



ARTIGO ORIGINAL

Mais do que uma doença de pele: níveis de estresse, depressão, ansiedade e neurotrofinas séricas em pacientes com líquen simples crônico ☆,☆☆



İlknur Kıvanç Altunay ^a, Ezgi Özkur ^a, Ece Uğurer ^{a,*}, Ecem Baltan ^b, Çiğdem Aydın ^c e Erdinç Serin ^b

^a Departamento de Dermatologia, Şişli Etfal Training and Research Hospital, Health Sciences University, Istanbul, Turquia

^b Departamento de Bioquímica, Şişli Etfal Training and Research Hospital, Health Sciences University, Istanbul, Turquia

^c Departamento de Psicodermatologia, Şişli Etfal Training and Research Hospital, Health Sciences University, Istanbul, Turquia

Recebido em 11 de março de 2021; aceito em 16 de abril de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Ansiedade;
Depressão;
Neurodermatite;
Psicodermatologia

Resumo

Fundamentos: O líquen simples crônico é causado pelo ato de coçar em excesso, com poucos estudos na psiconeuroimunologia.

Objetivo: Nosso objetivo foi estimar os níveis de estresse, depressão e ansiedade, e medir os níveis séricos de neurotrofinas em pacientes com líquen simples crônico e correlacionar estes parâmetros com a gravidade da doença e prurido.

Métodos: Foram incluídos 36 pacientes com líquen simples crônico e 36 controles saudáveis pareados por idade e sexo. Cada participante recebeu os questionários *Hospital Anxiety and Depression Scale* e *Perceived Stress Scale*, juntamente com uma escala visual analógica para prurido. Os níveis de neurotrofinas (fator neurotrófico derivado do cérebro, neurotrofina-3, fator de crescimento neural, fator neurotrófico derivado de linhagem de células gliais) foram determinados por ensaios ELISA.

Resultados: Os escores das escalas *Perceived Stress Scale-10* e *Hospital Anxiety and Depression Scale* foram estatisticamente maiores nos pacientes ($p < 0,05$ para todos). Os níveis séricos de todas as neurotrofinas foram significativamente menores nos pacientes em comparação com os controles saudáveis ($p < 0,05$ para todos). A gravidade da doença mostrou correlação não significativa com as neurotrofinas. Nos modelos de regressão linear aplicados para aumento dos escores da escala visual analógica – escores de prurido e gravidade da doença – essas duas variáveis foram preditores estatisticamente significantes ($p = 0,043$).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.04.011>

☆ Como citar este artigo: Altunay İK, Özkur E, Uğurer E, Baltan E, Aydın Ç, Serin E. More than a skin disease: stress, depression, anxiety levels, and serum neurotrophins in lichen simplex chronicus. *An Bras Dermatol.* 2021;96:700–5.

☆☆ Trabalho realizado no Şişli Hamidiye Etfal Research and Training Hospital, Istanbul, Turquia.

* Autor para correspondência.

E-mail: ece_ugurer@hotmail.com (E. Uğurer).

Limitações do estudo: Nosso estudo não abordou uma relação causal direta.

Conclusão: Pacientes com líquen simples crônico estão sob níveis elevados de estresse, ansiedade e depressão, e apresentam níveis reduzidos de neurotrofinas, o que pode sugerir participação na fisiopatologia desse distúrbio.

© 2021 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O líquen simples crônico (LSC), ou neurodermatite circunscrita, é uma condição dermatológica comum, caracterizada pela liquenificação da pele decorrente do ato de coçar e/ou friccionar excessivamente a pele, causada pelo ciclo prurido-coçar-prurido, que é difícil de quebrar. Estima-se que o LSC afete até 12% da população total.¹ Embora alguns autores acreditem que seja uma forma crônica e localizada de dermatite atópica, sua patogênese ainda não está esclarecida. Relatos anteriores indicam que fatores psicológicos podem desempenhar um papel no início da doença e em sua persistência. Pacientes com LSC têm incidência proporcionalmente maior de transtornos depressivos, dissociativos e de ansiedade, traços de transtorno de personalidade obsessiva-compulsiva, distúrbios do sono e disfunção sexual.²⁻⁵ Reportou-se que pacientes com LSC tinham um aumento de probabilidade de transtornos comórbidos de saúde mental, incluindo transtornos do desenvolvimento, psicóticos e do humor, abuso de substâncias e transtornos cognitivos.⁶

A pele é o maior e mais inervado órgão do corpo, e o cérebro compartilha uma origem embriológica comum com o ectoderma. O sistema nervoso central (SNC) responde ao estresse psicológico ativando o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e o sistema nervoso autônomo e modulando a microglia a nível local. As neurotrofinas, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*), neurotrofina-3 (NT-3), fator de crescimento do nervo (NGF, do inglês *nerve growth factor*) e fator neurotrófico derivado de linhagem de células gliais (GDNF, do inglês *glial cell line-derived neurotrophic factor*), mostram efeitos neuroprotetores no SNC e desempenham um papel crucial no crescimento, diferenciação, manutenção e plasticidade sináptica dos sistemas neuronais e imunológicos. Anormalidades nos níveis desses fatores neurotróficos podem contribuir para a disfunção dos astrócitos e da microglia.⁷ Isso pode, por sua vez, criar diretamente algumas alterações na pele ou induzir a liberação de mediadores imunológicos ou hormonais que causam alterações patológicas na pele, ao perturbar o equilíbrio dos mediadores do sistema nervoso.⁸ Vários estudos confirmaram a presença de níveis elevados de NGF ou BDNF na dermatite atópica, urticária espontânea crônica, dermatografismo sintomático, pacientes com acne vulgar com sintomas depressivos e pacientes urêmicos com prurido.⁹⁻¹⁴

Os objetivos de nosso estudo foram investigar os níveis de depressão, ansiedade, qualidade de vida e estresse percebidos e medir se os níveis de neurotrofina sérica em pacientes com LSC e determinar se há uma relação entre esses parâmetros e a gravidade dos sintomas.

Métodos

Este estudo transversal, caso-controle, foi realizado entre outubro de 2019 e novembro de 2020. Trinta e seis pacientes com diagnóstico de LSC e 36 indivíduos saudáveis pareados por idade e sexo foram incluídos no estudo. Os critérios de exclusão foram indivíduos menores de 18 anos, com qualquer outra doença cutânea/sistêmica ou mental, ou em uso de qualquer medicamento. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética (n.º 1347). Todos os indivíduos deram seu consentimento informado antes da participação no estudo e foram examinados pelos mesmos dermatologistas. Investigações relevantes e/ou biópsias de pele foram realizadas para confirmar o diagnóstico de LSC, quando indicado. A gravidade da doença (leve, moderada ou grave) foi registrada¹⁵. Os dados demográficos, a gravidade da doença e os resultados do *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), HADS,¹⁶ PSS-10 e VAS-Pruritus foram registrados para cada participante.^{16,17} Os níveis séricos de IgE foram determinados utilizando um ensaio de quimioluminescência automatizado; e os níveis de NGF, NT-3, GDNF e BDNF foram determinados utilizando kits de ELISA. Detalhes completos dos questionários, dos testes ELISA e das análises estatísticas estão incluídos nos Materiais Suplementares.

Resultados

Os dados demográficos e as características da doença do grupo de estudo são apresentados na [tabela 1](#). A média de idade foi de $37,8 \pm 11,9$, e a localização mais comum foi na região dorsal ($n = 16,44\%$). Os escores do PSS-10, HADS-A e HADS-D foram estatisticamente maiores no grupo de LSC. Os parâmetros laboratoriais de todas as neurotrofinas foram significativamente menores no grupo de LSC ([tabela 2](#)). Os valores médios de IgE sérica e contagem de eosinófilos no sangue periférico não diferiram entre os grupos. Uma análise de correlação mostrou que a gravidade da doença ($r = 0,366$, $p = 0,028$) e o escore HADS-D ($r = 0,378$, $p = 0,023$) correlacionaram-se com o escore VAS-Pruritus, enquanto o escore HADS-A correlacionou-se com a gravidade da doença ($r = 0,358$, $p = 0,032$). A gravidade da doença não apresentou correlação com os níveis séricos de todas as quatro neurotrofinas ($p > 0,05$ para todas; [tabela 3](#)). As análises de regressão linear para avaliar a contribuição dos escores de todos os questionários aplicados (HADS, PSS-10, DLQI) e os níveis séricos de neurotrofinas, bem como de IgE sérica e contagem de eosinófilos para os escores de VAS-Pruritus e gravidade da doença, são mostradas nas [tabelas 4 e 5](#). A gravidade da doença foi estatisticamente associada ao escore VAS-Pruritus ($p = 0,043$ e $\beta = 0,396$).

Tabela 1 Dados demográficos e características clínicas dos pacientes com líquen simples crônico (LSC) e controles

	LSC (n = 36)	Controles (n = 36)	p
<i>Sexo, n (%)</i>			
Masculino	7 (19,4)	7 (19,4)	1,000
Feminino	29 (80,6)	29 (80,6)	
<i>Idade (anos) média ± DP (mín-máx)</i>	37,8 ± 11,9 (19-59)	37,8 ± 11,9 (19-59)	1,000
<i>Estado civil, n (%)</i>			
Solteiro(a)	15 (41,7)	13 (36,1)	,635
Casado(a)/união estável	20 (55,6)	23 (63,9)	
Divorciado(a)/viúvo(a)/separado(a)	1 (2,8)	0 (0,0)	
<i>Mediana (IIQ) da duração da doença (anos)</i>	3 (1-7)		
<i>Mediana do VAS-Pruritus (IIQ)</i>	7 (6-9)		
<i>Mediana (IIQ) do DLQI</i>	4,5 (3-13)		
<i>Gravidade da doença, n (%)</i>			
Leve	10 (27,7)		
Moderada	14 (38,8)		
Grave	12 (33,3)		
<i>Localização, n (%)</i>			
Cabeça	4 (11,1)		
Tórax	4 (11,1)		
Dorso	16 (44,4)		
Extremidades superiores	5 (13,9)		
Extremidades inferiores	13 (36,1)		
Glúteos	8 (22,2)		

Tabela 2 Comparação dos escores dos questionários e parâmetros laboratoriais entre líquen simples crônico (LSC) e controles

	LSC	Controles	p
	Média ± DP (mín-máx)	Média ± DP (mín-máx)	
PSS-10	18,3 ± 6,4 (0-28)	12,6 ± 5,1 (2-23)	< 0,001
HADS-A	8,28 ± 4,65 (1-19)	5,28 ± 2,94 (0-10)	0,002
HADS-D	7,39 ± 4,93 (0-20)	4,17 ± 2,48 (0-13)	0,001
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	
IgE (mg/dL)	36,7 (8,3-121)	58,1 (21,2-100)	0,374
Eosinófilos (× 106/mL)	0,13 (0,06-0,27)	0,12 (0,08-0,18)	0,969
NGF (ng/mL)	141,7 (80,3-689,9)	437 (148,4-1,142,0)	0,010
GDNF (ng/mL)	1,61 (0,88-11,63)	5,24 (1,80-20,26)	0,019
NT (pmol/L)	49 (27,1-143,1)	98,2 (47,2-242)	0,012
BDNF (ng/mL)	0,88 (0,71-1,87)	1,34 (0,92-2,43)	0,004

Discussão

Nossos resultados mostraram aumento de estresse, ansiedade e depressão no grupo LSC em comparação com os controles. O estresse percebido refere-se aos sentimentos ou pensamentos que um indivíduo tem sobre quanto estresse o mesmo está sofrendo em um determinado momento ou durante um determinado período. As definições teóricas de estresse destacam o papel da percepção como um fator crucial na sua experiência.¹⁸ O PSS mede a percepção de estresse dos indivíduos no último mês. O fato de que os pacientes com LSC tinham escores de PSS mais altos do

que os controles apoia a ideia de que os pacientes com LSC experimentam maior sofrimento mental – portanto, que o estresse mental pode desempenhar um papel no LSC. Os fatores estressantes crônicos podem promover alterações psiconeuroimunológicas através do eixo HPA, resultando em uma exacerbação das doenças cutâneas atuais ou no desenvolvimento de novas doenças. Essas condições podem afetar negativamente a qualidade de vida de uma pessoa, resultando em um declínio no bem-estar psicológico e uma exacerbação dos distúrbios psiquiátricos atuais ou no aparecimento de novos distúrbios. Além disso, encontramos altos escores de VAS-Pruritus (média = 7, mín.-máx.

Tabela 3 Correlação de Spearman entre VAS-Pruritus, gravidade da doença e parâmetros do estudo

	VAS-Pruritus		Gravidade da Doença	
	r	p	r	p
Gravidade da Doença	0,366	0,028		
Idade (anos)	– 0,088	0,610	– 0,031	0,857
Duração da Doença (anos)	– 0,019	0,912	0,266	0,116
DLQI	0,319	0,058	0,359	0,031
PSS-10	0,231	0,175	0,218	0,201
HADS-A	0,309	0,067	0,358	0,032
HADS-D	0,378	0,023	0,107	0,536
IgE (mg/dL)	0,203	0,234	0,118	0,494
Eosinófilos ($\times 10^6$ /mL)	0,132	0,442	0,069	0,689
NGF (ng/mL)	– 0,055	0,748	– 0,103	0,548
GDNF (ng/mL)	– 0,055	0,750	– 0,135	0,433
NT (pmol/L)	– 0,020	0,906	– 0,073	0,673
BDNF (ng/mL)	0,016	0,925	– 0,030	0,863

Tabela 4 Modelo de regressão linear para variáveis identificadas como significantes para aumento do escore do VAS-Pruritus

Modelo	Coefficientes β não padronizados	Coefficientes β padronizados	p
Constante	2,978		
Gravidade da doença	0,376	0,396	0,043
Sexo	– 1,154	– 0,206	0,290
Idade	– 0,027	– 0,144	0,481
DLQI	0,061	0,151	0,395
PSS-10	– 0,019	– 0,055	0,841
HADS-A	0,088	0,182	0,444
HADS-D	0,168	0,369	0,133
IgE	– 0,001	– 0,246	0,146
Eosinófilos	1,596	0,110	0,550
NGF	0,000	0,131	0,769
GDNF	0,032	0,310	0,340
NT	0,002	0,356	0,319
BDNF	1,634	0,688	0,393

Tabela 5 Modelo de regressão linear para variáveis identificadas como significantes para a gravidade da doença

Modelo 1	Coefficientes β não padronizados	Coefficientes β padronizados	p
Constante	0,970		
VAS	0,480	0,455	0,043
Sexo	0,820	0,139	0,509
Idade	0,007	0,036	0,870
DLQI	0,059	0,138	0,470
PSS-10	0,044	0,118	0,685
HADS-A	0,094	0,184	0,471
HADS-D	– 0,205	– 0,427	0,103
IgE	0,002	0,302	0,093
Eosinófilos	– 1,151	– 0,076	0,703
NGF	– 0,002	– 0,420	0,377
GDNF	– 0,027	– 0,251	0,472
NT	0,000	0,053	0,891
BDNF	1,144	0,457	0,599

6-9) em pacientes com LSC que se correlacionou com a gravidade da doença e com os escore de HADS-D. Portanto, a gravidade do prurido, da doença e da depressão desempenhou um papel no processo de LSC. Dalgard et al.¹⁹

reportou que a presença de prurido em pacientes dermatológicos estava significativamente associada à depressão clínica, ideias suicidas e estresse em vários países. Yamamoto et al.²⁰ investigaram a ligação entre sintomas de

prurido e estresse psicológico utilizando o PSS e mostrou-se que havia uma relação entre a gravidade do prurido e os sintomas psicológicos na população em geral. Yalçın et al.²¹ descobriram que 62% dos 50 pacientes com LSC tinham pelo menos uma comorbidade psiquiátrica, principalmente transtorno depressivo maior (32%), distímia (18%) e transtorno de ansiedade generalizada (12%). Halvorsen et al.²² afirmaram que o prurido é um fator de risco maior para problemas psicológicos comparado com o eczema crônico sem prurido.

Todos esses achados questionam se o sistema psiconeuroimunológico desempenha algum papel patogênico na relação entre o prurido e o estresse psicológico e, portanto, entre LSC e estresse psicológico. Afinal, os sistemas neurológico, endócrino e imunológico interagem entre si para desenvolver uma resposta de estresse suficiente para o corpo e a mente utilizando uma série de neurotrofinas, neuropeptídeos, neurotransmissores e neuro-hormônios.

As neurotrofinas pertencem a uma família de fatores tróficos que regulam a sobrevivência, o crescimento e a morte celular programada dos neurônios.²³ Elas exercem funções imunomoduladoras não apenas nos nervos, mas também nas células do sistema imunológico, o que foi comprovado anteriormente para o NGF.²⁴ Algumas neurotrofinas foram estudadas em diferentes condições dermatológicas.^{9,10,12-14} Em várias inflamações crônicas da pele, como dermatite atópica, psoríase e prurido, a expressão de NGF estava aumentada nas lesões.²⁵⁻²⁷ De fato, relatou-se que o número de fibras nervosas periféricas e a concentração de NGF em lesões de LSC são mais altas. Em nosso estudo, é digno de nota o fato de que os níveis de todas as neurotrofinas, incluindo NT-3, NGF, GDNF e BDNF, eram significativamente menores em pacientes com LSC em comparação com os controles saudáveis. Isso pode significar que essas quedas estavam longe de ser ocorrências casuais. Além disso, neurotrofinas, especialmente BDNF e NT-3, foram investigadas em transtornos de humor, e descobriu-se que as mesmas desempenham um papel na depressão e na ansiedade.²⁸ He et al.¹³ demonstraram que os níveis séricos de BDNF eram mais baixos e associados negativamente a sintomas depressivos em jovens adultos chineses com acne vulgar. Eles também descobriram que a gravidade da doença não estava relacionada aos escores de depressão em seus pacientes com acne, como no presente estudo em LSC. Em nosso estudo, todas as neurotrofinas se correlacionaram negativamente com a gravidade da doença.

Finalmente, os pacientes com LSC tinham níveis percebidos aumentados de estresse, ansiedade e depressão, e também níveis diminuídos de neurotrofinas, que desempenham um papel significativo na química do cérebro e dos nervos. No entanto, ainda não respondemos à pergunta de quem veio primeiro: o LSC ou essas questões psiconeuroimunológicas. Diminuição nos níveis de neurotrofinas pode levar à depressão ou ansiedade e pode desencadear o LSC – ou, inversamente, o LSC pode causar depressão ou ansiedade ao reduzir a qualidade de vida, o que, por sua vez, pode diminuir as neurotrofinas. Isso pode até mesmo ser uma relação de mão dupla. Esses resultados podem ser utilizados para ajudar a compreender melhor a doença, esclarecer sua patogênese ou descobrir novas opções de terapia para LSC no futuro.

Conclusão

O presente estudo mostrou que pacientes com LSC apresentam aumento dos níveis de estresse, ansiedade e depressão e diminuição da qualidade de vida e dos níveis de neurotrofinas. A redução dos níveis séricos de neurotrofinas pode estar diretamente relacionada à etiologia do LSC ou estar associada ao alto percentual de transtornos psiquiátricos nessa população de pacientes. Estudos futuros são necessários para abordar as bases psiconeuroimunológicas do LSC e para desenvolver novas terapias.

Suporte financeiro

University of Health Sciences, coordenação de projetos de pesquisa científica.

Contribuição dos autores

İlknur Kivanç Altunay: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Ezgi Özkur: Revisão crítica da literatura; elaboração e redação do manuscrito; análise estatística.

Ece Uğurer: Obtenção, análise e interpretação dos dados. Ecem Baltan: Obtenção, análise e interpretação dos dados.

Çiğdem Aydın: Participação efetiva na orientação da pesquisa.

Erdoğan Serin: Revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.abd.2021.04.011](https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.04.011).

Referências

- Lotti T, Buggiani G, Prignano F. Prurigo nodularis and lichen simplex chronicus. *Dermatol Ther*. 2008;21:42–6.
- Konuk N, Koca R, Atik L, Muhtar S, Atasoy N, Bostanci B. Psychopathology, depression and dissociative experiences in patients with lichen simplex chronicus. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29:232–5.
- Martín-Brufau R, Corbalán-Berná J, Ramirez-Andreo A, Brufau-Redondo C, Limiñana-Gras R. Personality differences between patients with lichen simplex chronicus and normal population: A study of pruritus. *Eur J Dermatol*. 2010;20:359–63.
- Liao YH, Lin CC, Tsai PP, Shen WC, Sung FC, Kao CH. Increased risk of lichen simplex chronicus in people with anxiety disorder: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2014;170:890–4.
- Kouris A, Christodoulou C, Efstathiou V, Plarsidaki E, Tsatavidou R, Torlidi-Kordera E, et al. Comparative study of quality of life and obsessive-compulsive tendencies in patients with

- chronic hand eczema and Lichen Simplex Chronicus. *Dermatitis*. 2016;27:127–30.
6. Singam V, Patel KR, Silverberg JI. Association of prurigo nodularis and lichen simplex chronicus with hospitalization for mental health disorders in US adults. *Arch Dermatol Res*. 2020;312:587–93.
 7. Oglodek EA, Just MJ, Szromek AR, Araszkievicz A. Melatonin and neurotrophins NT-3, BDNF, NGF in patients with varying levels of depression severity. *Pharmacol Rep*. 2016;68:945–51.
 8. Honeyman JF. Psychoneuroimmunology and the Skin. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:38–46.
 9. Raap U, Goltz C, Deneka N, Bruder M, Renz H, Kapp A, et al. Brain-derived neurotrophic factor is increased in atopic dermatitis and modulates eosinophil functions compared with that seen in nonatopic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1268–75.
 10. Papoiu ADP, Wang H, Nattkemper L, Tey HL, Ishiujji Y, Yiong-Huak C. A study of serum concentrations and dermal levels of NGF in atopic dermatitis and healthy subjects. *Neuropeptides*. 2011;45:417–22.
 11. Rössing K, Novak N, Mommert S, Pfab F, Gehring M, Wedi B, et al. Brain-derived neurotrophic factor is increased in serum and skin levels of patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1392–9.
 12. Erpolat S, Celik HT, Bozkurt B. Brain-derived neurotrophic factor is increased in serum levels of patients with symptomatic dermographism. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34:346–9.
 13. He HY, Tian JL, Deng YQ, Xiong X, Xu Y, Liao YM, et al. Association of brain-derived neurotrophic factor levels and depressive symptoms in young adults with acne vulgaris. *BMC Psychiatry*. 2019;19:193.
 14. Sorour NE, Elesawy FM, Tabl HA, Ibrahim ME, Akl EM. Evaluation of serum levels of neurotrophin 4 and brain-derived nerve growth factor in uremic pruritus patients. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:109–14.
 15. Pascoe VL, Enamandram M, Corey KC, Cheng CE, Javorsky EJ, Sung SM, et al. Using the Physician Global Assessment in a clinical setting to measure and track patient outcomes. *JAMA Dermatol*. 2015;151:375–81.
 16. Cohen S, Williamson GE, Spacapan S, Oskamp SE. Perceived stress in a probability sample of the United States *J Appl Soc Psychol*. Newbury Park: Sage;. 1988.
 17. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:210–6.
 18. Gellman MD, Turner JR. *Encyclopedia of behavioral medicine*. New York: Springer;; 2013.
 19. Dalgard FJ, Svensson A, Halvorsen JA, Gieler U, Schut C, Tomas-Aragones L, et al. Itch and mental health in dermatological patients across Europe: a cross-sectional study in 13 countries. *J Invest Dermatol*. 2020;140:568–73.
 20. Yamamoto Y, Yamazaki S, Hayashino Y, Takahashi O, Tokuda Y, Shimbo T, et al. Association between frequency of pruritic symptoms and perceived psychological stress: a Japanese population-based study. *Arch Dermatol*. 2009;145:1384–8.
 21. Yalçın M, Baş A, Ergelen M, Gökçe E, Sağlam NGU, Baş TO. Psychiatric comorbidity and temperament-character traits of the patients with lichen simplex chronicus: The relation with the symptom severity of the disease. *Dermatol Ther*. 2020:e14389.
 22. Halvorsen JA, Lien L, Dalgard F, Bjertness E, Stern RS. Suicidal ideation, mental health problems, and social function in adolescents with eczema: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2014;134:1847–54.
 23. Khan N, Smith MT. Neurotrophins and neuropathic pain: role in pathobiology. *Molecules*. 2015;20:10657–88.
 24. Levi-Montalcini R, Dal Toso R, della Valle F, Skaper SD, Leon A. Update of the NGF saga. *J Neurol Sci*. 1995;130:119–27.
 25. Molina FA, Burrows NP, Jones RR, Terenghi G, Polak JM. Increased sensory neuropeptides in nodular prurigo: a quantitative immunohistochemical analysis. *Br J Dermatol*. 1992;127:344–51.
 26. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. Role of NGF and neurogenic inflammation in the pathogenesis of psoriasis. *Progress in brain research*. 2004;146:433–7.
 27. Cui S, Xiao T, Wang Y, Lu H, Wang Y, Gao XH, et al. Morphological relationship between nerve fibers and Langerhans cells in the epidermis of psoriasis vulgaris and lichen simplex chronicus. *Journal of dermatological science*. 2009;56:132–4.
 28. de Miranda AS, de Barros JLV, Teixeira AL. Is neurotrophin-3 (NT-3): a potential therapeutic target for depression and anxiety? *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24:1225–38.