



Kronik ürtikerli hastalarda fibromiyalji sendromu sıklığının değerlendirilmesi

Evaluation of the frequency of fibromyalgia in patients with chronic urticaria

Aslı Hapa, Oya Özdemir*, Sibel Ersoy Evans, Nilgün Atakan, Fatma İnanıcı*

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ve

*Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Son yıllarda periferik kutanöz sinir liflerindeki fonksiyon bozukluğunun ürtiker etyolojisinde rol oynayabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Kronik ağrı sendromlarının biri olarak kabul edilen fibromiyalji sendromu etyolojisinde de benzer şekilde periferik kutanöz sinir liflerindeki fonksiyon bozukluğu suçlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı kronik ürtikerli hastalarda fibromiyalji sendromu sıklığının belirlenmesi ve bu sıklığın ürtikerin klinik özelliklerinden etkilenip etkilenmediğini göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 50 kronik ürtikerli hasta ve 48 kontrol dahil edildi. Ototolog serum deri testinin yanı sıra ürtikerin hastalık aktivitesini belirlemek amacıyla ürtiker aktivite skoru (ÜAS) hesaplandı. Fibromiyalji sendromu tanısı ise 1990 Amerikan Romatoloji Koleji kriterleri doğrultusunda konuldu. Hastalar ayrıca hastalık süresine ve ÜAS skorlarına göre ikiye gruba ayrılarak fibromiyalji sendromu sıklığı açısından incelendi.

Bulgular: Kronik ürtikerli hastaların %26'sında, kontrol grubunun ise %20,8'inde fibromiyalji sendromu olduğu tespit edildi ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,715$). Ototolog serum deri testi pozitif olan hastalar ile negatif olan hastalar arasında da fibromiyalji sendromu sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu. ÜAS skorlarına (Grup 1= ÜAS<5, Grup 2 ÜAS≥5) göre iki gruba ayrılan hastalar arasında da fibromiyalji sendromu sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,197$). Ayrıca hastalar hastalık süresine göre değerlendirildiğinde de (grup 1= hastalık süresi<1 yıl, grup 2=hastalık süresi≥1 yıl) fibromiyalji sendromu sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,645$).

Sonuç: Bu çalışma sonucunda literatürde yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmanın aksine kronik ürtikerde fibromiyalji sendromu sıklığının artmadığı ve bu sıklığın ürtiker şiddetinden, hastalık süresinden ve otolog serum deri pozitifliğinden etkilenmediği gösterilmiştir. (Türkderm 2012; 46: 202-5)

Anahtar Kelimeler: Kronik ürtiker, fibromiyalji, sıklık

Summary

Background and Design: In recent years, there are studies about the role of dysfunctioning of the peripheral cutaneous nerve fibers in the etiology of chronic urticaria. Similarly to urticaria, dysfunctioning of peripheral cutaneous nerve fibers was also accused in the etiology of fibromyalgia syndrome which is considered to be the one of the chronic pain syndromes. The aim of this study was to assess the frequency of fibromyalgia syndrome in patients with chronic urticaria and to show whether this frequency was affected by clinical findings of urticaria.

Material and Method: Fifty patients with chronic urticaria and 48 controls were included into the study. The autologous serum skin test was performed and urticaria activity score (UAS) was calculated for the evaluation of the severity of the disease. The diagnosis of fibromyalgia syndrome was made in accordance with the American College of Rheumatology 1990 criteria. The patients were divided according to disease duration into 2 groups and according to UAS into two groups.

Results: 26% of patients with chronic urticaria and 20.8% of controls had fibromyalgia syndrome and no significant difference was observed between the groups ($p=0.715$). There was also no significant difference between patients with positive autologous serum skin test and patients with negative autologous serum skin test. No significant difference was observed in the frequency of fibromyalgia syndrome between the patients either when divided into 2 groups according to UAS or when divided into two group according to disease duration ($p=0.197$ and $p=0.645$, respectively).

Conclusion: In conclusion, in contrast to a recently reported study, we observed that the frequency of fibromyalgia syndrome was not increased in chronic urticaria and this frequency was not affected by the severity of urticaria, disease duration and positive autologous serum skin test. (Türkderm 2012; 46: 202-5)

Key Words: Chronic urticaria, fibromyalgia, frequency

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Aslı Hapa, 1Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri Ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 305 17 04 E-posta: draltaykan@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 07.01.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.03.2012

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venereology, published by Galenos Publishing.



Giriş

Fibromiyalji sendromu, hastanın semptomlarını açıklayacak belirgin bir organik hastalık yokluğunda, fizik muayenede palpasyonla hassas noktaların tespit edildiği kronik yaygın ağrı sendromlarından biridir¹. Fibromiyalji sendromunun normal toplumdaki prevalansı %1-4 arasında değişmekte olup, çoğunlukla kadınlarda görülmektedir². Bununla birlikte, bu sendromun dismenore, migren, depresyon, irritabl barsak sendromu gibi etyolojisinde emosyonel faktörlerin önemli rol oynadığı birçok hastalıkla birlikte olduğu bilinmektedir³. Benzer şekilde, psöriyazis ve sistemik lupus eritematosus gibi dermatolojik hastalıkların varlığında fibromiyalji sendromunun sıklığının arttığı gösterilmiştir^{4,5}.

Etyolojisi henüz tam olarak açığa çıkarılmamış olan bu hastalığın son yıllarda yapılan çalışmalarda nörojenik inflamasyonun da eşlik ettiği nöropatik ağrı sendromlarından biri olduğu görüşü ortaya atılmıştır^{6,7}. Bu nörojenik inflamasyonun yine etyolojisi benzer şekilde tam olarak açıklığa kavuşmamış olan kronik ürtiker patogenezinde de rol oynayabileceğine dair çalışmalar mevcuttur⁸. Bu ortak hipotezden yola çıkarak yakın dönemde yapılmış olan bir çalışmada, kronik ürtikeri olan hastalarda fibromiyalji sendromu sıklığı normal toplumdan çok daha yüksek bulunmuştur⁹. Ayrıca, fibromiyalji sendromunda olduğu gibi kronik ürtiker etyolojisinde de emosyonel stresin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir¹⁰. Ancak, kronik ürtiker ile fibromiyalji sendromunun birlikteliğini inceleyen İngilizce literatürde sadece bir çalışma mevcuttur⁹. Yukarıda bahsi geçen bilgiler doğrultusunda, biz bu çalışmada hem etyolojide hem de patogenezinde ortak noktaları olduğu bilinen bu iki hastalığın birlikteliğini araştırmayı ve bu birlikteliğin hastalık şiddetinden etkilenip etkilenmediğini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniklerine Haziran 2010 ve Haziran 2011 tarihleri arasında başvuran kronik ürtikerli 50 hasta (37 kadın, 13 erkek) ile cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 48 kontrol (36 kadın, 12 erkek) dahil edildi. Çalışmaya >18 yaş, en az 6 haftadır tekrarlayan ürtikeryal döküntülerin olan hastalar alınırken, kontrol grubu ise kronik ürtiker dışında herhangi bir deri hastalığı nedeniyle başvuran hastalardan oluşturuldu. Çalışmadan dışlanma kriterleri ise psöriyazis ve eşlik eden bir romatolojik hastalığın varlığı, fiziksel ürtiker varlığı olarak belirlendi. Çalışmanın etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Senatosu Etik Komisyonundan alındı.

Tüm hastalar ilaç kullanımı, ailesel ve kişisel atopi öyküsü, hastalık süresi, egzersiz, stres, sıcak soğuk gibi ürtikeri tetikleyici faktörler açısından sorgulandı. Elli hastanın 48'ine otolog serum deri testi uygulandı¹¹. Hastalık aktivitesini belirlemek üzere ürtiker aktivite skoru (ÜAS) hesaplandı¹². ÜAS belirlerken kronik ürtikerli hastalar geçen hafta çıkan yaklaşık ürtikeryal plak sayısını (0=hiç; 1= hafif, ≤ 20 adet plak/24 saat; 2=orta, 21-50 adet plak/24 saat; 3= şiddetli, >50 adet plak/24 saat) ve kaşıntı şiddetini (0= yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) değerlendirdiler.

Fibromiyalji tanısına yönelik fizik muayene 5 yıllık tecrübesi olan bir Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon uzman hekimi tarafından (OÖ) gerçekleştirildi. Tüm katılımcılara son 3 ayda yaygın ağrı şikayeti olup olmadığı soruldu. Eğer ağrı mevcutsa, süresi ve şiddeti kaydedildi. Fizik muayenede 1990 yılı Amerikan Romatoloji Koleji tarafından belirlenen fibromiyalji kriterleri doğrultusunda 18 hassas nokta palpasyonla değerlendirildi. Fibromiyalji tanısı alan hastalardan klinik şiddeti ve fonksiyonel kısıtlamayı belirlemek

amacıyla 10 sorudan oluşan ve Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği gösterilmiş olan Fibromiyalji Etki Anketi (FEA)'ni doldurmaları istendi¹³.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 11,5 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizlere ilave olarak hasta ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda kesikli değişkenler için ki kare testi, sürekli değişkenler için bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Fibromiyalji sendromu tanısı konulan hasta ve kontrol grubuna ait değişkenler ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Ayrıca otolog serum deri testi, ÜAS ve hastalık süresine göre kronik ürtikerli hastaların gruplara ayrılmasıyla yapılan karşılaştırmalarında da ki kare testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm sonuçlar ortalama±standart sapma olarak ifade edildi, standart sapması çok yüksek olan değişkenler için ortanca değerler de belirtildi.

Bulgular

Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla 39,1±11,4 yıl (aralık, 19-72) ve 37,0±12,8 yıl (aralık, 19-64) olup iki grubun yaşları birbirine benzerdi (p=0,279). Kronik ürtikerli hastaların %26'sında (n=13), kontrol grubunun ise %20,8'inde (n=10) fibromiyalji sendromu olduğu tespit edildi. Fibromiyalji sendromu sıklığı açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi (p=0,715). Otolog serum deri testi tüm hastaların %53'ünde (n=25) pozitif olarak belirlendi. Otolog serum deri testi pozitif olan hastaların %28'inde (n=7), negatif olan hastaların ise %27,3'ünde fibromiyalji sendromunun olduğu gözlemlendi. Bu iki grup arasında fibromiyalji sendromu sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,570). ÜAS<5 olan hastaların 4'üne (%16), ÜAS≥5 olan hastaların 9'una (%36) fibromiyalji sendromu tanısı konuldu. Hastalık sürelerine göre bakıldığında ise; <1 yıl kronik ürtikeri olanların 4'ünde (%20), ≥1 yıl kronik ürtikeri olanların 9'unda (%30) fibromiyalji sendromu mevcuttu. Hem ÜAS'a (p=0,197) hem de hastalık süresine (p=0,645) göre gruplar arasında fibromiyalji sendromunun sıklığı açısından istatistiksel olarak belirgin bir fark olmadığı tespit edildi. *Fibromiyalji sendromu tanısı alan hasta ve kontrol grubuna ait demografik bulgular:*

Fibromiyalji sendromu tanısı alan kronik ürtikerli hastaların ortalama yaşı 44,2±14,1 yıl (aralık, 22-72), kontrol grubunun ise 48,1±8,4 yıldır (aralık, 31-59). Her iki grupta da tüm hastalar kadınlardan oluşmaktaydı. Hem hasta hem kontrol grubunda yaygın ağrı süresi oldukça geniş aralıkta dağılmakta olup ortanca değerleri sırasıyla 2 yıl ve 2,5 yıldır. Hasta grubunda hassas nokta sayısı ortalaması 14,7±2,6 iken kontrol grubunda 15,2±2,7 olarak bulundu. FEA skorlarının ortalaması ise hasta grubunda 60,9±12,9, kontrol grubunda 60,4±14,6 olarak belirlendi. Tüm bu değişkenler bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tartışma

Kronik ürtiker, ürtiker plaklarının 6 haftadan uzun sürmesi olarak tanımlanmaktadır¹⁴. Patogenezi tam olarak bilinmeyen bu hastalığın etyolojisinde çok çeşitli faktörler suçlanmaktadır. Hastaların %45'inde saptanan otoimmün etyoloji en çok üzerinde durulan faktörlerden biridir¹⁵. Kronik ürtikerli hastalarda artmış oranda tiroid otoantikörlerinin gösterilmesi de bu durumu desteklemektedir¹⁶. Bu bilgilere ilaveten,

Grattan ve ark. tarafından derideki mast hücrelerine karşı oluşan otoantikorlar otolog serum deri testi ile hastaların %30'unda gösterilmiştir¹⁷. Kronik ürtikere benzer şekilde fibromiyalji sendromunda da otoimmün hastalıklarla birliktelik tanımlanmıştır¹⁸.

Son yıllarda derideki immün sistem ve periferik sinir sistemi arasındaki etkileşim merak uyandırmakta ve epidermis bir duyu organı olarak kabul edilmektedir¹⁹. Bu etkileşimde Langerhans ve mast hücreleri nöroendokrin ve immün sistem arasında anahtar rol oynamaktadırlar²⁰. Substance P, nörokinin A, nörotensin, kalsitonin-gele ilişkili peptid ve vazoaaktif intestinal peptid gibi taşıyıcılar sadece nöronlarda değil ektrin glandlar ve damar duvarları gibi derinin çeşitli bölgelerinde de tespit edilmişlerdir²¹. Bu nöropeptidlerin derideki monositlerden, keratinositlerden, endotel hücrelerinden, merkel hücrelerinden, fibroblastlardan salındığı ve mast hücrelerinin yanı sıra başka birçok hücre üzerinde etkileri olduğu da gösterilmiştir²². Hatta fibromiyalji sendromu gibi nöropatik ağrının sorumlu tutulduğu hastalıklarda da mast hücrelerinin anahtar rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur²³. Biz de bu çalışmayı iki hastalığın birlikteliğinde yukarıda bahsi geçen ortak faktörlerin rol oynayabileceğini düşünerek planladık. İngilizce literatürde kronik ürtikerde fibromiyalji sendromu sıklığının araştırıldığı bir çalışma mevcuttu. Torresani ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada 126 kronik ürtikerli (86 kadın, 40 erkek) hastada fibromiyalji sendromu tanısı bizim çalışmamızda olduğu gibi 1990 Amerikan Romatoloji Koleji kriterleri doğrultusunda konulmuştu. Bu çalışmada, kronik ürtikerli hastaların 89'unda (%70,6) fibromiyalji sendromu tespit edilirken, bu oran kontrol grubunda %16 olarak belirlenmiş ve aralarında anlamlı düzeyde fark bulunmuştu. Bizim çalışmamızda ise fibromiyalji sendromu sıklığı hasta ve kontrol grubunda sırasıyla %26 ve %20,8 olarak belirlendi. Torresani ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak, her iki gruptaki fibromiyalji sendromu sıklığı birbirine benzer bulundu. Ayrıca önceki çalışmada, fibromiyalji sendromu tanısı alan kronik ürtikerli hastaların 15'i daha önceden fibromiyalji sendromu tanısı almıştı ancak bizim hastalarımızın hepsi yapılan değerlendirme sonucunda tanı aldı. Her iki çalışma otolog serum deri testi pozitifliği açısından karşılaştırıldığında, Torresani ve ark.'nın çalışmasında hastaların yaklaşık 1/3'ünde otolog serum deri testi pozitifken bizim hastalarımızın yarısında bu test pozitifti. Otolog serum deri testi pozitif olan hastalarda fibromiyalji sendromu sıklığı ise Torresani ve ark.'nın çalışmasında %81, bizim çalışmamızda %28 olarak tespit edildi. Patogenezde her 2 hastalığın da etyolojisinde otoimmünite suçlanmaktadır. Torresani ve ark. bunu destekler biçimde otolog serum deri testi pozitif hastalarda fibromiyalji sıklığını daha da yüksek bulmuşlardır. Ancak bizim çalışmamızda bu hipotezi destekleyecek bir veri elde edilmemiştir. Tüm bu bulguların yanı sıra, biz önceki çalışmadan farklı olarak fibromiyalji sendromu sıklığının hastalık şiddetinden etkilenip etkilenmediği de araştırdık. Fakat, bu amaçla ÜAS ve hastalık süresine göre gruplara ayrılan hastalar arasında fibromiyalji sendromu sıklığı açısından herhangi bir farklılık saptamadık.

Hasta sayımızın ilk çalışmaya oranla daha düşük olmasına rağmen, her iki çalışmada fibromiyalji sendromu sıklığı sonuçlarındaki farklılığın başlıca nedeninin tanı aşamasındaki farklılıktan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Torresani ve ark. fizik muayeneyi bu konuda eğitim aldıktan sonra kendileri gerçekleştirmiş olmakla birlikte, bizim çalışmamızda tanıda standardizasyonu sağlamak amacıyla muayene konusunda 5 yıllık deneyimi olan bir Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon uzman hekim tarafından gerçekleştirildi. Yine aynı çalışmada 15 kronik ürtiker hastasının daha önceden fibromiyalji sendromu tanısı almış

olmasının da seçilen hasta popülasyonunda fibromiyalji sendromu sıklığının artışına sebep olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kronik ürtikerli hastalarda fibromiyalji sıklığında artış tespit edilmemesine rağmen, kontrol grubunda fibromiyalji sıklığının (%20) toplum insidansına (%1-4) göre daha fazla olduğu tespit edildi. Bu farklılığın seçilen kontrol grubunda hasta grubu ile orantılı olmak adına kadın cinsiyetin ön planda seçilmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz çünkü kadın cinsiyette fibromiyalji (%2) erkek cinsiyete göre daha fazla görülmektedir².

Sonuç olarak, vaka-kontrol olarak düzenlenen bu pilot çalışmada kronik ürtikerli hastalarda fibromiyalji sendromu sıklığının normal popülasyona göre yüksek olmakla birlikte, kontrol grubuyla benzer olduğu belirlendi. Ayrıca, bu sıklığın hastalık süresinden, ürtiker aktivitesinden ve otolog serum deri testi pozitifliğinden etkilenmediğini buldu. Her ne kadar önceki çalışmada, kronik ürtiker ve fibromiyalji sendromunun yüksek orandaki birlikteliği nöropatik deri inflamasyonu hipoteziyle açıklanmaya çalışılsa da, bizim bu çalışmada elde etmiş olduğumuz sonuçlar bu görüşü desteklememektedir. Gerçekten de, fibromiyalji sendromunun gelişiminde tek bir nedeni öne sürmek oldukça güçtür. Günümüzde halen, bu sendromun patofizyolojisine otomatik ve nöroendokrin sistem fonksiyon bozuklukları, uyku bozuklukları, genetik etkilere, fiziksel ve psikososyal stres gibi çevresel tetikleyiciler başta olmak üzere çok sayıda faktörün katkıda bulunduğu düşünülmektedir²⁴. Bu bilgiler doğrultusunda iki hastalığın birlikteliğinin açıklığa kavuşması için daha fazla hasta sayısı ile yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al: The American Collage of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
2. Goldenberg DL: Fibromyalgia and related syndromes. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weiman MH, eds. *Rheumatology*. 3rd edition. Philadelphia: Mosby;2003. p.701-712
3. Van Houdenhove B, Kempke S, Luyten P: Psychiatric aspects of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:208-14.
4. Thune PO: The prevalence of fibromyalgia among psoriasis patients. *Acta Derm Venereol* 2005;85:33-7.
5. Staud RO: Are patients with systemic lupus erythematosus at increased risk for fibromyalgia? *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:430-5.
6. Littlejohn GO, Weinstein C, Helme RD: Increased neurogenic inflammation in fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1987;14:1022-25.
7. Kim SH, Kim D, Oh D: Characteristic changes of unmyelinated nerve fibres in the skin of the patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006;54:126.
8. Steinhoff M, Stander S, Seeliger S, et al: Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol* 2003;139:1479-88.
9. Torresani C, Bellafiore S, De Panfilis G: Chronic urticaria is usually associated with fibromyalgia syndrome. *Acta Derm Venereol* 2009;89:389-92.
10. Chung MC, Symons C, Gilliams J, Kaminski ER: Stress, psychiatric comorbidity and coping in patients with chronic idiopathic urticaria. *Psychol Health* 2010;25:477-90.
11. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, et al: The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:446-52.
12. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al: EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316-20.
13. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G: The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int* 2000;20:9-12.
14. Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP: *Dermatology*. In: Grattan CEH, Black AK eds. *Urticaria and angioedema*, 2nd edition, Spain: Mosby-Elsevier, 2008, 261-76.
15. Tong L, Balakrishnan G, Kochan J, Kinet J, Kaplan A: Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:461-5.

16. Leznoff A, Sussman FL: Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity : a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:66-71.
17. Grattan CEH, Wallington TB, Wurin RP, Kennedy CTC, Bradfield JW: A serological mediator in chronic idiopathic urticaria. A clinical, immunological, and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986;114:583-90.
18. Staines DR: Is fibromiyalgiya is an autoimmun disorder of endogenous vasoactive peptides? *Med Hypothesis* 2004;62:662-5.
19. Boulais N, Misery L: The epidermis: a sensory organ. *Eur J Dermatol* 2008;18:119-27.
20. Misery L: Langerhans cells in the neuro-immuno-cutaneous system.ç *J Neuro-immuno-cutaneous system. J Neuroimmunol* 1998;89:83-7.
21. Girolomoni G, Gianetti A: Neuropeptides and the skin: morphological, functional and physiopathological aspects. *G Ital Dermatol Venereol* 1989;124:121-40.
22. Lotti T, Hautmann G, Panconesi E: Neuropeptides in skin. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:482-96.
23. Kim SH: Skin biopsy findings: implications for the pathophysiology of fibromiyalgiya. *Med Hypothesis* 2007;33:827-8.
24. Bradley LA: Pathophysiology of fibromiyalgiya. *Am J Med* 2009;122(12 Suppl):22-30.