

DA NHẠY CẢM: SINH LÝ BỆNH VÀ KIỂM SOÁT

Bài báo của nhóm quan tâm đặc biệt về da nhạy cảm của Diễn đàn Quốc tế về Nghiên cứu Ngứa (IFSI)

L. Misery,^{1, *} E. Weisshaar,² E. Brenaut,¹ A.W.M. Evers,³ F. Huet,¹ S. Stander,⁴ A. Reich,⁵ E. Berardesca,⁶ E. Serra-Baldrich,⁷ J. Wallengren,⁸ D. Linder,⁹ J.W. Fluhr,¹⁰ J.C. Szepietowski,¹¹ H. Maibach,¹²

¹Department of Dermatology, University Hospital of Brest, Brest, France

²Department of Dermatology, Occupational Dermatology, Ruprecht-Karls University Heidelberg, Heidelberg, Germany

³Department of Health, Medical and Neuropsychology, Faculty of Social and Behavioral Science, Leiden, The Netherlands

⁴Department of Dermatology, Center for Chronic Pruritus, University Hospital Munster, Munster, Germany

⁵Department of Dermatology, University of Rzeszow, Rzeszow, Poland

⁶San Gallicano Dermatological Institute, Rome, Italy

⁷Department of Dermatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

⁸Department of Dermatology and Venereology, Skåne University Hospital, Lund, Sweden

⁹Section of Biostatistics, University of Oslo, Oslo, Norway

¹⁰Department of Dermatology and Allergy, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

¹¹Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

¹²Department of Dermatology, School of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA

*Correspondence: L. Misery. E-mail: laurent.misery@chu-brest.fr

TÓM TẮT

Nhóm quan tâm đặc biệt về da nhạy cảm của Diễn đàn Quốc tế về Nghiên cứu Ngứa trước đây đã định nghĩa da nhạy cảm là một hội chứng được xác định bởi sự xuất hiện của các cảm giác khó chịu (cảm giác châm chích, bỏng rát, đau, ngứa và ngứa ran) khi đáp ứng với các kích thích mà thông thường sẽ không gây ra những cảm giác này. Bài báo bổ sung này tập trung vào sinh lý bệnh và kiểm soát da nhạy cảm. Da nhạy cảm không phải là một rối loạn miễn dịch mà có liên quan đến sự thay đổi của hệ thần kinh da. Các bất thường về hàng rào da thường có liên quan, nhưng không có nguyên nhân và mối liên hệ trực tiếp. Cần có những nghiên cứu sâu hơn để hiểu rõ hơn về sinh lý bệnh của da nhạy cảm - cũng như các yếu tố gây ra. Tránh các yếu tố có thể kích hoạt và sử dụng mỹ phẩm dung nạp tốt, đặc biệt là những mỹ phẩm chứa các chất ức chế cảm giác khó chịu, có thể được khuyến nghị cho những bệnh nhân có làn da nhạy cảm. Vai trò của các yếu tố tâm lý xã hội, như stress hoặc suy nghĩ tiêu cực, có thể liên quan đến các phân nhóm bệnh nhân. Cho đến nay, không có thử nghiệm lâm sàng nào ủng hộ việc sử dụng thuốc bôi tại chỗ hoặc toàn thân trên da nhạy cảm. Dữ liệu được công bố không đủ để đạt được sự đồng thuận trong việc kiểm soát da nhạy cảm. Nói chung, những bệnh nhân có làn da nhạy cảm cần một phương pháp tiếp cận được cá nhân hóa, có tính đến các yếu tố y sinh, thần kinh và tâm lý xã hội khác nhau ảnh hưởng đến da nhạy cảm.

Received: 1 July 2019; Accepted: 20 September 2019

GIỚI THIỆU

Mặc dù thường không nghiêm trọng, nhưng da nhạy cảm là một vấn đề sức khỏe phổ biến. Tỷ lệ tự công nhận là da nhạy cảm chiếm đến khoảng 60–70% phụ nữ và 50–60% nam giới.¹

Ngứa là một trong những triệu chứng chính của da nhạy cảm. Do đó, Diễn đàn Quốc tế về Nghiên cứu Ngứa (IFSI) đã quyết định trong Hội nghị Thế giới lần thứ 7 về Ngứa (Boston, 2013) để thành lập một nhóm quan tâm đặc biệt (SIG) về chủ đề này. Các thành viên của SIG được lựa chọn theo sự quan tâm và chuyên môn của họ về da ngứa và/hoặc da nhạy cảm. Nhóm bao gồm các bác sĩ da liễu, nhà tâm lý học và nhà sinh học từ các quốc gia khác nhau. Tất cả các thành viên của SIG đều là học giả và không ai đang làm việc ở công ty mỹ phẩm.

Sử dụng phương pháp Delphi (năm vòng), da nhạy cảm được định nghĩa là “một hội chứng được xác định bằng sự xuất hiện của các cảm giác khó chịu (cảm giác châm chích, bỏng rát, đau, ngứa và ngứa ran) khi đáp ứng với các kích thích mà thông thường sẽ không gây ra những cảm giác này. Những cảm giác khó chịu này không thể được giải thích là do các tổn thương hoặc bệnh da nào gây ra. Da có thể biểu hiện bình thường hoặc kèm theo ban đỏ. Da nhạy cảm có thể ảnh hưởng đến tất cả các vị trí trên cơ thể, đặc biệt là da mặt”.²

Bài báo bổ sung này tập trung vào sinh lý bệnh và kiểm soát da nhạy cảm. Các bài đánh giá độc lập^{3–13} và một cuốn sách (hai ấn bản)^{14,15} đã được xuất bản trước đây về chủ đề này. Tuy nhiên, cần có cách tiếp cận đồng thuận sau khi công bố định nghĩa đồng thuận. Công việc này được thực hiện trong hơn 2 năm [từ Hội nghị Thế giới lần thứ 9 về Bệnh ngứa (Wrocław, 2017) cho đến Hội nghị Thế giới lần thứ 10 về Bệnh ngứa (Sydney, 2019)] bằng các cuộc thảo luận thường xuyên qua email và một số cuộc họp trực tiếp.

PHƯƠNG PHÁP

Phương pháp này đã được chấp nhận từ công trình trước đây của chúng tôi về định nghĩa² và công trình gần đây về bệnh lupus ban đỏ dạng đĩa.¹⁶ Chúng tôi đã sử dụng phương pháp Delphi, một phương pháp xây dựng sự đồng thuận sử dụng một loạt bảng câu hỏi của một nhóm chuyên gia được lựa chọn.^{17,18} Cách tiếp cận lặp lại này để sự tự hội hướng tới một sự đồng thuận. Thống kê tổng hợp kết quả khảo sát được chia sẻ sau mỗi vòng hỏi. Các chuyên gia được khuyến khích sửa đổi

câu trả lời của họ dựa trên phản hồi của các thành viên khác. Trong quá trình này, phạm vi câu trả lời giảm dần khi nhóm tập trung theo các thỏa thuận nhất trí liên quan đến các danh mục khác nhau.

Bước đầu tiên được chia thành hai giai đoạn: tạo danh mục sau đó cắt giảm danh mục. Phương pháp tiếp cận trực tiếp được sử dụng để tạo danh mục, trong khi quy trình đồng thuận Delphi dựa trên Internet và họp trực tiếp được sử dụng để cắt giảm danh mục.

Quá trình tạo danh mục cho phép bắt đầu danh sách với 37 danh mục:

- Sinh lý bệnh: lớp sừng, hệ thần kinh, sự viêm thần kinh, TRPV1 (transient receptor potential – vanilloid 1), yếu tố môi trường, tia cực tím, mỹ phẩm, triệu chứng, cảm giác, viêm, phân bố thần kinh, hệ thống thần kinh, kích thích thần kinh cảm giác, chức năng rào cản, nhạy cảm, ngứa, ban đỏ, kích ứng không nhìn thấy, hydrat hóa, sợi thần kinh nhỏ, hydrat hóa lớp sừng, hệ thống thần kinh da, bỏng rát, các yếu tố môi trường xấu, khô da, TRP (transient receptor potential), cơ địa dị ứng, bệnh lý thần kinh, , protein cảm biến.
- Kiểm soát: chất gây dị ứng, chất kích ứng, chất giữ ẩm, bảo vệ khỏi ánh sáng, độ dung nạp, chất làm mềm da, chống tia cực tím, tránh tác nhân kích thích, ức chế viêm thần kinh.

Để cắt giảm danh mục, danh sách 37 danh mục đã phải trải qua một vòng của quy trình Delphi dựa trên Internet sử dụng phương pháp luận tiêu chuẩn với mục tiêu được 75% đồng thuận. Một cuộc họp trực tiếp đã được tổ chức (Paris, ngày 14 tháng 9 năm 2018, đại hội EADV), và 10 thành viên của hội đồng chuyên gia đã xây dựng danh sách 12 mục (sinh lý bệnh: 7; kiểm soát: 5). Cuối cùng, vòng thứ hai của quy trình Delphi dựa trên Internet được tổ chức và danh sách đã được 17/17 bỏ phiếu chấp thuận. Việc bổ sung các hiệu ứng placebo và placebo đã được đề xuất vài tuần sau đó và được tất cả chấp thuận. Danh sách cuối cùng có 14 mục gồm 8 mục về sinh lý bệnh (chức năng hàng rào da, lớp sừng, viêm da dị ứng và cơ địa, yếu tố môi trường, protein cảm giác, đầu dây thần kinh biểu bì, mạch máu, stress, hiệu ứng placebo) và 6 mục về kiểm soát (tránh chất kích hoạt, chất làm mềm / dưỡng ẩm, bảo vệ khỏi ánh sáng, ức chế viêm thần kinh, hiệu ứng giả dược, tiếp cận toàn diện).

Danh sách các thành viên của nhóm để viết tổng hợp dữ liệu thư mục và chuẩn bị các khuyến nghị được đề xuất đã được soạn thảo trong cuộc họp ở Paris. Các đóng góp đã được trao cho tất cả các thành viên của nhóm để thảo luận trực tuyến và

gặp mặt trực tiếp (Washington, ngày 2 tháng 3 năm 2019, dịp hội nghị AAD). LM đã tổng hợp chứng cho bài báo này, sau đó bài báo đã được HM xem xét và tất cả các thành viên SIG đã thông qua nó sau khi thảo luận.

Các khuyến nghị đã được thảo luận và viết lại trong cuộc họp ở Washington (bảy người tham gia) và sau đó được 17/17 thành viên thảo luận và thông qua sau quy trình Delphi 2 vòng dựa trên Internet. Các khuyến nghị được đưa ra trong *Bảng 1*.

Bảng 1 Khuyến nghị từ nhóm quan tâm đặc biệt về da nhạy cảm của Diễn đàn Quốc tế về Nghiên cứu Ngừa

1. Việc tránh các yếu tố kích hoạt có thể xảy ra và sử dụng mỹ phẩm dung nạp tốt, đặc biệt là những mỹ phẩm có chứa chất ức chế cảm giác khó chịu, có thể được khuyến nghị cho những bệnh nhân có da nhạy cảm
2. Không có thử nghiệm lâm sàng hỗ trợ việc sử dụng thuốc bôi tại chỗ hoặc toàn thân trên da nhạy cảm
3. Không có nghiên cứu cung cấp dữ liệu để đạt được sự đồng thuận về việc kiểm soát da nhạy cảm

SINH LÝ BỆNH CỦA DA NHẠY CẢM

Mối quan hệ với chức năng hàng rào da

Hàng rào bảo vệ da có nhiều chức năng và bảo vệ chúng ta khỏi các mối đe dọa từ bên ngoài như hóa chất, tác nhân lây nhiễm và chất gây dị ứng.¹⁹ Các triệu chứng được báo cáo của da nhạy cảm không thể gán cho chức năng biểu bì và/hoặc cấu trúc biểu bì. Người ta còn biết rất ít về làn da nhạy cảm và mối liên quan của nó với chức năng hàng rào bảo vệ da. Có thể giả định rằng da nhạy cảm có thể liên quan đến, ví dụ: tăng tính thấm của hàng rào bảo vệ da, khô da, bị cản trở chức năng bởi các bệnh ngoài da như viêm da dị ứng (AD) và bệnh trứng cá đỏ, hoặc có thể liên quan đến tăng mất nước qua biểu bì (TEWL) và giảm lượng yếu tố giữ ẩm tự nhiên.^{20–22} Da nhạy cảm được báo cáo có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của AD nhưng không hẳn với tình trạng hàng rào da.²² Những nghiên cứu khác cho rằng sự phá vỡ hàng rào da có liên quan đến ngứa nhưng không có thông tin rõ ràng về mức độ liên quan đến da nhạy cảm.²¹ Các triệu chứng này có thể cũng là do thực tế có sự tác động qua lại đáng kể giữa các yếu tố di truyền và môi trường không chỉ trong cơ chế bệnh sinh của AD mà còn trong cơ chế bệnh sinh của da nhạy cảm và các triệu chứng của nó.²³ Tóm

lại, SIG kết luận rằng còn hạn chế trong nghiên cứu về mối quan hệ của da nhạy cảm và chức năng hàng rào da.

Vai trò của lớp sừng

Các đối tượng có làn da nhạy cảm đã được báo cáo là có lớp sừng mỏng hơn với giảm số lượng tế bào sừng hoá gây ra sự xâm nhập qua da cao hơn của các hóa chất tan trong nước.²⁴ Frosch và Kligman,²⁵ bằng cách thử các chất gây kích ứng khác nhau, cho thấy tỷ lệ da nhạy cảm trong dân số bình thường là 14%. Họ cho rằng sự nhạy cảm tương quan với một lớp sừng mỏng dễ thấm, khiến những đối tượng này dễ bị kích ứng với hóa chất hơn. Hơn nữa, chức năng hàng rào bị suy giảm ở da nhạy cảm đã được báo cáo là do sự mất cân bằng của các lipid gian bào của lớp sừng.²⁶ Mặc dù chức năng hàng rào bị suy giảm có thể là một cơ chế của da nhạy cảm, các yếu tố khác cũng có thể là cơ chế như những thay đổi trong hệ thống thần kinh và / hoặc cấu trúc của lớp biểu bì. Yokota và cộng sự.²⁷ phân loại da nhạy cảm thành ba loại dựa trên các thông số sinh lý của chúng: loại I (nhóm chức năng hàng rào thấp), loại II (nhóm viêm với chức năng hàng rào bình thường và các thay đổi viêm) và loại III (nhóm khỏe giả tạo về mặt chức năng hàng rào bình thường và không có thay đổi viêm). Trong tất cả các loại, một lượng cao của yếu tố tăng trưởng thần kinh đã được quan sát thấy trong lớp sừng, so với da không nhạy cảm. Cả ở loại II và loại III, độ nhạy cảm với các kích thích điện đều cao. Yamasaki và Gallo²⁸ đề xuất rằng hệ thống miễn dịch bẩm sinh, đặc biệt là cathelicidin, có thể gây ra phản ứng viêm bất thường làm trung gian các triệu chứng của bệnh trứng cá đỏ và da nhạy cảm.

Những thay đổi về độ dày của lớp sừng và do đó của sự thâm nhập qua da có thể giải thích sự khác biệt giữa các vùng trong các vị trí cụ thể của da nhạy cảm. Da mặt được chứng minh là vùng da nhạy cảm phổ biến nhất, có thể là do số lượng sản phẩm được sử dụng trên mặt nhiều hơn (đặc biệt là ở phụ nữ), hàng rào da mặt mỏng hơn và mật độ đầu dây thần kinh lớn hơn.²⁹ Nếp mũi má được báo cáo là vùng nhạy cảm nhất trên khuôn mặt, tiếp theo là gò má, cằm, trán và môi trên.^{30,31} Độ nhạy cảm ở tay, da đầu, bàn chân, cổ, thân trên và lưng theo sau độ nhạy cảm trên mặt theo thứ tự giảm dần.³² Một số lượng đáng kể các đối tượng cảm thấy da đầu nhạy cảm.^{8,33} Từ quan điểm đo lường, lớp sừng của những đối tượng có da nhạy cảm thường liên quan đến tăng TEWL, được xác

nhận ở một số nghiên cứu trong một bài tổng quan tài liệu có hệ thống,⁸ nhưng kết quả vẫn còn tranh cãi. Giả thuyết về giảm hàm lượng ceramides trong lớp sừng đã được đề xuất.³⁴ Không có sự khác biệt đáng kể nào được xác nhận về hàm lượng bã nhờn và độ pH của da,⁸ mặc dù độ pH cao, đặc biệt trong các sản phẩm bôi tại chỗ có thể làm tăng sự xâm nhập qua da của các hóa chất bôi tại chỗ và gây ra các phản ứng liên quan đến da nhạy cảm.³⁵

Mối liên quan với viêm da dị ứng và cơ địa

Mặc dù định nghĩa về da nhạy cảm chỉ ra rằng những cảm giác khó chịu liên quan đến da nhạy cảm không thể được giải thích bởi các tổn thương của bất kỳ bệnh da nào,² bệnh nhân AD đã được nghiên cứu trước đó về tần suất và mức độ của da nhạy cảm.²² Có báo cáo rằng da nhạy cảm thường gặp ở bệnh nhân AD hơn ở người khỏe mạnh.³⁶ Một tỷ lệ lớn người lớn có da nhạy cảm đã báo cáo bị AD trong tiền sử bệnh của họ trong thời thơ ấu (thực tế này gợi ý cho các yếu tố chung giữa da nhạy cảm và AD). Da nhạy cảm cũng được báo cáo là thường xuất hiện trong AD mắc phải và tương quan với các dấu hiệu mức độ nghiêm trọng của bệnh nhưng không hẳn với sự suy giảm hàng rào bảo vệ da.³⁷ Bệnh nhân AD mắc phải, có hàng rào bị suy giảm cao hơn AD nội tại, cho thấy tần suất dương tính xét nghiệm axit lactic châm chích (LAST) cao hơn đáng kể so với những bệnh nhân AD nội tại.³⁸ Tuy nhiên, mối quan hệ giữa từng triệu chứng cảm giác của da nhạy cảm và mức độ nghiêm trọng của AD/ các dấu hiệu hàng rào vẫn chưa rõ ràng. Trong khi một số người coi AD như một nguyên nhân của da nhạy cảm, AD là một yếu tố trùng hợp chính đối với da nhạy cảm hơn là một yếu tố nguyên nhân,³⁹ nghĩa là bệnh nhân AD hoặc da nhạy cảm có thể thường xuyên bị lẫn lộn.

Vai trò của các yếu tố môi trường

Vai trò của các yếu tố môi trường đối với da nhạy cảm chủ yếu được khám phá thông qua phỏng vấn bệnh nhân. Một tổng quan tài liệu gần đây với một phân tích tổng hợp đã phân tích vai trò của các yếu tố môi trường đối với da nhạy cảm.⁴⁰ Mười ba nghiên cứu đã được lựa chọn đại diện cho 20.486 đối tượng. Những đối tượng này được tuyển chọn theo nhiều cách khác nhau: chọn mẫu ngẫu nhiên, chọn mẫu cơ hội hoặc chọn mẫu phân tầng. Bảng câu hỏi về các yếu tố gây kích ứng da nhạy cảm được thực hiện trong các cuộc gặp mặt trực tiếp, phỏng vấn qua điện thoại hoặc khảo sát

trên web. Các đối tượng được phân loại theo nhóm 'da nhạy cảm' hoặc 'da không nhạy cảm' và các yếu tố kích hoạt (không phải yếu tố làm trầm trọng thêm) được tìm kiếm dựa trên các câu hỏi khác nhau (ví dụ: 'Da mặt của bạn có dễ bị kích ứng bởi..?' Hoặc 'Bạn có bị bỏng rát, châm chích hoặc kích ứng khi có...?').

Theo kết quả báo cáo của bệnh nhân, da nhạy cảm có thể được kích hoạt bởi một số yếu tố. Tỷ lệ chênh lệch của phân tích tổng hợp này được trình bày trong Bảng 2. Đáng chú ý, chỉ có một nghiên cứu tiếp xúc, cho thấy vai trò của thuốc nhuộm tóc.⁴¹ Do đó, vai trò có thể của các yếu tố môi trường đối với da nhạy cảm chủ yếu được đánh giá theo quan điểm của bệnh nhân cho đến nay. Không có bằng chứng về sự liên quan của các yếu tố này và cần có các nghiên cứu sâu hơn.

Bảng 2 Các yếu tố kích hoạt da nhạy cảm do người được phỏng vấn đề xuất trong các cuộc khảo sát

Yếu tố	Tỉ lệ	95% IC
Mỹ phẩm	7.12	3.98–12.72
Thời tiết ẩm	3.83	2.48–5.91
Điều hoà nhiệt độ	3.60	2.11–6.14
Biến đổi nhiệt độ	3.53	2.69–4.63
Nhiệt	3.50	2.56–4.77
Nước	3.46	2.82–4.25
Ô nhiễm	3.18	2.37–4.27
Không khí khô	3.04	2.22–4.16
Lạnh	2.73	1.94–3.84
Gió	2.33	1.69–3.22
Nắng	1.81	1.61–2.04
Cảm xúc	1.77	1.44–2.17

Vai trò sinh hoá của các protein cảm giác, TRP

Sự kích hoạt của da nhạy cảm bởi vật lý, hóa học hoặc hóa lý là đáng ngạc nhiên. Nó có thể được giải thích là do sự hoạt hóa hay đúng hơn là sự tăng hoạt hóa của các protein hiện diện trên bề mặt của tế bào sừng và các đầu mút thần kinh trong biểu bì. Chức năng của chúng là cho phép nhận biết nhiều yếu tố môi trường. Đặc biệt có liên quan đến các thụ thể từ nhóm TRP (transient receptor proteins)^{42,43} và những thụ thể khác. Các protein này có thể được kích hoạt cả bởi các yếu tố vật lý và hóa học mà không thể phân biệt giữa hai loại. Ví dụ, TRPV1 có thể được kích hoạt bởi cả capsaicin và proton hoặc nhiệt, trong khi TRPM8 có thể được kích hoạt bởi cả nhiệt độ lạnh và tinh dầu bạc hà. Ở da nhạy cảm, các protein cảm giác như TRPV1 và ASIC3 đã được báo cáo là có biểu hiện quá mức.⁴⁴

Vai trò của các đầu mút thần kinh ở biểu bì

Do da nhạy cảm chủ yếu có nhiều triệu chứng cảm giác khác nhau, nên có khả năng rối loạn chức năng thần kinh trên da là một trong những cơ chế bệnh lý của da nhạy cảm.⁹ Không loại trừ những giải thích khả dĩ khác, vai trò của hệ thần kinh đối với sự phát triển của da nhạy cảm là rất quan trọng và ngày càng có nhiều bằng chứng ủng hộ giả thuyết này.^{4,8,11} Sự quá nhạy cảm của da (được đánh giá bằng Thang điểm nhạy cảm) nghiêm trọng hơn ở những bệnh nhân có đặc điểm đau thần kinh trong bảng câu hỏi DN-4 (Douleur neuropathique, tên tiếng Pháp cho đau thần kinh)^{45,46} hoặc Bảng khảo sát cảm giác đau thần kinh (NPSI).⁴⁶ Trong một nghiên cứu dịch tễ học gần đây trên 5000 tình nguyện viên, da rất nhạy cảm phổ biến gấp đôi ở những người mắc hội chứng ruột kích thích,⁴⁷ được coi là thứ phát sau thay đổi hệ thần kinh ngoại vi. Ngược lại, hội chứng ruột kích thích xảy ra thường xuyên hơn ở da nhạy cảm và có liên quan đến mức độ nghiêm trọng hơn. Hơn nữa, một nghiên cứu hóa mô miễn dịch đã so sánh 50 mẫu sinh thiết của các đối tượng có hoặc không có da nhạy cảm.⁴⁸ Số lượng các sợi thần kinh trong biểu bì đã giảm đáng kể, cho thấy rằng quần thể sợi Ad hoặc C đã bị thay đổi. Trong một nghiên cứu bệnh chứng, 21 đối tượng có và 21 đối tượng không có da nhạy cảm được so sánh với sự giảm đáng kể ngưỡng phát hiện cảm giác nóng ở nhóm da nhạy cảm so với nhóm đối chứng.⁴⁶ Ngược lại, phát hiện ngưỡng rung và ngưỡng lạnh không có sự khác biệt. Những phát hiện này tương tự như những phát hiện được quan sát thấy trong bệnh lý thần kinh sợi nhỏ.⁴⁹⁻⁵¹ Sự giảm các sợi thần kinh trong biểu bì và sự thay đổi của sợi C có thể gây ra phản ứng quá mức của các đầu dây thần kinh còn lại, điều này có thể giải thích cho cả các triệu chứng da nhạy cảm và bệnh thần kinh sợi nhỏ.

Vai trò của hệ mạch

Tiếp xúc với chất kích ứng trong thời gian dài có thể liên quan đến ban đỏ. Nhưng ngay cả những bệnh nhân không có ban đỏ hoặc các dấu hiệu viêm có thể nhìn thấy khác cũng có biểu hiện tăng phản ứng của các mạch máu da có thể được đo bằng phương pháp đo vận tốc với laser doppler (LDV) hoặc đánh giá màu da bằng máy đo sắc độ.^{11,52} Do đó, thử nghiệm độ giãn mạch của da có thể là một cách tiếp cận khách quan để kiểm tra da nhạy cảm. Methyl nicotinate được bôi vào một phần ba trên

của mặt trong cẳng tay trong 15 s gây ra sự giãn mạch mạnh có thể đo được bằng LDV. Tăng phản ứng mạch máu với methyl nicotinate đã được báo cáo ở những người có da nhạy cảm so với những người bình thường.⁵³ Phân tích tương tự có thể được thực hiện sau khi áp dụng các nồng độ khác nhau của natri lauryl sulphat.¹¹

Histamine đã được đề xuất như một chất làm giãn mạch ở da nhạy cảm khi điểm số chấm chích do axit lactic tích lũy được so sánh với điểm số ngứa do histamine ở 32 đối tượng trẻ tuổi: tất cả các đối tượng bị châm chích cũng bị ngứa từ vừa phải đến dữ dội, trong khi 50% số người ngứa vừa phải biểu hiện rất ít hoặc không có phản ứng châm chích.⁷ Các chất trung gian khác có thể góp phần làm tăng phản ứng của mạch máu.⁵⁴ Các mạch máu da của tứ chi được điều khiển bởi hệ thần kinh giao cảm, trong khi các mạch máu ở đầu và ngực trên (vùng ửng đỏ) chủ yếu được điều khiển bởi hệ thần kinh đối giao cảm và bởi các chất hoạt động tuần hoàn. Nó có thể giải thích tại sao kết quả của các thử nghiệm thực nghiệm trên cẳng tay có thể khác với kết quả trên da mặt. Sự phân bố thần kinh đối giao cảm của các thành mạch máu điều chỉnh sự giãn mạch. Ngoài acetylcholine, các neuropeptide như VIP (vasoactive intestinal peptide), PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating peptide) và NPY (neuropeptide Y) kiểm soát các phản ứng này.⁵⁵ Sau khi tiêm trong da ở da người, các neuropeptide này gây ra sự giãn mạch, có thể bị ức chế một phần bằng cách xử lý lặp lại trước đó với capsaicin gây ra phản ứng nhanh.⁵⁴

Vai trò của Stress

Có một lịch sử lâu đời cho rằng căng thẳng đóng một vai trò quan trọng đối với làn da. Hơn nữa, có bằng chứng rõ ràng rằng triệu chứng ngứa có thể được kích hoạt chỉ với những cảm xúc tiêu cực, ví dụ: sau khi xem một bộ phim kinh dị.⁵⁶ Do sự nhạy cảm trung tâm có thể và sự tương tác ở các mức độ phản ứng khác nhau, những yếu tố này có thể liên quan như nhau đối với các triệu chứng da nhạy cảm, ít nhất là trong giai đoạn căng thẳng hoặc những người có mức độ căng thẳng cao.

Hiệu ứng placebo

Bệnh nhân cho dù có đáp ứng hay không với một lựa chọn điều trị nhất định hoặc phát triển các triệu chứng nghiêm trọng hoặc tác dụng phụ cũng bị ảnh hưởng mạnh bởi kỳ vọng của bệnh nhân về phương pháp điều trị hoặc tình trạng, như đã được

chứng minh từ nghiên cứu *nocebo*.^{57–59} Hiệu ứng *nocebo* - ngược lại với hiệu ứng *placebo* - có thể được mô tả là hậu quả điều trị tiêu cực, không chỉ do cơ chế điều trị, mà còn do kỳ vọng tiêu cực của bệnh nhân.^{57–59} Ở da nhạy cảm, có bằng chứng tương đối nhất quán về mức độ liên quan của hiệu ứng *nocebo* từ các vấn đề liên quan, như ngứa và phản ứng của da.⁶⁰ Một số nghiên cứu cho thấy rằng các gợi ý tiêu cực, có hoặc không kết hợp với tình trạng, dẫn đến ngứa nhiều hơn hoặc kích thước mào đay lớn hơn ở những người khỏe mạnh.^{61–63} Hiệu ứng *nocebo* trong môi trường lâm sàng đã được kiểm tra ở những bệnh nhân ngoại trú, những người trước đó đã cho thấy phản ứng có hại của thuốc. Khoảng 27% bệnh nhân được điều trị *placebo* như một phần của phác đồ thường có phản ứng *nocebo*, như ngứa và tổn thương da, sau khi dùng *placebo*.⁶⁴

KIỂM SOÁT DA NHẠY CẢM

Tránh các yếu tố kích hoạt

Mặc dù không có nghiên cứu xác nhận trong y văn, nhưng có lẽ không thể thiếu việc tránh các yếu tố gây kích ứng da nhạy cảm. Vì có nghiên cứu tiếp xúc cho thấy vai trò của thuốc nhuộm tóc đối với da đầu nhạy cảm và da mặt nhạy cảm,^{41,65} nên tránh dùng thuốc nhuộm tóc, đặc biệt là những loại có chứa amoniac. Trong một tổng quan tài liệu gần đây và phân tích tổng hợp, mỹ phẩm là yếu tố kích hoạt chính của da nhạy cảm theo kết quả báo cáo của bệnh nhân.⁴⁰ Sự hiện diện của các chất có khả năng gây kích ứng trong thành phần của chúng (axit alpha-hydroxy, propylene glycol, nước hoa còn, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt và những chất khác) làm tăng khả năng xuất hiện các triệu chứng. Lời khuyên chính là hạn chế sử dụng mỹ phẩm hoặc sử dụng các sản phẩm có độ dung nạp cao chứa ít hoặc không chứa chất bảo quản và chất hoạt động bề mặt, cũng như không có hương thơm. Một số mỹ phẩm được cho là có chứa các thành phần làm dịu tích cực có thể chống viêm hoặc có tác dụng ức chế viêm thần kinh. Các thử nghiệm so sánh cần được thực hiện. Trong tổng quan tài liệu này,⁴⁰ các yếu tố vật lý cũng thường được bệnh nhân tuyên bố là các yếu tố làm trầm trọng thêm hoặc kích hoạt da nhạy cảm: không khí ẩm ướt, sự thay đổi nhiệt độ, điều hòa không khí, nóng, không khí khô, lạnh, gió và nắng nên được tránh bằng cách điều chỉnh thói quen cuộc sống, nghề nghiệp và lúc nhàn rỗi.

Chất làm mềm / dưỡng ẩm

Nhiều người (phụ nữ cao hơn nam giới) cho biết có làn da nhạy cảm thường liên quan đến việc sử dụng chất dưỡng ẩm hoặc chất làm mềm da.⁶⁶ Tuy nhiên, điều trị da khô bằng cách làm ẩm lớp sừng có thể hữu ích vì da khô có thể liên quan đến các triệu chứng da nhạy cảm. Tùy thuộc vào kết cấu và loại da, không có khuyến nghị nhất định nào về việc điều trị da nhạy cảm.^{66,67} Khi nói đến chất làm mềm và dưỡng ẩm, t thường được khuyến nghị nên có càng ít thành phần càng tốt, nhưng theo quy định hiện hành, không phải tất cả các thành phần đều được ghi trên bao bì của sản phẩm. Làm sạch da nên được thực hiện một cách nhẹ nhàng, ví dụ như lotion làm sạch. Khi sử dụng trong điều trị da nhạy cảm, các triệu chứng sẽ được giảm bớt, nhưng không rõ chúng có liên quan đến da nhạy cảm ở mức độ nào và cách điều trị của nó. Có báo cáo rằng chất làm mềm có thể làm giảm ngứa đáng kể ngay cả sau lần sử dụng đầu tiên, phục hồi chức năng hàng rào da và được coi là một cách tiếp cận đối với làn da nhạy cảm trong bệnh chàm.⁶⁸ Sữa tắm và lotion có lipid tương tự của da, cũng được sử dụng kết hợp, đã được báo cáo là có khả năng phục hồi chức năng hàng rào bảo vệ da, tăng độ ẩm cho da và trở thành một lựa chọn dưỡng ẩm da hiệu quả cho bệnh nhân da khô dị ứng cũng liên quan đến da nhạy cảm.⁶⁹

Các bệnh da nghề nghiệp như viêm da tiếp xúc kích ứng thường liên quan đến da nhạy cảm. Ở những bệnh nhân bị ảnh hưởng, việc phòng ngừa là một vấn đề quan trọng. Một số cách bảo vệ hàng rào bằng cách phòng ngừa đã được công bố, bao gồm bảo vệ da bằng cách đeo găng tay, sử dụng kem bảo vệ và dưỡng ẩm thường xuyên cho da.⁷⁰ Điều này có thể ngăn chặn sự phát triển của da nhạy cảm.

Photoprotection

Tia cực tím (UVR) gây ra nhiều tác động có hại trên da.⁷¹ Nhiều hiện tượng này có thể làm tăng các triệu chứng của da nhạy cảm khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Ví dụ, UVR làm tăng giải phóng các neuropeptide từ các đầu dây thần kinh như chất P và peptit liên quan đến gen calcitonin. Cả hai đều được biết là gây giãn mạch, ngứa hoặc cảm giác đau rát và viêm thần kinh.⁷² UVR cũng làm giảm mức β -endorphin và enkephalin trong da, có thể làm giảm cảm giác đau đớn và tăng mức độ cytokine tiền viêm, như interleukin (IL) 1a, IL-10, IL-33 hoặc yếu tố hoại tử khối u alpha.⁷² Ngoài ra,

UVR cũng kích thích sự nhạy cảm của các thụ thể.⁷³ Tăng tính thấm của biểu bì theo UVR do thay đổi cấu trúc biểu bì và tổn thương màng đáy làm tăng cơ hội xâm nhập sâu hơn của các yếu tố có khả năng gây kích ứng vào da. UVR cũng dẫn đến sự hình thành mạch và hình thành ban đỏ.

Tất cả những hiện tượng nêu trên đều cho thấy sự cần thiết của việc chống nắng đúng cách ở những người có làn da nhạy cảm. Vì vậy, những đối tượng có làn da nhạy cảm nên hạn chế tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, tìm bóng râm khi ra ngoài, mặc quần áo chống nắng và đội mũ phù hợp như mũ rộng vành và thoa kem chống nắng. Bệnh nhân có làn da nhạy cảm nên thoa kem chống nắng có chỉ số chống nắng ít nhất là 30, loại kem chống nắng này cũng cung cấp khả năng chống nắng phổ rộng bao gồm tia UVA, vì những sản phẩm này giúp bảo vệ tốt hơn khỏi tác hại của ánh nắng mặt trời.⁷⁴ Tuy nhiên, cần nhớ rằng kem chống nắng cũng có thể là tác nhân gây ra da nhạy cảm.

Điều quan trọng là, không có biện pháp bảo vệ đơn lẻ nào luôn luôn đảm bảo đủ khả năng chống tia UVR và do đó có thể cần kết hợp nhiều phương pháp chống nắng để đạt được hiệu quả chống nắng tối ưu.⁷⁵

Ức chế viêm thần kinh

Các tác nhân chính gây ra chứng viêm thần kinh ở da nhạy cảm là rất nhiều.⁹ Các chất gây ngứa này nhắm mục tiêu vào các dây thần kinh bì và biểu bì, các dây thần kinh này có thể thay đổi hình thái các đầu tận với sự tăng động và viêm thần kinh sau đó.⁷⁶ Các chất gây ngứa này hoạt động thông qua các thụ thể và kênh ion khác nhau như TRPA1 và TRPV1. TRPV1 là một kênh ion quan trọng trên các sợi thần kinh biểu bì làm trung gian gây viêm thần kinh. Nó cũng được biểu hiện trên các tế bào không phải tế bào thần kinh như tế bào sừng, tế bào mast hoặc tế bào Langerhans và có vai trò trong việc xáo trộn hàng rào.⁷⁷

Các chất nhắm TRPV1, chẳng hạn như capsaicin chủ vận của nó, có tác dụng phụ ít có lợi hơn và có thể làm trầm trọng thêm tình trạng viêm thần kinh và da nhạy cảm. Tuy nhiên, một nghiên cứu đã chứng minh việc sử dụng thành công một chất chủ vận TRPV1 mới tại chỗ trên 30 bệnh nhân có làn da nhạy cảm.⁷⁸ Sự liên kết của các chất ức chế viêm thần kinh có thể có giá trị.⁷⁹

Ngoài ra, liệu pháp laser / ánh sáng mức độ thấp^{80,81} và thành phần chống viêm thực vật⁸² đã cho thấy những tác dụng hữu ích trên da nhạy cảm.

Hiệu ứng placebo (giả dược)

Truyền thông về điều trị và tiên lượng có liên quan đặc biệt trong trường hợp da nhạy cảm, khi bệnh nhân và chuyên gia phải đối mặt với việc thiếu các tiêu chí chẩn đoán và lựa chọn điều trị còn hạn chế. Điều này thường dẫn đến cảm giác bất an và mơ hồ cho cả chuyên gia và bệnh nhân. Truyền thông về một phương pháp điều trị hoặc tiên lượng và những mong đợi trước đó của bệnh nhân và các chuyên gia liên quan đến việc điều trị là những cơ chế chủ yếu nhất của hiệu ứng placebo.^{59,83,84} Hiệu ứng giả dược có thể được định nghĩa là các hiệu quả điều trị có lợi mà không thể được quy cho chính cơ chế điều trị, nhưng đó là kết quả của sự mong đợi của bệnh nhân.^{59,83,84}

Mặc dù không có nghiên cứu trực tiếp tập trung vào vai trò của tác dụng giả dược đối với da nhạy cảm, nhưng có bằng chứng gián tiếp từ nghiên cứu về tác dụng của giả dược đối với chứng ngứa. Ví dụ, hiệu ứng giả dược đối với chứng ngứa có thể được tạo ra bằng các gợi ý bằng lời nói hoặc kết hợp các gợi ý bằng lời nói và tình trạng.⁶³ Loại hướng dẫn hoặc gợi ý bằng lời nói này về các hiệu quả điều trị có thể, dường như cũng có hiệu quả, ví dụ: cho kỳ vọng về việc giảm ngứa, khi những người tham gia được thông báo về thực tế rằng họ được điều trị bằng giả dược.⁸⁵ Tuy nhiên, sự kết hợp giữa gợi ý bằng lời nói và các quy trình điều hòa tự động hơn thường hiệu quả nhất.⁶³ Trong quá trình điều trị, mọi người biết rằng bối cảnh hoặc kích thích cụ thể (ví dụ: màu sắc hoặc kem) có liên quan đến việc giảm hoặc tăng ngứa. Bằng chứng là khá nhất quán đối với các triệu chứng thể chất khác nhau, chẳng hạn như ngứa và đau.^{83,84}

KẾT LUẬN: Cách tiếp cận toàn diện

Vì cơ chế bệnh sinh của da nhạy cảm chưa được hiểu rõ ràng và hầu hết có lẽ là do đa yếu tố, nên không có "tiêu chuẩn vàng" về điều trị cho da nhạy cảm. Cần nhấn mạnh rằng dữ liệu y văn về liệu pháp điều trị cho da nhạy cảm còn hạn chế và kết quả của các nghiên cứu rất khó so sánh do sự hiểu biết khác nhau về bản chất của da nhạy cảm, sự khác biệt trong quần thể được nghiên cứu và các phương pháp khác nhau được sử dụng. Nhiều phương pháp điều trị nêu trên được ngoại suy từ các nghiên cứu khác và được các chuyên gia đề xuất. Do đó, không thể loại trừ hoàn toàn sự thiên vị. Nói chung, có vẻ như rõ ràng rằng bệnh nhân có làn da nhạy cảm cần một phương pháp tiếp cận được cá nhân hóa, có tính đến các yếu tố y sinh,

thần kinh và tâm lý xã hội khác nhau. Tránh các yếu tố làm trầm trọng thêm, phục hồi hàng rào bảo vệ da bị tổn thương, bảo vệ khỏi ánh sáng và các yếu tố chống viêm cũng như các yếu tố tâm lý xã hội có thể gây ra cần được cân nhắc. Nhiều bệnh nhân cũng có lợi ích từ việc được hỗ trợ tâm lý, giúp họ đối phó với các vấn đề về da nhạy cảm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Farage MA. The prevalence of sensitive skin. *Front Med* 2019; 6: 98.
- Misery L, Stander S, Szepietowski JC et al. Definition of sensitive skin: an expert position paper from the special interest group on sensitive skin of the international forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 4–6.
- Duarte I, Silveira JEPS, Hafner MFS et al. Sensitive skin: review of an ascending concept. *An Bras Dermatol* 2017; 92: 521–525.
- Misery L. Sensitive skin. *Expert Rev Dermatol* 2013; 8: 631–637.
- Misery L, Loser K, Stander S. Sensitive skin. *JEur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(Suppl 1): 2–8.
- Inamadar AC, Palit A. Sensitive skin: an overview. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79: 9–16.
- Berardesca E, Farage MA, Maibach H. Sensitive skin: an overview. *Int J Cosmet Sci* 2011; 35: 2–8.
- Richters R, Falcone D, Uzunbajakava N et al. What is sensitive skin? A systematic literature review of objective measurements. *Skin Pharmacol Physiol* 2015; 28: 75–83.
- Stander S, Schneider SW, Weishaupt C et al. Putative neuronal mechanisms of sensitive skin. *Exp Dermatol* 2009; 18: 417–423.
- Farage MA. Perceptions of sensitive skin: changes in perceived severity and associations with environmental causes. *Contact Dermatitis* 2008; 59: 226–232.
- Farage MA, Katsarou A, Maibach HI. Sensory, clinical and physiological factors in sensitive skin: a review. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 1–14.
- Farage MA, Maibach HI. Sensitive skin: closing in a physiological cause. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 137–149.
- Maibach HI, Lammintausta K, Berardesca E et al. Tendency to irritation: sensitive skin. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 833–835.
- Berardesca E, Fluhr JW, Maibach HI. *Sensitive Skin Syndrome*. Taylor & Francis, New York, NY, 2017.
- Honari G, Andersen RM, Maibach HI. *Sensitive Skin Syndrome*, 2nd edn. CRC Press, Boca Raton, FL, 2017.
- Elman SA, Joyce C, Nyberg F et al. Development of classification criteria for discoid lupus erythematosus: results of a Delphi exercise. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 261–267.
- Diamond IR, Grant RC, Feldman BM et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 401–409.
- Graham B, Regehr G, Wright JG. Delphi as a method to establish consensus for diagnostic criteria. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 1150–1156.
- Angelova-Fischer I. Irritants and Skin Barrier Function. *Curr Probl Dermatol* 2016; 49: 80–89.
- Proksch E, Weidinger S. New insights into the pathogenesis of sensitive skin. *Hautarzt* 2011; 62: 900–905.
- Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen* 2017; 37: 14.
- Yatagai T, Shimauchi T, Yamaguchi H et al. Sensitive skin is highly frequent in extrinsic atopic dermatitis and correlates with disease severity markers but not necessarily with skin barrier impairment. *J Dermatol Sci* 2018; 89: 33–39.
- Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P et al. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev* 2017; 278: 246–262.
- Berardesca E, Cespa M, Farinelli N et al. In vivo transcutaneous penetration of nicotines and sensitive skin. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 35–38.
- Frosch PJ, Kligman AM. A method of appraising the stinging capacity of topically applied substances. *J Soc Cosmet Chem* 1977; 28: 197–209.
- Ohta M, Hikima R, Ogawa T. Physiological characteristics of sensitive skin classified by stinging test. *J Cosmet Sci Soc Jpn* 2000; 23: 163–167.
- Yokota T, Matsumoto M, Sakamaki T et al. Classification of sensitive skin and development of treatment system appropriate for each group. *IFSCC Mag* 2003; 6: 303–307.
- Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 77–81.
- Chew A, Maibach H. Sensitive skin. In: Loden M, Maibach H, eds. *Dry Skin and Moisturizers: Chemistry and Function*. CRC Press, Boca Raton, FL, 2000: 429–440.
- Marriott M, Whittle E, Basketter DA. Facial variations in sensory responses. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 227–231.
- Distante F, Bonfigli A, Rigano L et al. Intra- and inter-individual differences in facial skin biophysical properties. *Cosmet Toilet* 2002; 7: 149–158.
- Saint-Martory C, Roguedas-Contios AM, Sibaud V et al. Sensitive skin is not limited to the face. *Br J Dermatol* 2008; 158: 130–133.

- 33 Misery L, Rahhali N, Ambonati M et al. Evaluation of sensitive scalp severity and symptomatology by using a new score. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1295–1834.
- 34 Cho HJ, Chung BY, Lee HB et al. Quantitative study of stratum corneum ceramides contents in patients with sensitive skin. *J Dermatol* 2012; 39: 295–300.
- 35 Kim E, Kim S, Nam GW et al. The alkaline pH-adapted skin barrier is disrupted severely by SLS-induced irritation. *Int J Cosmet Sci* 2009; 31: 263–269.
- 36 Willis CM, Shaw S, de Lacharriere O et al. Sensitive skin: an epidemiological study. *Br J Dermatol* 2001; 145: 258–263.
- 37 Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systemic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1389–1398.
- 38 Mori T, Ishida K, Mukumoto S et al. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2009; 162: 83–90.
- 39 Andersen RM, Thyssen JP, Maibach HI. Qualitative vs. quantitative atopic dermatitis criteria – in historical and present perspectives. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 604–618.
- 40 Brenaut E, Barnetche T, Le-Gall Ianotto C et al. Triggering factors in sensitive skin from the worldwide patient's point of view: A systematic literature review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019. <https://doi.org/10.1111/jdv.15985> [Epub ahead of print].
- 41 Bernard A, Houssin A, Ficheux AS et al. Consumption of hair dye products by the French women population: usage pattern and exposure assessment. *Food Chem Toxicol* 2016; 88: 123–132.
- 42 Boulais N, Misery L. The epidermis: a sensory tissue. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 119–127.
- 43 Caterina MJ, Pang Z. TRP channels in skin biology and pathophysiology. *Pharmaceuticals (Basel)* 2016; 9: E77.
- 44 Kim EJ, Lee DH, Kim YK et al. Adiponectin deficiency contributes to sensitivity in human skin. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 2331–2334.
- 45 Saint-Martory C, Sibaud V, Theunis J et al. Arguments for neuropathic pain in sensitive skin. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1120–1121.
- 46 Huet F, Dion A, Batardiere A et al. Sensitive skin can be small fibre neuropathy: results from a case-control quantitative sensory testing study. *Br J Dermatol* 2018; 179: 1157–1162.
- 47 Misery L, Duboc H, Coffin B et al. Association between two painful and poorly understood conditions: irritable bowel and sensitive skin syndromes. *Eur J Pain* 2019; 23: 160–166.
- 48 Buhse V, Viera K, Guere C et al. Pathophysiological study of sensitive skin. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 314–318.
- 49 Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G et al. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 2017; 16: 934–944.
- 50 Devigili G, Tugnoli V, Penza P et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008; 131: 1912–1925.
- 51 Misery L, Bodere C, Genestet S et al. Small-fiber neuropathies and skin: news and perspectives for dermatologists. *Eur J Dermatol* 2013; 24: 147–153.
- 52 Seidenari S, Francomano M, Mantavoni L. Baseline biophysical parameters in subjects with sensitive skin. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 311–315.
- 53 Roussaki-Schulze AV, Zafiriou E, Nikoulis D et al. Objective biophysical findings in patients with sensitive skin. *Drugs Exp Clin Res* 2005; 31 (Suppl): 17–24.
- 54 Wallengren J. Vasoactive peptides in the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997; 2: 49–55.
- 55 Kujala T, Lahti A. Duration of inhibition of non-immunologic immediate contact reactions by acetylsalicylic acid. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 60–61.
- 56 Verhoeven EW, de Klerk S, Kraaimaat FW et al. Biopsychosocial mechanisms of chronic itch in patients with skin diseases: a review. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 211–218.
- 57 Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA* 2012; 307: 567–568.
- 58 Schedlowski M, Enck P, Rief W et al. Neurobio-behavioral mechanisms of placebo and nocebo responses: implications for clinical trials and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2015; 67: 697–730.

- 59 Evers AWM, Colloca L, Blease C et al. Implications of placebo and nocebo effects for clinical practice: expert consensus. *Psychother Psychosom* 2018; 87: 204–210.
- 60 Evers AWM, Peerdeman KJ, Bartels DJP et al. Placebo and nocebo effects on itch: methodological and clinical implications. In: Misery L, Stander S, eds. *Pruritus*. Springer, London, 2016.
- 61 van Laarhoven AIM, Vogelaar ML, Wilder-Smith OH et al. Induction of nocebo and placebo effects on itch and pain by verbal suggestions. *Pain* 2011; 152: 1486–1494.
- 62 Stumpf A, Zerey V, Heuft G et al. Itch perception and skin reactions as modulated by verbal suggestions: role of participant's and investigator's sex. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 619–623.
- 63 Bartels DJP, van Laarhoven AIM, Haverkamp EA et al. Role of conditioning and verbal suggestion in placebo and nocebo effects on itch. *PLoS ONE* 2014; 9: e91727.
- 64 Liccardi G, Senna G, Russo M et al. Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 104–107.
- 65 Bernard A, Fichoux AS, Nedelec AS et al. Induction of sensitive skin and sensitive scalp by hair dyeing. *Int J Eng Res Gen Sci* 2016; 4: 5.
- 66 Kerscher M. Principles of treatment and protection for sensitive skin. *Hautarzt* 2011; 62: 906–913.
- 67 Gimenez-Arnau A. Standards for the protection of skin barrier function. *Curr Probl Dermatol* 2016; 49: 123–124.
- 68 Simon D, Nobbe S, Nègeli M et al. Short- and long-term effects of two emollients on itching and skin restoration in xerotic eczema. *Dermatol Ther* 2018; 2018: e1269.
- 69 Berardesca E, Mortillo S, Cameli N et al. Efficacy of a shower cream and a lotion with skin-identical lipids in healthy subjects with atopic dry skin. *J Cosmet Dermatol* 2018; 17: 477–483.
- 70 Weisshaar E. Saving the barrier by prevention. *Curr Probl Dermatol* 2016; 49: 152–158.
- 71 D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A et al. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 12222–12248.
- 72 Dieamant Gde C, Velazquez Pereda Mdel C, Eberlin S et al. Neuroim- munomodulatory compound for sensitive skin care: in vitro and clinical assessment. *J Cosmet Dermatol* 2008; 7: 112–119.
- 73 Lopes DM, McMahon SB. Ultraviolet radiation on the skin: a painful experience? *CNS Neurosci Ther* 2016; 22: 118–126.
- 74 Moyal DD, Fourtanier AM. Broad-spectrum sunscreens provide better protection from solar ultraviolet-simulated radiation and natural sunlight-induced immunosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(Suppl 2): S149–S154.
- 75 Reich A, Harupa M, Bury M et al. Application of sunscreen preparations: a need to change the regulations. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; 25: 242–244.
- 76 Misery L. Neuropsychiatric factors in sensitive skin. *Clin Dermatol* 2017; 35: 281–284.
- 77 Bodo E, Kovacs I, Telek A et al. Vanilloid receptor-1 (VR1) is widely expressed on various epithelial and mesenchymal cell types of human skin. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 410–413.
- 78 Kueper T, Krohn M, Haustedt LO et al. Inhibition of TRPV1 for the treatment of sensitive skin. *Exp Dermatol* 2010; 19: 980–986.
- 79 Fauger A, Lhoste A, Chavagnac-Bonneville M et al. Effects of a new topical combination on sensitive skin. *J Cosmet Sci* 2015; 66: 79–86.
- 80 Choi M, Kim JE, Cho KH et al. In vivo and in vitro analysis of low level light therapy: a useful therapeutic approach for sensitive skin. *Lasers Med Sci* 2013; 28: 1573–1579.
- 81 Sonbol H, Brenaut E, Nowak EML. Efficacy and tolerance tolerability of the phototherapy by with Light Emitting Diode light-emitting diodes for sensitive skin: a pilot study. *Front Med*. in revision
- 82 Draelos ZD, Levy SB, Lutrario C et al. Evaluation of the performance of a nature-based sensitive skin regimen in subjects with clinically diagnosed sensitive skin. *J Drugs Dermatol* 2018; 17: 908–913.
- 83 Evers AWM. Using the placebo effect: how expectations and learned immune function can optimize dermatological treatments. *Exp Dermatol* 2017; 26: 18–21.
- 84 Colagiuri B, Schenk LA, Kessler MD et al. The placebo effect: from concepts to genes. *Neuroscience* 2015; 307: 171–190.