

scem.

Pathofysiologie en oorzaken van pruritus sine materia – HUIDPASTA –

Rick Hoekzema

Amsterdam LUMC

JEUK! BIJ DE OUDERE PATIËNT ANNO 2021

donderdag 27 mei 2021, online via ZOOM, 15.00 – 15.30 uur

1

Jeuk (pruritus) is een onprettige sensatie in de huid, die de behoefte/reflex veroorzaakt om te gaan krabben

Evolutionair waarschijnlijk bedoeld om parasitaire *pruritogenen* (muskieten, luizen, mijten) en plantendoornen van en uit de huid te verwijderen

Jeuk ≥ 6 weken: chronische pruritus
(International Forum for the Study of Itch, 2007)

R. Hoekzema Oorzaken van pruritus sine materia – 'HUIDPASTA' 27 mei 2021

2

Een paar essentiële dermatologische basisbegrippen:

pruritus

- DEZE PRESENTATIE**
sine materia: jeuk zonder onderliggende huidaandoening
- cum materia:* jeuk bij onderliggende *primaire* huidaandoening (bijv. urticaria, eczeem, lichen planus, scabiës)
- cum materia 'secundarium':* jeuk met *secundaire* huidafwijkingen tgv chronisch krabben: prurigo* (lichen simplex chronicus, littekens)

* **prurigo:** heterogene groep dermatosen, gekenmerkt door heftig jeukende en vaak opengekrabde papels, bijv. prurigo bij chronisch atopisch eczeem en *prurigo nodularis*

R. Hoekzema Oorzaken van pruritus sine materia – 'HUIDPASTA' 27 mei 2021

3

Prurigo nodularis

- V>M, vaak middelbare leeftijd, vaker bij atopici
- ontspoorde 'jeuk-krab cyclus'
- chronisch 'puiken op de cm²', waardoor verdikking epidermis
- vaak psychische problematiek (oorzaak of gevolg?)
- wel systemische oorzaken ('HUIDPASTA') uitsluiten!

Pruritus versus Prurigo (nodularis)

R. Hoekzema Oorzaken van pruritus sine materia – 'HUIDPASTA' 27 mei 2021

4

Pruritus sine materia kan *gelokaliseerd* zijn (bijv. pruritus bij anus), of *gegeneraliseerd* = verspreid over groot deel van huidoppervlak (bij meeste systemische oorzaken van pruritus)

http://www.pcdi.org.uk

5

De neuro(patho)fysiologie van jeuk

R. Hoekzema Oorzaken van pruritus sine materia – 'HUIDPASTA' 27 mei 2021

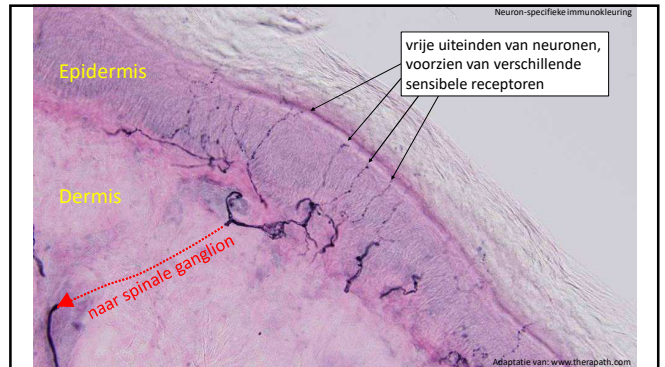
6

Twee neuronale routes van jeuk

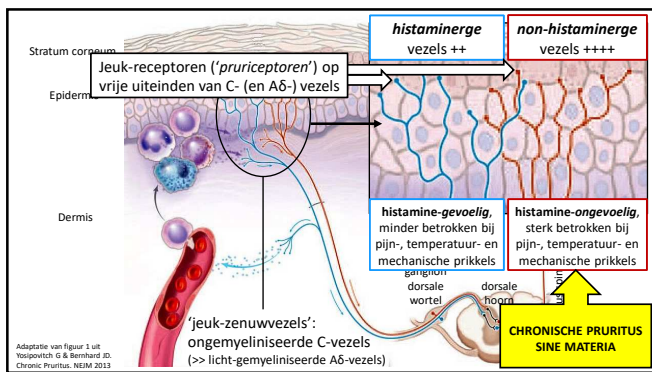
- **histaminerge** jeuk: vooral bij acute jeuk (met name bij urticaria), antihistaminica meestal effectief
- **non-histaminerge** jeuk: meeste vormen van chronische jeuk, waaronder chronische jeuk bij ouderen, antihistaminica zelden effectief

R. Hoelzema Oorzaken van pruritus sine materia – 'HUIDPASTA' 27 mei 2021

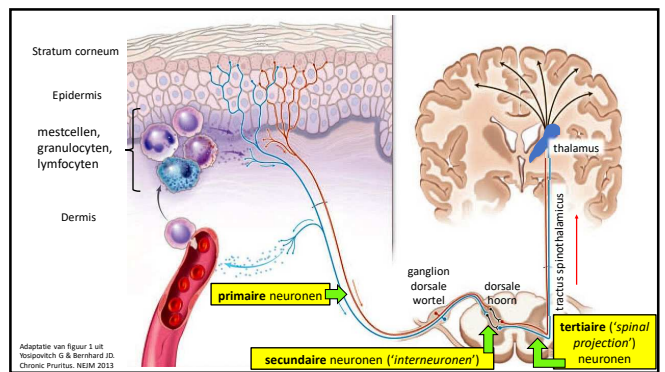
7



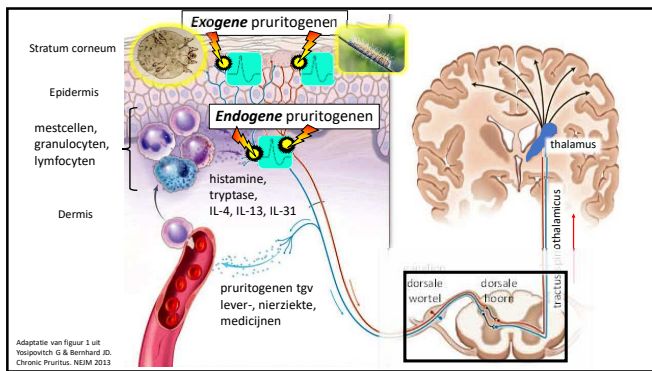
8



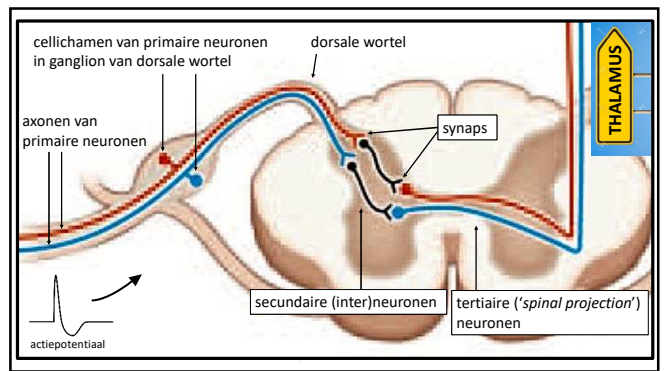
9



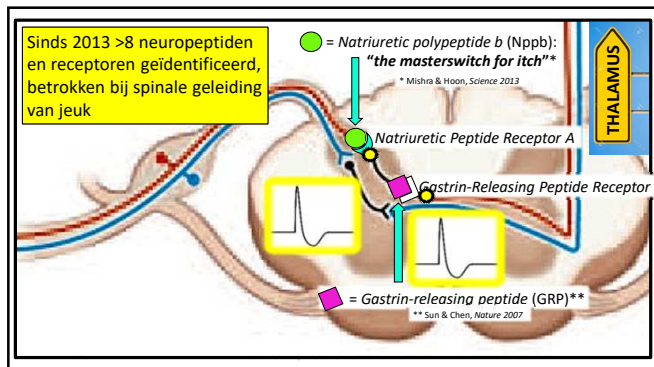
10



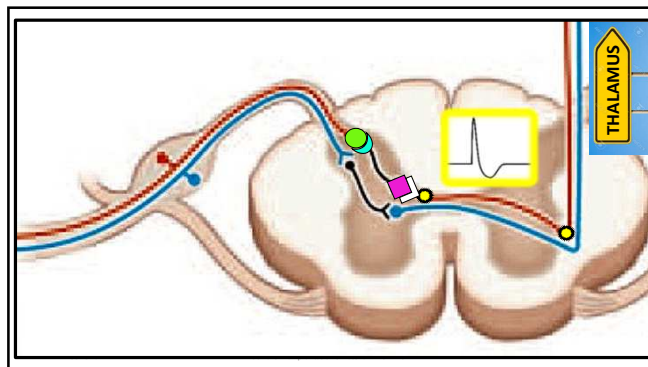
11



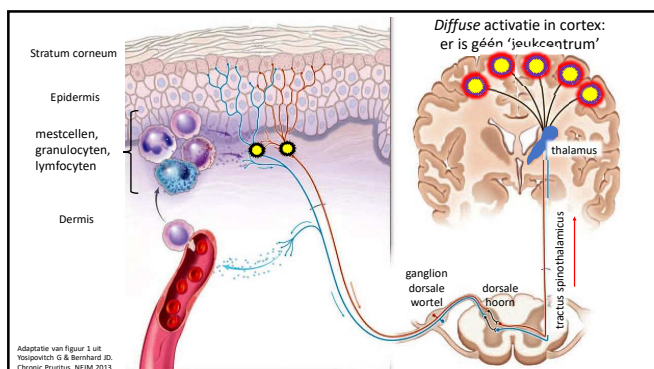
12



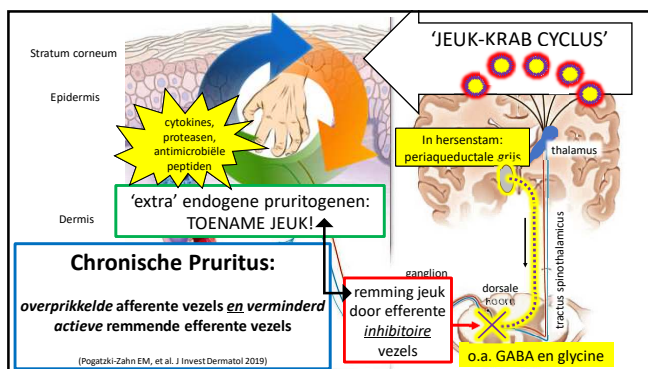
13



14



15



16

Pruritogenen

Category	Pruritogens	Receptors
Amines	Histamine	H1/H4 receptors
	Serotonin	5-HT2 receptor
Proteases	Kallikreïns	PAR-2
	Trypsine	(PAR-4)
	Trypsin	
	Cathepsin S	
Neuropeptides	Exogenous proteases	
	SP	NK1R
	Endothelin-1	ETA Receptor
	NGF	TrkA1
	Opioids	MORs/KORs
	PAF	PAF receptor
	LPA	LPA5 receptor
	IL-4/13	IL-4Ra
	IL-31	IL-31RA/uncostatin M receptor
	TSLP	TSLP receptor
IL17	IL-17RA-C	
Mrgpr agonists	Chloroquine	MrgprX (human) MrgprA3 (mice)
	Bile acids	TGR5

Substance P en Neurokinine 1 Receptor zijn belangrijk bij chronische pruritus (Ständer & Yosipovitch, 2019)

Receptoren op vrije uiteinden van histaminerge vezels in de huid

Receptoren op vrije uiteinden van non-histaminerge vezels in de huid


Uit: Yosipovitch et al. J Allergy Clin Immunol 2018

17



18

SPECIAL REPORT
Clinical Classification of Itch: a Position Paper of the International Forum for the Study of Itch




Kompetenzzentrum Chronischer Pruritus
Universitätsklinik Münster

Klinische classificatie van chronische pruritus

- I. ikv onderliggende huidziekte (bijv. atopisch eczeem, urticaria, scabiës)
- II. jeuk tgv ziekten van andere organen (nier, lever, bloed, schildklier, diabetes, maligniteit, of metabool tgv medicijnen)
- III. neurologisch: bij aandoeningen van CZS of perifere ZS (zenuw schade, compressie)
- IV. psychogene/psychosomatische jeuk **II t/m IV = acroniem 'HUIDPASTA'**
- V. jeuk bij overlappende oorzaken uit categorie I-IV
- VI. jeuk eci: *Chronic Pruritus of Unknown Origin* (voorstel Kim et al. JAAD 2019)

19

'HUIDPASTA' bij pruritus sine materia




- **H** odgkin, leukemie, andere maligniteiten
- **U** remie (slechte nierfunctie, ook bij dialysepatiënten)
- **I** cterus (leverziekten)
- **D** iabetes mellitus en andere endocrinologische-/stofwisselingsziekten
- **P** sychogeen en neurogeen
- **A** naemie (ijzergebrek), polycythaemia vera en andere bloedziekten
- **S** enilias met/zonder xerosis cutis
- **T** oxicodermie (pruritus medicamentosa)
- **A** ids/HIV infectie, hepatitis B/C, inwendige parasitaire infecties

R. Hoekzema Oorzaken van pruritus sine materia – 'HUIDPASTA' 27 mei 2021

20

HUIDPASTA Para-neoplastische jeuk



- 5.9% van patiënten met maligniteit, vooral bij hematologische maligniteiten > G.I. tumoren (Weisshaar E et al. Acta Derm Venereol 2019)
- in 30% bij M. Hodgkin, 15-50% bij NHL, bij polycythemia vera >50%
- jeuk-mediators onbekend


J. Am. Acad. Dermatol. 2019; 81(2): 350-357. doi:10.1016/j.jaad.2018.09.018

Association between itch and cancer in 16,925 patients with pruritus: Experience at a tertiary care center
Vahedi A, Larson MP, Ohta T, Song BS, Sorja Stander MD, Sewon Kang MD, Shown G, Kavara M, et al.

- patiënten die poli derma Johns Hopkins bezochten v.w. pruritus hadden 5.7x meer kans op diagnose kanker in dezelfde periode dan patiënten die poli bezochten *zonder* jeuk
- vooral bij kanker van lever, galwegen, HL, NHL, leukemieën en huid (BCC>SCC>MM)

21

HUIDPASTA Renale jeuk




- N.B.: verhoogd plasma ureum is als oorzaak geenszins bewezen, belangrijkste mediators onbekend (↑calcium? magnesium ↑? parathormoon? bijdrage droge huid?)
- 38% van hemodialyse patiënten heeft excoriaties door krabben (Hayami K et al. Acta Derm Venereol 2016)
- de jeuk verdwijnt na niertransplantatie

19.10 uur Jeuk bij interne aandoeningen
Wat is de pathofysiologie van jeuk bij interne ziekten zoals chronische nierschade, lever- en schildklierziekten? Ook de verschillende behandelopties worden besproken
• Jeroen Aalten, internist

R. Hoekzema Oorzaken van pruritus sine materia – 'HUIDPASTA' 27 mei 2021

22

HUIDPASTA Jeuk bij icterus/leverziekten




- in >80% bij *cholestase* (tgv primaire biliare cirrose, primaire scleroserende cholangitis, galstenen, tumoren, zelden bij hepatitis of alcoholisch leverlijden)
- typisch 'circadiaan ritme': jeukpiek rond middernacht
- pruritogenen deels onbekend (niet alleen galzuren/-zouten en bilirubine)
- rol voor verhoogd *autotaxine* (enzym betrokken bij productie *lysofosfatidinezuur*) bij cholestatische jeuk, inclusief zwangerschapscholestase
- effectiviteit nalmeleen en naltrexon (opioid-receptor antagonist) suggereert rol voor endogene opioïden en/of opioidreceptoren

19.10 uur Jeuk bij interne aandoeningen
Wat is de pathofysiologie van jeuk bij interne ziekten zoals chronische nierschade, lever- en schildklierziekten? Ook de verschillende behandelopties worden besproken
• Jeroen Aalten, internist

R. Hoekzema Oorzaken van pruritus sine materia – 'HUIDPASTA' 27 mei 2021

23

HUIDPASTA Jeuk bij endocrinologische-/stofwisselingsziekten




- met name bij (bij-)schildklierlijden en bij diabetes mellitus, <10% van de patiënten
- jeuk bij diabetes mellitus is vaker lokaal dan generaliseerd
- jeuk-mediators onbekend, bij hypothyreoïdie (mede) door xerosis cutis?

19.10 uur Jeuk bij interne aandoeningen
Wat is de pathofysiologie van jeuk bij interne ziekten zoals chronische nierschade, lever- en schildklierziekten? Ook de verschillende behandelopties worden besproken
• Jeroen Aalten, internist

R. Hoekzema Oorzaken van pruritus sine materia – 'HUIDPASTA' 27 mei 2021

24

HUDPASTA Psychogene en neurogene jeuk



Neurogeen

- gelokaliseerd: bij 'zenuw-entrapment syndromen', zoals notalgia paraesthetica en brachioradiale pruritus
- gegeneraliseerd: bij CZS tumoren en bij multiple sclerose


Psychogeen

- bij 32% van patiënten in psychiatrische instellingen (Meeh D et al. Acta Derm Venereol 2008)
- vaak bij depressie, hoe depressiever hoe meer jeuk (Dilgen F et al. JADV 2007; Nakarava SA, et al. Acta Derm Venereol 2009)
- rol neuropeptiden/-transmitters serotonine, dopamine
- kan uitmonden in parasietenwaan

20.15 uur Psychiatrie aandoeningen en jeuk. Welke psychologische factoren spelen een oorzakelijke of mediatende rol bij jeuk? En wat is de invloed van jeukende huidafwijkingen op de psyche? Patrick Kemperman

25

HUDPASTA Jeuk bij anemie en andere bloedziekten




- jeuk en anemie: vooral beschreven bij ijzerebrekusanemie, maar associatie is zwak (incidentie ijzerebrekusanemie in NL is 4.3/1000 personen/jaar, slechts 4% heeft jeuk)
- bij polycythemia vera met JAK2 mutatie: aquagene pruritus tgv verhoogde degranulatie mestcellen

R. Hoekzema Oorzaken van pruritus sine materia – 'HUDPASTA' 27 mei 2021

26

HUDPASTA 'Seniele' (geriatrische) jeuk

- belangrijkste huidklacht bij ouderen: 60% ervaart wekelijks momenten met jeuk (Zylicz et al., 2004)
- ±25% van geriatrische populatie heeft chronisch matige tot ernstige jeuk (Valdes-Rodriguez R, et al. Acta Derm Venereol 2014)
- 50-85% droge huid (*xerosis cutis*, tgv ↑trans-epidermaal waterverlies)
- vaak tevens dunne huid (seniele atrofie)
- degeneratie van jeukvezels (incl. jeuk-*inhiberende* neuronen) en veroudering van immuunsysteem dragen bij aan jeuk bij ouderen (Shevchenko A, et al. Clin Dermatol 2018)



R. Hoekzema Oorzaken van pruritus sine materia – 'HUDPASTA' 27 mei 2021

27

HUDPASTA Jeuk door medicijnen


Geneesmiddelklasse	Vermoedelijk mechanisme
<ul style="list-style-type: none"> Antihypertensiva Antiarrhythmica Anticoagulantia Antidiabetica Antithyroiden Antibiotica Corticosteroiden Psychotropica 	<p>GÉÉN ALLERGISCH MECHANISME</p> <p>Cholestatisch (tgv metaboliëten)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ACE-remmers SSRI's 	

Bradykinine ↑
Activatie perifere serotonine-receptoren

18.45 uur Wanneer is jeuk een allergie? Na deze voordracht bent u in staat door middel van gerichte vragen te differentiëren tussen jeuk en allergie, en de patiënt voor te lichten over het nut van de diverse testen. Ook kunt u een gemotiveerde keuze maken tussen stoppen of doorgaan met een veroorzakend medicijn • Ingrid Terreehorst, internist-allergoloog

28

HUDPASTA Para-infectieuze jeuk



- bij 45-50% van ptn met onbehandelde HIV infectie, wordt meestal prurigo: 'pruritic papular eruption of HIV'
- echter, in 1-10% jeuk tgv de antiretrovirale therapie (dus medicamenteus)
- in 15% bij chronische hepatitis C (ook zonder cholestase)
- jeuk bij systemische infecties is meestal pruritus *cum materia*: virale exanthenen, urticariële rashes bij intestinale worminfecties
- en dan is er nog jeuk bij infecties of infestaties van de huid zelf....

15.30 uur Huidinfecties en jeuk. Bepaalde huidinfecties zijn bekende en gevreesde oorzaken. Veelvoorkomende en wat meer zeldzame jeukende infecties worden besproken. Markus Starink, dermatoloog

29

TAKE HOME MESSAGES

- bepaal bij uw patiënt met jeuk als eerste: is dit pruritus *sine* of *cum materia*?
- acute jeuk is vaak *histaminerg*, chronische jeuk meestal *non-histaminerg*
- inzicht in neuro(patho)fysiologie is laatste jaren sterk toegenomen
- vele *pruritogenen* (en hun receptoren op neuronen) zijn inmiddels geïdentificeerd
- welke domineren bij de aandoeningen uit 'HUDPASTA' is nog grotendeels onbekend
- droogheid en atrofie van de huid zijn belangrijke oorzaken van jeuk bij ouderen, maar...
- regelmatig is er *multicausaliteit* met andere bijdragen uit 'HUDPASTA', dus...
- verricht (op indicatie) de benodigde diagnostiek
- of ... vraag de dermatoloog in consult

R. Hoekzema Oorzaken van pruritus sine materia – 'HUDPASTA' Vrijdag 6 september 2019

30



31