatesan* ir bendraautorių duomenimis 48% pacientų nevartojančių marihuanos ir 72% vartojantys marihuaną epizodų metu simptomus lengvino maudydami po karštu dušu [19]. Galimai vandens temperatūra proporcinga simptomų palengvėjimui. Dėl to maža dalis pacientų maudydami ypač karštame vandenyje patiria

nudegimus vadinamus erythema ab igne [20]. **Sveikimo fazė** paprastai trumpa (apie 6 valandos), nors suaugusiesiems gali trukti kelias dienas. Jos metu pacientų būklė grįžta į jiems įprastą būseną, atsiranda apetitas. **Asimptominės fazės** metu pacientai jaučiasi visiškai sveiki. Vis dėlto, atnaujintuose Romos IV kriterijuose nurodoma, kad suaugusieji tarp vėmimo epizodų gali jausti lengvą pykinimą ar kitus dispepsijos simptomus. Šios fazės trukmė varijuoja nuo savaitės iki kelių mėnesių [21,25].

Trigeriai. Ciklinio vėmimo sindromą gali išprovokuoti tam tikri veiksniai, vadinami trigeriais. Vaikams identifikuojami trigeriai nustatomi 75% atvejų. Suaugusiesiems jie retesni. Trigeriais gali būti psichologiniai stresoriai (pvz., egzaminai, gimtadieniai), menstruacijos (katameninis CVS), miego trūkumas, fizinis pervargimas, badavimas, tam tikri maisto produktai (pvz., šokoladas, sūris) ir kt. [4,15].

Pagal sunkumą CVS skirstomas į lengvą, vidutinio sunkumo ir sunkų. Lengvas CVS pasireiškia <4 epizodais per metus, trumpais epizodais (≤2 d.), greitu atsistatymu po epizodų ir nesant skubios pagalbos bei hospitalizacijos poreikiui. Vidutinio sunkumo/sunkiam CVS būdinga >4 epizodai per metus, ilgesnės trukmės epizodai (>2 d.), ilgas atsistatymas po epizodų bei sunkūs epizodai reikalaujantys vizitų SPS ar hospitalizacijų [18].

Komorbidinės būklės. Ciklinio vėmimo sindromui būdingos įvairios komorbidinės būklės. Ypač reikšmingas ryšys su psichikos sutrikimais. Dažniausiai pasitaikantys gretutiniai sutrikimai yra migrena, nerimas, depresija, dirgliosios žarnos sindromas, lėtinis nuovargis, miego sutrikimai, posturalinės ortostatinės tachikardijos sindromas

(dažniau paaugliams), hipertenzija, priklausomybės ir kt. [21,22].

Diagnostika

Ciklinio vėmimo sindromas diagnozuojamas remiantis 2016 m. Romos IV kriterijais bei kitų galimų vėmimo priežasčių eksliudavimu. Vaikams taip pat taikomi 2008 m. Šiaurės Amerikos vaikų gastroenterologų, hepatologų ir mitybos draugijos (NASPGHAN – North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) kriterijai. Pagrįsti CVS diagnozei, turi atitikti visi žemiau išvardinti kriterijai [21].

Pediatriniai Romos IV kriterijai [21]:

- Per pastaruosius pusę metų pasireiškė bent du intensyvaus pykinimo ir vėmimo epizodai. Atskiras epizodas trunka valandas-dienas
- Epizodai stereotipiški
- Tarp atskirų epizodų yra savaičių-mėnesių tarpas, kurio metu paciento būklė grįžta į pradinę būseną

Šiaurės Amerikos vaikų gastroenterologų, hepatologų ir mitybos draugijos (NASPGHAN) kriterijai [21]:

- Bent penkios atakos bet kokiais intervalais arba bent trys atakos 6 mėnesių laikotarpiu
- Epizodiniai intensyvaus pykinimo ir vėmimo priepuoliai, trunkantys nuo 1 valandos iki 10 dienų. Tarp priepuolių yra bent vienos savaitės tarpas
- Individualiam pacientui būdingas stereotipinis pobūdis ir simptomai
- Vėmimas atakų metu pasireiškia bent 4 kartus per valandą, bent 1 valandą
- Tarp epizodų būklė grįžta į įprastą būseną

- Nenustatoma kitų sutrikimų, galinčių sukelti minėtus negalavimus

Suaugusiųjų Romos IV kriterijai [21]:

- Stereotipiški, ūmios pradžios vėmimo epizodai, trunkantys mažiau nei savaitę
- ≥ 3 atskiri epizodai per paskutinius metus ir 2 epizodai per paskutinius 6 mėnesius, pasireiškiantys bent vienos savaitės tarpu
- Tarp epizodų nėra vėmimo, bet gali pasireikšti lengvesni simptomai
- Simptomai pasireiškė per paskutinius 3 mėnesius. Simptomų pradžia prieš ≥ 6 mėnesius

Detalesnis ištyrimas reikalingas esant aliarmo požymiams: vėmimui tulžimi, pilvo skausmingumui čiupiant, kraujavimui iš virškinamojo trakto, radus patologinių pokyčių neurologinio ištyrimo metu, blogėjant vėmimo epizodų pobūdžiui [5,25]. CVS turėtų būti diferencijuojamas nuo valgymo sutrikimų, pasikartojančio ūmaus virusinio gastroenterito, peptinių opų, gastroparezės, volvulus, apendicito, pankreatito, hidronefrozės, ūminės intermituojančios porfirijos ir kitų būklių sukeliančių vėmimą [2,4]. CVS yra glaudžiai susijęs su chronišku kanapių vartojimu ir kanabinoidų hiperemezės sindromu [23]. Daliai pacientų kanapių vartojimas palengvina CVS simptomus [19]. Kita vertus, nors žinomas marihuanos antiemetinis poveikis, paradoksaliai, marihuana gali sukelti pykinimą ir vėmimą. Neaišku ar kanabinoidų hiperemezės sindromas yra atskira būklė, ar tai kanapių vartojimo sukeltas CVS [23].

Gydymas

Ciklinio vėmimo sindromo gydymą sudaro profilaktinis gydymas, priepuolius nutraukiantis gydymas ir simptominis gydymas.

Profilaktinis gydymas. Siekiant išvengti priepuolių svarbu identifikuoti trigerius ir jų vengti, užtikrinti miego higieną, skysčių vartojimą, reguliarią mitybą, valdyti stresą, mankštintis [21]. Rekomenduojama nutraukti marihuanos vartojimą, kuris gali būti susijęs su neadekvačiu atsaku į gydymą ir hiperemeze [19]. Svarbu gydyti komorbidinius sutrikimus, apsvarstyti kognityvinės elgesio terapijos taikymą [15].

Profilaktinis medikamentinis gydymas taikomas asimptominės fazės metu ir rekomenduojamas esant vidutinio sunkumo/sunkiam CVS. Pirmo pasirinkimo vaistai yra tricikliai antidepresantai (TCA), iš kurių rekomenduojamas amitriptilinas. TCA mažina epizodų dažnį, trukmę, simptomų sunkumą ir vizitų SPS skaičių [24]. Suaugusiesiems amitriptilinas pradedamas skirti nuo mažos 25 mg dozės, palaipsniui dozę titruojant iki 100 mg nakčiai [21]. Vartojant TCA gali pasireikšti tokie nepageidaujami poveikiai kaip sedacija dienos metu, didėjantis svoris, burnos sausumas, vidurių užkietėjimas ir kt. [18]. Taip pat, TCA gali sukelti QT intervalo pailgėjimą, todėl prieš paskiriant šios grupės preparatus ir titruojant jų dozę būtina atlikti elektrokardiogramą (EKG) [21].

Kaip alternatyva tricikliams antidepresantams, priepuolių profilaktikai taip pat gali būti skiriamas topiramatas, aprepitantas, zonisamidas ar levetiracetamas. Vaikams antro pasirinkimo vaistas yra propanololis. Kartu su kitais preparatais gali būti vartojami mitochondrijų funkciją gerinantys papildai, kurie taip pat naudojami migrenos

profilaktikai – kofermentas Q10, L-karnitinas ir riboflavinai [18,25].

Priepuolius nutraukiantis gydymas. Priepuolį nutraukiantis gydymas skiriamas prodromo metu arba praėjus ne daugiau kaip 30–45 minutėms nuo vėmimo pradžios. Efektyvus gali būti gydymas selektyviais serotonino (5-HT₁) receptorių agonistais – triptanais (pvz., sumatriptanu) [4,18]. *Kumar* ir kt. tyrimo duomenimis 83% pacientų sėkmingai nutraukė epizodus vartodami triptanus [3]. Pastebima, kad triptanai efektyvesni esant šeiminei migrenos anamnezei [25]. Dėl pasikartojančio vėmimo vaistai skiriami intranasaliai ar po oda [4]. Suaugusiesiems sumatriptano dozė yra 20 mg intranasaliai arba 6 mg po oda. Nesant atsako ar esant tik daliniam atsakui, dozę galima kartoti po 2 valandų. Triptanai kontraindikuotini pacientams, kuriems buvo smegenų insultas, miokardo infarktas, sergantiems išemine širdies liga, periferinių kraujagyslių liga ar arterine hipertenzija [21].

Vėmimo priepuoliui nutraukti taip pat naudojami serotonino (5HT₃) antagonistai, pavyzdžiui, ondansetronas. Dėl galimo QT intervalo pailgėjimo, prieš skiriant šį preparatą rekomenduojama atlikti EKG. Rekomenduojama ondansetrono dozė yra 8 mg po liežuvio ar rektaliai. Jį galima vartoti kombinacijoje su triptanais [18].

Kaip antras pasirinkimas gali būti skiriamas neurokinino-1 (NK1) receptorių antagonistas aprepitantas. Aprepitantas labiau tinka pacientams turintiems išreikštą prodromą ar periodiškai, reguliariu intervalu pasireiškiančius CVS epizodus (pvz., susijusius menstruacijų ciklu). Vaistas skiriamas trijų dienų režimu, pradedant likus 1–2 dienoms iki vėmimo fazės pradžios [18,21].

Simptominis gydymas. Simptominis gydymas taikomas vėmimo fazės metu siekiant palengvinti simptomus, išvengti komplikacijų. Skiriami intraveniai skysčiai su dekstroze, antiemetikai (ondansetronas), pagal poreikį analgetikai (ketorolakas), taikoma sedacija (difenhidraminas, lorazepamas). Rekomenduojama tyli, tamsi aplinka [4,6,21].

Literatūros šaltiniai

1. Hermus IP, Willems SJ, Bogman AC, Janssen PK, Brabers L, Schieveld JN. Cyclic Vomiting Syndrome: An Update Illustrated by a Case Report. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2016;18(3):10.
2. Shearer J, Luthra P, Ford AC. Cyclic vomiting syndrome: a case series and review of the literature. *Frontline Gastroenterol.* 2018;9(1):2-9.
3. Kumar N, Bashar Q, Reddy N, Sengupta J, Ananthkrishnan A, Schroeder A, Hogan WJ, Venkatesan T. Cyclic Vomiting Syndrome (CVS): is there a difference based on onset of symptoms--pediatric versus adult?. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:52.
4. Bhandari S, Jha P, Thakur A, Kar A, Gerdes H, Venkatesan T. Cyclic vomiting syndrome: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Auton Res.* 2018;28(2):203-9.
5. Hayes WJ, VanGilder D, Berendse J, Lemon MD, Kappes JA. Cyclic vomiting syndrome: diagnostic approach and current management strategies. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:77-84
6. Venkatesan T, Tarbell S, Adams K, McKanry J, Barribeau T, Beckmann K, Hogan WJ, Kumar N, Li BU. A survey of emergency department use in patients with cyclic vomiting syndrome. *BMC Emerg Med.* 2010;10:4.
7. Sunku B. Cyclic Vomiting Syndrome: A Disorder of All Ages. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2009;5(7):507-15.
8. Ertekin V, Selimoğlu MA, Altınkaynak S. Prevalence of cyclic vomiting syndrome in a sample of Turkish school children in an urban area. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(10):896-98.
9. Chogle A, Velasco-Benitez CA, Koppen IJ, Moreno JE, Ramírez Hernández CR, Saps M. A population-based study on the epidemiology of functional gastrointestinal disorders in young children. *J Pediatr.* 2016;179:139–43.
10. Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, Rowland M. The incidence of cyclic vomiting syndrome in children: Population-based study. *Am J Gastroenterol* 2008;103(4):991–5; quiz 996.
11. Aziz I, Palsson OS, Whitehead WE, Sperber AD, Simrén M, Törnblom H. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for Rome IV functional nausea and vomiting disorders in adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:878–86.
12. Sagar RC, Sood R, Gracie DJ, Gold MJ, To N, Law GR, Ford AC. Cyclic vomiting syndrome is a prevalent and under-recognized condition in the gastroenterology outpatient clinic. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(1):e13174.
13. Prakash C, Staiano A, Rothbaum RJ, Clouse RE. Similarities in cyclic vomiting syndrome across age groups. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):684-8.
14. Li BUK. Cyclic vomiting syndrome. In: Talley NJ, Patterson MC, Heyman MB, editors. *UpToDate.* Retrieved April 2020.

15. Donnet A, Redon S. Cyclic Vomiting Syndrome in Children. *Curr Pain Headache Rep.* 2018; 19;22(4):30.
16. Fleisher DR. Cyclic vomiting syndrome and migraine. *J Pediatr.* 1999;134(5):533–5.
17. Fleisher DR, Gornowicz B, Adams K, Burch R, Feldman EJ. Cyclic Vomiting Syndrome in 41 adults: the illness, the patients, and problems of management. *BMC Med.* 2005;3:20.
18. Venkatesan T, Levinthal DJ, Tarbell SE, Jaradeh SS, Hasler WL, Issenman RM, Adams KA, Sarosiek I, Stave CD, Sharaf RN, et al. Guidelines on management of cyclic vomiting syndrome in adults by the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Cyclic Vomiting Syndrome Association. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31 Suppl 2(Suppl 2):e13604.
19. Venkatesan T, Sengupta J, Lodhi A, Schroeder A, Adams K, Hogan WJ, Wang Y, Andrews C, Storr M. An Internet survey of marijuana and hot shower use in adults with cyclic vomiting syndrome (CVS). *Exp Brain Res.* 2014;232(8):2563-70.
20. Sahu KK, Mishra A, Naraghi L. Erythema ab igne as a complication of cannabinoid hyperemesis syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019;12(1):e227836.
21. Kovacic K, Sood M, Venkatesan T. Cyclic vomiting syndrome in children and adults: what is new in 2018? *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(10):46.
22. Hasler WL, Levinthal DJ, Tarbell SE, Adams KA, Li BUK, Issenman RM, Sarosiek I, Jaradeh SS, Sharaf RN, Sultan S, et al. Cyclic vomiting syndrome: Pathophysiology, comorbidities, and future research directions. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31 Suppl 2(Suppl 2):e13607.
23. Galli JA, Sawaya RA, FriedenberG FK. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Curr Drug Abuse Rev.* 2011;4(4):241-9.
24. Hejazi RA, McCallum RW. Cyclic vomiting syndrome: treatment options. *Exp Brain Res.* 2014; 232(8):2549-52.
25. Li BUK. Managing cyclic vomiting syndrome in children: beyond the guidelines. *Eur J Pediatr.* 2018;177(10):1435-42.