

Revisión de la etiopatogenia de las enfermedades que relacionan la piel y la mente

Vela Vallejo F., Franch Valverde J., Medina Ojeda G., de Paúl Tobajas E.

OBJETIVO

Analizar la posible relación entre diferentes aspectos psicológicos y determinadas alteraciones dermatológicas y con ello sensibilizar a los diversos especialistas sobre su importancia.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de las publicaciones en la base de datos PubMed sobre la etiopatogenia de las principales enfermedades psicodermatológicas. Las palabras clave utilizadas fueron: psicósomático, psicodermatología, psicocutáneo, piel y mente. Todas ellas por separado arrojaban un número ingente de artículos. Finalmente se decidió utilizar una búsqueda avanzada: mind-body AND dermatologic disorders, NOT cáncer NOT melanoma. Se obtuvieron 27 entradas, que en parte fueron excluidas, y otras fueron aprovechadas para buscar trabajos relacionados. Se analizan con detalle la etiopatogenia, de estos trastornos a nivel nervioso, neuroendocrino y de los neuromoduladores cutáneos.

RESULTADOS

En una gran mayoría de pacientes que presentan alteraciones dermatológicas, existe la necesidad de considerar factores psicosociales añadidos. Así mismo para algunos trastornos dermatológicos, existen factores específicos de personalidad que comúnmente están asociados con el desarrollo de estas enfermedades dermatológicas o con sus exacerbaciones.

CONCLUSIONES

Se han detectado numerosos factores neuroquímicos que se encuentran alterados y/o elevados en determinadas enfermedades de la piel. El estrés podría inducir alteraciones en el sistema nervioso modificando las concentraciones plasmáticas de neurotransmisores y hormonas y condicionando la aparición o agravamiento de estas patologías dermatológicas.

PALABRAS CLAVE

Psicodermatología, psicósomático, psicoterapéutico.

OBJECTIVE

To analyze the likelihood relationship between various psychological and certain dermatological conditions and thus sensitize health professionals involved in this field.

METHODOLOGY

A review of the literature was made in the PubMed database on most frequently diseases etiopatogenia psicodermatológicas. The keywords used were: psychosomatic psychodermatology, psicho-cutaneous, skin and mind. All of them separately threw a huge number of files. Finally we decided to use an advanced search: Mind-Body and dermatologic disorders, NOT cancer NOT melanoma. Twenty-seven articles were found, which in part were excluded, and others were utilized to search for related papers. It discusses in detail the pathogenesis of these disorders at the nervous, neuroendocrine and cutaneous nueromoduladores.

Dr. Vela Vallejo F.

Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Dr. Franch Valverde J.

Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Dra. Medina Ojeda G.

Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Dra. de Paúl Tobajas E

Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

RESULTS

In a majority of patients presenting dermatologist, effective management of skin conditions requires consideration of associated psychosocial factors. For some dermatologic conditions, there are specific demographic and personality features that commonly associate with disease onset or exacerbation.

CONCLUSIONS

There have been detected numerous neurochemical factors that they find upset and or raised in certain diseases of the skin. The stress might induce alterations in the nervous system modifying the plasmatic concentrations of neurotransmitters and hormones and determining the appearance or worsening of these dermatological pathologies.

KEYWORDS

Psychodermatology, Psychosomatic, Psychotherapeutic.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas los dermatólogos y médicos estéticos se han percatado de que en la evaluación del paciente dermatológico no basta su diagnóstico somático, sino que también se debe hacer una evaluación integral de su estado psicólogo y/o psiquiátrico, así como de sus relaciones sociales (1) (2) (3) (4). En un mundo donde el aspecto físico cada vez es más importante para la autoestima, los dermatólogos y médicos estéticos acogen a más pacientes con lesiones físicas estigmatizantes, a las cuales en otro contexto social no habrían dado tanta importancia.

El objetivo de esta revisión es analizar la posible relación entre diferentes aspectos psicológicos y determinadas alteraciones dermatológicas y con ello sensibilizar a los diversos especialistas, principalmente a los médicos de atención primaria, a los dermatólogos y a los médicos estéticos, ya que en ocasiones con el avance de la medicina en dermatología se pretende hacer diagnósticos mediante una imagen o incluso mediante la telemedicina, olvidándose de este modo de la evaluación de los factores psicológicos presentes.

Pese a que los avances médicos han revelado los factores patogénicos de múltiples enfermedades, se ha comprobado que la predisposición individual y los factores socioculturales pueden jugar un papel importante tanto en la génesis como en la cronificación de ciertas enfermedades cutáneas, así como en la transmisión de ciertas patologías infecciosas o como facilitadoras de determinados carcinógenos. De hecho históricamente, la dermatología psicósomática existe desde que el término "psicósomático" fuera introducido en 1818 por Heinroth (5).

Un claro ejemplo de esta situación lo podemos encontrar en la dermatosis que por su aparición en la frontera entre lo interno y lo externo, el cuerpo y el medio ambiente, permite su exposición visual y, de ahí, la estigmatización que pueden sufrir estos pacientes. Está claro que la forma que

tenga cada persona de vivir su enfermedad va a depender de la personalidad de cada uno, de las circunstancias personales que le rodean y de otros múltiples factores. Se sabe que aquellos pacientes que sufren algún tipo de trastorno emocional requieren de dos a cuatro hospitalizaciones más por razones médicas (6). Además el hecho de no descubrir el fondo psicopatológico en los enfermos implica una hospitalización más prolongada o un mayor número de rehospitalizaciones.

En resumen, la dermatología psicósomática en el más estricto sentido de la palabra abarca todos los aspectos de los problemas intra e interpersonales que desencadenan la enfermedad junto con la forma de enfrentarse a ella. Debemos tener en cuenta que los trastornos emocionales están presentes en al menos un tercio de todos los pacientes dermatológicos en los que los estresores externos e internos juegan un papel importante, sobre todo en el caso de las dermatosis crónicas.

A la luz de estos datos el modelo puramente biomecánico de la enfermedad se está ampliando en todas las especialidades médicas de forma permanente con conceptos psicopatológicos y psico-sociales. De este modo el paciente se convierte cada vez más en una persona integral, en el que la patología psicológica y/o psiquiátrica, así como las experiencias vitales y el contexto psico-social son decisivos en el desarrollo de la enfermedad. Estos trastornos pueden comenzar a nivel biológico, psicológico o social, pudiéndose compensar entre sí, positiva o negativamente.

De hecho, el problema del suicidio entre los pacientes dermatológicos ha recibido muy poca atención siendo subestimado en el pasado. O, por otro lado, el caso de la dermatitis artefacta en la que los pacientes se auto infligen graves lesiones en la piel en el contexto de problemas psiquiátricos y psicológicos. Está claro que los pacientes con problemas cutáneos tienen en muchas ocasiones problemas en las relaciones interpersonales, por lo que como arma defensiva muchos pacientes se refugian en el aislamiento y necesitan, por tanto, ayuda dermatológica y psicológica. Por ello separar el problema dermatológico del psicológico puede ser muy complicado dadas las interconexiones que a menudo existen.

CLASIFICACIÓN DE LA DERMATOLOGÍA PSICOSOMÁTICA

Según las investigaciones realizadas en la clínica diaria, la clasificación de la dermatología psicósomática se divide en:

1. **Dermatosis de causa psíquica o psiquiátrica sin ningún componente somático.**
2. **Dermatosis de base multifactorial cuyo curso es un patrón emocional** (enfermedades psicósomáticas).
3. **Enfermedades psiquiátricas graves secundarias a graves deformidades de la piel.**

En la Tabla I se realiza una detallada clasificación de este tipo de enfermedades modificada por Mohammad Juffery en función de su relación con factores estresantes y psicológicos (enfermedades psicósomáticas) (7).

TABLA I
CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS PSICODERMATOLÓGICOS

Trastornos psicofisiológicos	Trastornos dermatológicos con síntomas cutáneos
Psoriasis	Vitiligo
Dermatitis atópica	Psoriasis generalizada
Acné excorieaceo	Ecceema crónico
Hiperhidrosis	Síndromes ictiosiformes
Urticaria	Rinofima
Infección por herpes simple	Neurofibroma
Dermatitis seborreica	Albinismo
Apthosis	
Rosácea	
Prurito	
Trastornos psiquiátricos con síntomas dermatológicos	Síndromes sensoriales cutáneos
Dermatitis artefacta	Glosodinia
Delirio de parasitación	Picor crónico en el cuero cabelludo
Tricotilomanía	Síndrome de púrpura psicogénica
Trastorno obsesivo compulsivo	Enfermedades pseudopsicodermatológicas
Estados fóbicos	Suicidio en pacientes dermatológicos
Dismorfofobia	Vulvodinia
Trastornos alimentarios	
Excoriaciones neuróticas	
Prurito psicógeno	

PAPEL DE LOS NEUROTRANSMISORES EN LOS MECANISMOS PSICOSOMÁTICOS EN DERMATOLOGÍA

Las dermatosis multifactoriales (grupo 2) tienen una base poligenética; sin embargo, y a pesar de esta predisposición genética, existen múltiples factores endógenos y exógenos que influyen en su comienzo, curso y desenlace, pueden ser frecuentemente desencadenadas por factores psicosociales.

La evolución de la enfermedad, generalmente crónica y recurrente, se caracteriza por una serie de alteraciones del sistema inmune. Para explicar este aumento de la patología psicosomática, se puede decir que en primer lugar se diagnostican más y, en segundo lugar, están vinculadas al estrés crónico que impregna actualmente nuestra sociedad (8).

La asociación entre la psique y la piel parece pues muy estrecha cuando esta última está enferma. Y, especialmente, cuando la inmunidad está implicada en las enfermedades cutáneas. Se han definido algunos conceptos psicogénicos para explicar la provocación de lesiones cutáneas por factores psicológicos o por episodios de la vida estresantes (9) (10).

Estas teorías no descartan la existencia de un sustrato bioquímico en las enfermedades psicosomáticas cutáneas. Más bien, la influencia de la psique en la piel implica que existen factores químicos que trasladan la emoción o el estrés a una lesión cutánea (11) (12), factores que probablemente son neurotransmisores o neuromoduladores y hormonas.

NEUROMODULADORES CUTÁNEOS

Se han descrito unos veinticinco neuromoduladores y neurohormonas en la piel de los seres humanos (13) (14). La mayor parte de ellos son neuropéptidos: Sustancia P (SP), Neuropéptido Y (NY), Péptido Intestinal Vasoactivo (PIV), Péptido Histidina Isoleucina (PHI), somatostatina, neurotensina, Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (PRGC), neurocininas, Péptido de Liberación de la Gastrina (PLG) y la bradicinina. Otros son neurohormonas (prolactina, Hormona Estimulante de los Melanocitos (HEM), Hormona Adrenocorticotropa (HAC) o catecolaminas, encefalinas, endorfinas o acetilcolina. La cantidad de neuromoduladores varía en función del individuo, de la enfermedad y de su localización.

CONEXIONES NERVIOSAS. ASOCIACIONES FUNCIONALES ENTRE LA PIEL Y EL SISTEMA NERVIOSO

Los primeros contactos entre las neuronas y las células epidérmicas fueron descritos por Friedrich Merkel (15), por lo que estas células llevan su nombre. Las células de Merkel o células neuroendocrinas epidérmicas están generalmente en contacto con las terminaciones nerviosas (16). Paul Langerhans (17) también sospechó la existencia de estas conexiones con las células que hoy llevan su nombre y cuya hipótesis ha sido confirmada recientemente.

También se ha descrito una interdependencia entre los nervios cutáneos (epidermis, dermis y anejos) y las células de Merkel (18), si bien ésta es facultativa (19). Es decir, las células de Merkel podrían asegurar el soporte metabólico a los axones y ser las que regulan la posición de las terminaciones nerviosas y envían información de su posición dentro del organismo.

En cuanto a los neuromoduladores vemos que actúan sobre las células cutáneas y sus funciones, produciéndose con mayor frecuencia a través de los receptores de la proteína G: células endoteliales, células musculares, células glandulares ecrinas o apocrinas, células del sistema inmune, fibroblastos y células epidérmicas.

La adrenalina (o epinefrina) reduce la proliferación de los queratinocitos al modificar el ciclo celular (20). Las catecolaminas parecen estar sintetizadas principalmente por queratinocitos indiferenciados, a la vez que inducen la expresión de los receptores. A través de su receptor nicotínico, la acetilcolina altera tanto la adhesión como la migración de queratinocitos en los cultivos (21).

La SP presenta efectos variables sobre la proliferación de queratinocitos, dependiendo de las circunstancias experimentales, es decir, la estimulación (22) (23) o la inhibición del efecto inductor del PIV sobre la proliferación (24).

EL SISTEMA NEURO-ENDOCRINO-INMUNO-CUTÁNEO (SNEIC)

El sistema neuroendocrino, el inmune y la piel comparten propiedades e interrelaciones que permiten una función común si bien a menudo se consideran independientes los unos de los otros. Se propone el concepto del SNEIC dado que los tres están íntimamente relacionados anatómicamente y psicológicamente entre sí, tanto en condiciones normales como en el transcurso de determinadas enfermedades. Relaciones que pueden ser físicas, químicas y funcionales. Todas las células del SNEIC se comunican por medio de neurotransmisores y citocinas con el fin de mantener la homeostasis entre los diferentes tipos celulares.

REACCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CUANDO SE PRODUCE UNA ENFERMEDAD CUTÁNEA

El Sistema Nervioso (SN) desempeña una función importante en la mayoría de las dermatosis, especialmente en los trastornos inflamatorios o autoinmunes, actuando sobre las células inmunes a través de neurotransmisores en dermatosis como psoriasis (25) (26), dermatitis atópica (27) (28), prurigo (29) (30), vitiligo (31) (32), etc.

La psoriasis es el mejor ejemplo de la importancia del SN en un trastorno cutáneo. Una de las posibles etiologías es a menudo psíquica. En estudios recientes se constató la presencia de diferentes grados de estrés antes de la aparición del primer síntoma de psoriasis (entre el 32% y el 90% de todos los casos). El estrés precede al inicio del trastorno o de sus manifestaciones iniciales en menos de un mes y,

en dos tercios de los casos, en menos de 15 días (25). Los pacientes con psoriasis fueron más sensibles al estrés que el grupo control de ahí que los efectos beneficiosos de la psicoterapia o de fármacos psicótropos para la psoriasis tengan una eficacia por todos conocida.

Independientemente de la presencia o ausencia de estrés, se observa algún tipo de alteración psiquiátrica en al menos dos tercios de los pacientes (25). Con todo, la psoriasis no parece deberse a un tipo especial de personalidad ni a un trastorno psiquiátrico específico. Después de la denervación quirúrgica o traumática, conocida como dermoabrasión, las lesiones psoriásicas regresan a menudo (33). Durante el transcurso de la psoriasis, la inervación se hace más densa, afectando fundamentalmente a las fibras nerviosas intraepidérmicas productoras de SP (34).

En la dermatitis atópica se observan alteraciones neurocutáneas. La SP, el PRGC y la densidad de fibras nerviosas aumentan, disminuye la inervación adrenérgica (35) y desaparecen las fibras inmunorreactivas a la somatostatina (36). La distribución de las células epidérmicas inmunorreactivas y de las dérmicas se ve muy alterada (37) y aparecen en la epidermis células dendríticas con inmunoreactividad al NY.

Las concentraciones plasmáticas de prolactina se elevan durante los brotes de dermatitis atópica (38). Durante el transcurso de prurigo nodular, la densidad de fibras nerviosas aumenta y existe una liberación excesiva de SP, PIV y PRGC (39) (40) no siendo estas manifestaciones secundarias al traumatismo mecánico secundario al rascado, puesto que no se observaron en la piel liquenificada de los pacientes con eccema crónico.

CONCLUSIONES

La etiopatogenia que justifica que los factores psiquiátricos y psicosociales se vean reflejados en la piel son debidas a una alteración del SNEIC que modifica las concentraciones plasmáticas de neurotransmisores y hormonas. Se proponen dos explicaciones. La primera, que la incidencia de los trastornos cutáneos después de un stress parece estar asociada a determinados perfiles de personalidad y a la postre a determinadas reacciones al stress de diferentes neurotransmisores. En segundo lugar, hay una asociación con antecedentes genéticos e inmunes. Así pues, las teorías inmunológicas y neuropsicológicas de los trastornos cutáneos no son en absoluto contrapuestas.

Ante esta realidad, los especialistas que se enfrentan a la patología dermatológica deberían realizar un abordaje más global de la enfermedad, dando importancia a aquellos factores psiquiátricos, psicológicos o psicosociales que a menudo aparecen en estos enfermos. Por lo tanto, es necesaria una historia clínica completa en la que además de descartarse cualquier patología orgánica, fuesen valorados clínicamente aquellos factores o síntomas relacionados con la ansiedad y la depresión, principalmente.

BIBLIOGRAFÍA

- (1). Harth, W Gieler, U Kusnir, D Tausk, F A. *Clinical Management in Psychodermatology*. Springer. Heilderberg; 2009.
- (2). Walker, C , Papadopoulus, L. *Psychodermatology. The Physhological Impact of Skin Disorders*; 2005.
- (3). Grimalt, F Cotterill, JA *Dermatología y Psiquiatría. Historias Clínicas Comentadas*. Editado por Aula Médica Ediciones; 2002.
- (4). Papadopoulus, L Bor, R *Psychological Approaches to dermatology*. Ed. BPS Books; 1999.
- (5). Heinroth J *Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens oder der Seelenstörung und ihre Behandlung, Teil I* Vogel, Leipzig; 1818.
- (6). Fink P. Physical disrders associated with mental illness. A register investigation. *Psychol Med*. 1990; 20: 829-834.
- (7). Mohammad Jufferany J *Psychodermatology: a guide to understanding common psycocutaneous disorder*. *Prim Pare Companion Journal Clin Psychiatry* 2007;9: 203-213.
- (8). Panconesi, E y Hautmann, G: *Psychopathology of stress in dermatology*. *Dermatology Clinics* 1996; 14: 399-421; y Kiblenzer, CS: *Psychosomatic concepts in dermatology*. *Arch Dermatol* 1983; 119, 501-512.
- (9). Anzieu D. París 1985: *Le moi-peau*. Bordas.
- (10). Marty P, De M'Uzan M: *La pensée opératoire*. *Rev Fr Psychanalyse*. 1963; 17: 345-355.
- (11). Ansel JC, Kaynard AH, Armstrong CA, Olerud J, Bunnett N, Payan D. Skin-nervous systeminteractions. *J Invest Dermatol*. 1996; 106: 198-204.
- (12). Luger TA, Lotti T *Neuropeptides: role in inflammatory skin diseases*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998; 10: 207-211.
- (13). Lotti T, Hautmann G, Panconesi E: *Neuropeptides in skin*. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 33: 482- 496.
- (14). Gaudillere A, Misery L, Bernard C, Souchier C, Claudy A, Schmitt D: *Presence of somatostatin in normal human epidermis*. *Br J Dermatol*. 1997;137: 376-380,
- (15). Merkel F: *Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen*. *Arch Microsc Anat*. 1875; 11: 636-652.
- (16). Harschuh W, Weihe E. *Fine structural analysis of the synaptic junction of Merkel cell-axon complexes*. *J Invest Dermatol*. 1980; 75: 159-165.
- (17). Langerhans P. *Über die Nerven der menschlichen Haut*. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol*. 1868; 44: 325-337.
- (18). Morohunfola KA, Jones TE, Munger BL *The differentiation of the skin and its appendages. I. Normal development of papillary ridges. II. Altered development of papillary ridges following neuralectomy*. *Anat Rec*. 1992; 232:587-611.
- (19). Narisawa Y, Kohda H *Merkel cells do not require trophic maintenance from the nerves in adult human skin*. *Br J Dermatol*. 1995; 133: 553-556.
- (20). Clauseno PF, Thoruid E, Iversen OH. *Adrenalin has differential effects on epidermal cell cycle progression in mice*. *J Invest Dermatol*. 1982; 78:472-476.
- (21). Grando SA, Horton RM, Pereira EFR, Diethelm-Okita BM, George PM, Albuquerque EX, Conti-Fine BM: *A nicotinic acetylcholine receptor regulating cell adhesion and motility is expressed in human keratinocytes*. *J Invest Dermatol*. 1995; 105: 774-781.

- (22). Paus R, Heinzelmann T, Robiseck S, Czarnetzki BM, Maurer M 1988: Substance P stimulates murine epidermal keratinocyte proliferation and dermal mast cell degranulation in situ. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 500-502.
- (23). Tanaka T, Danno K, Ikai K, Imamura S: Effects of substance P and substance K on the growth of keratinocytes. *J Invest Dermatol*; 90: 399-401.
- (24). Pincelli C, Fantini F, Romulaldi P, Sevigiani C, Lesa G, Benassi L, Gianetti A Substance P is diminished and vasoactive intestinal peptide is augmented in psoriatic lesions and these peptides exert disparate effects on the proliferation of cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 421-427.
- (25). Mazzetti M, Mozzetta A, Soavi GC, Andreoli E, Foglio-Bonda PG, Puddu P, Decaminada F Psoriasis, stress and psychiatry: psychodynamic characteristics of stressors. *Acta Dermatol Venereol.* 1994; suppl 186: 62-64.
- (26). Glinski W, Brodecka H, Glinska-Frerenz M, Koxalki D. Increased concentration of betaendorphin in sera of patients with psoriasis and other inflammatory dermatoses. *Br J Dermatol.* 1994; 131: 260-264.
- (27). Cooper KD. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol.* 1994; 102: 128-137.
- (28). Rupperecht M, Renders U, Koch HU, Hornstein OP Twenty-four hour secretion of prolactin in patients with atopic eczema and normal controls. *Eur J Dermatol.* 1993; 3:495-498.
- (29). Abadía-Molina F, Burrows NP, Russel-Jones R, Terenghi G, Polak JM Increased sensory neuropeptides in nodular prurigo: a quantitative immunochemical analysis. *Br J Dermatol.* 1992; 127: 344-351.
- (30). Al'Abadie MSK, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ. Neuronal marker and neuropeptide studies in nodular prurigo. *Eur J Dermatol.* 1994; 4: 154-158.
- (31). Morohashi M, Hashimoto K, Goodman F. Ultrastructural studies of vitiligo, Vogt-Koyanagi- Harada syndrome and incontinentia pigmenti achromians. *Arch Dermatol.* 1977; 113: 755- 766.
- (32). Al'Abadie MSK, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol.* 1994; 131: 160-165.
- (33). Pincelli C, Fantini F, Magnoni C, Giannetti A. Psoriasis and the nervous system. *Acta Dermatol Venereol.* 1994; suppl 186: 60-61.
- (34). Al'Abadie MSK, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ. Neuropeptides and general neuronal marker in psoriasis - an immunohistochemical study. *Clin Exp Dermatol.* 1995; 20: 384389.
- (35). Cooper KD. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol.* 1994; 102: 128-137.
- (36). Tobin D, Nabarro G, De La Faille HB, Van Vloten, WA, Van Der Putte SC, Schuurman HJ. Increased number of nerve fibers in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90: 613-622.
- (37). Pincelli C, Fantini F, Massimi P, Girolimoni G, Seidenari S, Giannetti A Neuropeptides in skin from patients with atopic dermatitis: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol.* 1990; 122: 745-750.
- (38). Rupperecht M, Renders U, Koch HU, Hornstein OP. Twenty-four hour secretion of prolactin in patients with atopic eczema and normal controls. *Eur J Dermatol.* 1993; 3:495-498.
- (39). Al'Abadie MSK, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ. Neuronal marker and neuropeptide studies in nodular prurigo. *Eur J Dermatol.* 1994; 4: 154-158.
- (40). Slominski A, Mihm MC. Potential mechanism of skin response to stress. *Int J Dermatol.* 1996; 35: 849 – 851.