



Jeuk bij systeemziekten: pathogenese en klinische benadering

Anna Noorman¹, Markus Starink², Patrick Kemperman²

Jeuk is een frequent, maar vaak onderbelicht symptoom bij patiënten met systeemziekten. De ernst en klinische presentatie variëren per aandoening, maar jeuk kan een aanzienlijke invloed hebben op de kwaliteit van leven en een aanwijzing zijn voor ziekteactiviteit, orgaanbetrokkenheid, medicatiebijwerkingen of comorbiditeit. De pathogenese is vaak multifactorieel en omvat een samenspel van immunologische, neuropathische en huidgebonden mechanismen. Inzicht in deze mechanismen is essentieel voor een gerichte diagnostische en therapeutische benadering.

Dit literatuuroverzicht bespreekt de prevalentie, klinische kenmerken, pathogenese en behandeling van jeuk bij de belangrijkste systeemziekten, met als doel handvatten te bieden voor diagnostiek en behandeling (zie tabel 1).

DERMATOMYOSITIS

Van alle systeemziekten is dermatomyositis het sterkst geassocieerd met jeuk. [1] Bij 63–80 procent van de patiënten behoort jeuk tot de eerste symptomen van de ziekte. [2]

Daarnaast is de jeuk vaak ernstiger dan bij systemische lupus erythematosus (SLE), met gemiddelde VAS-scores >5. [3,4] Dit benadrukt de klinische relevantie van jeuk bij dermatomyositis, gezien de gerapporteerde jeukintensiteit die van patiënten met matig tot ernstig atopisch eczeem benadert, een aandoening waarbij jeuk tot de diagnostische kernsymptomen behoort. [5] De jeuk is meestal gelokaliseerd op zonbeschenen huid, waaronder de armen, romp, het gelaat en de hoofdhuid, en correleert met de ernst van de huidbetrokkenheid. [1]

Tabel 1: overzicht jeuk bij systeemziekten

Ziekte	Prevalentie jeuk	Klinische kenmerken	Mogelijke pathofysiologie	Factoren die jeuk verergeren	Klinische aandachtspunten	Aandachtspunten behandeling
Dermatomyositis	68-80%; vaak het eerste symptoom	Ernstige jeuk (VAS >5); zonbeschenen huid; correlatie met huidactiviteit	Th2/Th17 pathways; IL-31; DVN	Zonexpositie; xerosis cutis	Medicatiebijwerkingen; risico maligniteit	Controleren ziekteactiviteit; zonprotectie; lokale huidverzorging; verhoogd risico bijwerkingen hydroxychloroquine
Sle	Tot ongeveer 45%	Variabele ernst; doorgaans mild tot matig	Inflammatie; orgaanbetrokkenheid; comorbiditeit	Zonexpositie; xerosis cutis	Medicatiebijwerkingen; nierfunctiestoornis	Controleren ziekteactiviteit; zonprotectie; lokale huidverzorging
Systemische sclerose	43-45%	Brandend/prikkelend; vooral 's avonds; sclerotische én niet-sclerotische huid	Xerosis cutis; DVN; neurogene inflammatie; inflammatoire cytokinen	Stress; vermoeidheid; bepaalde kleding	Intensiteit geassocieerd met mate van huid- en gastro-intestinale betrokkenheid; medicatiebijwerkingen, risico maligniteit	Lokale huidverzorging; hygiënemaatregelen; rituximab en low-dose naltrexon (kleine studies)
Ziekte van sjögren	Ongeveer 53%	Schenen, rug en onderarmen; vooral 's avonds	Xerosis cutis; anhidrose; neuropathische mechanismen	Warm water, zomerse temperaturen	Jeuk bij cholestase; risico maligniteit	Lokale huidverzorging; neuromodulerende middelen; beperkt effect immunosuppressiva
Mctd	Onduidelijk	Onvoldoende gegevens	Onduidelijk; afhankelijk van aanwezige klinische kenmerken	Onduidelijk	Overlappende klinische kenmerken	Controleren ziekteactiviteit; lokale behandeling eventuele huidafwijkingen

¹ Student geneeskunde, Amsterdam UMC, Amsterdam

² Dermatoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam

Vooral persisterende jeuk van de hoofdhuid is kenmerkend en kan moeilijk behandelbaar zijn. [1] Jeuk heeft bovendien een aanzienlijke invloed op de kwaliteit van leven: patiënten rapporteren een gemiddelde VAS-score van ongeveer 4,5 voor de impact op het dagelijks functioneren. [4]

De pathogenese van jeuk bij dermatomyositis is nog niet volledig opgehelderd. Verschillende studies wijzen op een verschuiving naar een Th2-gedreven immuunrespons, mogelijk in combinatie met activatie van Th17-gerelateerde pathways. [3,6,7] Daarnaast zijn er aanwijzingen dat interleukine-31 (IL-31), een pruritogene cytokine die onder andere door geactiveerde TH2-cellen wordt geproduceerd, een belangrijke rol speelt. Bij patiënten met actieve dermatomyositis werd een verhoogde expressie van IL-31 en zijn receptor (IL-31RA) in de huid aangetoond, waarbij de IL-31-expressie correleerde met de ernst van de jeuk. [1,8] Ook een neuropathische component lijkt aannemelijk. Bij een patiënt met therapieresistente jeuk van de hoofdhuid liet een huidbiopt een verminderde dichtheid en afwijkende morfologie van intra-epidermale zenuwvezels zien, passend bij dunnevezelneuropathie. [9]

SYSTEMISCHE LUPUS ERYTHEMATOSUS

In tegenstelling tot dermatomyositis lijkt jeuk bij SLE minder frequent en doorgaans minder ernstig. [3,10] De gerapporteerde prevalentie van jeuk varieert sterk tussen studies, maar bedraagt in sommige cohorten tot 45 procent. [3]

De pathogenese van jeuk bij SLE is waarschijnlijk multifactorieel en onvoldoende onderzocht. Antimalariamiddelen vormen de hoeksteen van de behandeling van SLE, maar kunnen paradoxaal ook huidbijwerkingen veroorzaken, waaronder xerosis cutis en jeuk. [11,12] Chloroquine-geïnduceerde jeuk ontstaat door activatie van de G-proteïne-gekoppelde receptor Mrgpr op perifere sensibele neuronen. Genetische variatie in deze receptor lijkt bij te dragen aan de hogere prevalentie van chloroquine-geïnduceerde jeuk bij patiënten van Afrikaanse afkomst. [13,14] Bij hinderlijke huidbijwerkingen kan worden overwogen over te stappen op een ander (antimalaria)middel. [11] Daarnaast kan jeuk het gevolg zijn van lupusnephritis met nierfunctiestoornissen, aangezien chronische nierinsufficiëntie een bekende oorzaak is van jeuk. [15] Regelmatige controle van de nierfunctie blijft daarom van belang.

SYSTEMISCHE SCLEROSE

Jeuk komt bij systemische sclerose voor bij ongeveer 43–45 procent van de patiënten en heeft een aanzienlijke invloed op

de kwaliteit van leven. [16,17] Een duidelijke relatie tussen ziekte duur en het optreden van jeuk is niet aangetoond. [3]

Jeuk treedt vaak op in de avond en wordt verergerd door xerosis cutis, stress, vermoeidheid en bepaalde kleding. [16] Patiënten beschrijven daarnaast regelmatig een brandend, prikkelend of kruiwend gevoel, wat wijst op een mogelijke neuropathische component. [15,16] De jeuk kan zowel sclerotische als niet-sclerotische huid betreffen en komt vooral voor op het hoofd, de rug, de schouders en de extremiteiten. [16] Een hogere jeukintensiteit is geassocieerd met ernstigere huid- en mogelijk gastro-intestinale betrokkenheid. [18]

De pathogenese van jeuk bij systemische sclerose is waarschijnlijk multifactorieel en nog niet volledig opgehelderd. Xerosis cutis door verminderde aanmaak van talg als gevolg van atrofie van huidadnexen speelt waarschijnlijk een belangrijke rol, terwijl progressieve sclerose mogelijk kan leiden tot beschadiging van perifere zenuwvezels. [3]. Daarnaast zijn aanwijzingen gevonden voor neurogene inflammatie, waaronder een verhoogde expressie van neuropeptide Y-positieve zenuwvezels. [19] Een ander concept is betrokkenheid van inflammatoire cytokinen. In een kleine studie ging behandeling met rituximab gepaard met zowel een afname van jeuk als een vermindering van de expressie van verschillende inflammatoire cytokinen (IL-6, IL-15, IL-17 en IL-23). [20] Hoewel deze bevindingen wijzen op een relatie tussen inflammatoire activiteit en jeuk, is een causale rol van deze cytokinen bij het ontstaan van jeuk in deze studie niet aangetoond.

ZIEKTE VAN SJÖGREN

Xerosis cutis en chronische jeuk behoren tot de meest voorkomende cutane manifestaties van de ziekte van Sjögren, waarbij jeuk vaker voorkomt bij primaire Sjögren. [3] In vragenlijstonderzoek rapporteerde 53 procent van de patiënten chronische jeuk en 90 procent een droge huid. [21] Jeuk kan al jaren vóór het stellen van de diagnose optreden en is meestal gelokaliseerd op de schenen, rug en onderarmen. Warm water en zomerse temperaturen kunnen de klachten verergeren, terwijl de jeuk vaak het hevigst is in de avond. [21]

De pathogenese van jeuk bij de ziekte van Sjögren is waarschijnlijk multifactorieel en nog onvoldoende opgehelderd. Xerosis cutis en anhidrose dragen waarschijnlijk bij aan het ontstaan van jeuk, maar verklaren de klachten niet volledig, aangezien veel patiënten jeuk ervaren zonder evidente huiddroogte. [3] Het beperkte effect van immunosuppressie-

Tabel 2: geneesmiddelen die kunnen bijdragen aan jeuk bij systeemziekten

Geneesmiddel	Mogelijk mechanisme	Klinische aandachtspunten
Hydroxychloroquine	Activatie van de G-proteïnegekoppelde receptor Mrgpr op perifere sensibele neuronen	Komt vaker voor bij patiënten met Afrikaanse afkomst; overweeg bij hinderlijke jeuk over te stappen naar ander (antimalaria)middel
Methotrexaat	Leverfunctiestoornissen/cholestase	Jeuk bij cholestase; controleer leverenzymen
Ciclosporine	Nierfunctiestoornissen	Uremische jeuk, controleer nierfunctie
Calciumantagonisten (voorgeschreven bij raynaud)	Mechanisme onbekend	In zeldzame gevallen geneesmiddelgeïnduceerde jeuk, met name bij ouderen

ve therapie op jeuk suggereert dat naast inflammatie ook neuropathische mechanismen een belangrijke rol spelen. [1] Dunnevezelneuropathie en sensibele ganglionopathie komen relatief frequent voor bij de ziekte van Sjögren en kunnen zich presenteren met branderigheid, allodynie, pijn en jeuk. [15,22]

Bij patiënten met persisterende jeuk dient tevens rekening te worden gehouden met comorbiditeit. De ziekte van Sjögren is geassocieerd met primaire biliaire cholangitis, waarbij cholestase kan leiden tot ernstige jeuk. [23]

MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE (MCTD)

Door de klinische heterogeniteit van MCTD en de beperkte beschikbare literatuur is weinig bekend over de prevalentie, pathogenese en behandeling van jeuk bij MCTD. [3]

Cutane manifestaties omvatten onder meer fotosensitiviteit, jeuk, subacute cutane lupus erythematosus (SCLE), chronische discoïde lupus erythematosus (CDLE) en vasculitis. [15] De behandeling is primair gericht op controle van de onderliggende ziekteactiviteit en behandeling van de huidafwijkingen. Daarnaast vormen adequate zonprotectie en symptomatische behandeling van jeuk belangrijke onderdelen van de zorg. [15]

GENEESMIDDELGEÏNDUCEERDE JEUK

Bij aanhoudende of toenemende jeuk dient bij alle systeemziekten naast ziekteactiviteit ook aandacht te bestaan voor andere oorzaken. Geneesmiddelen die met regelmaat gebruikt worden voor systeemziekten kunnen jeuk veroorzaken via onder meer xerosis cutis en lever- of nierfunctiestoornissen (tabel 2). [15] Patiënten met dermatomyositis hebben een verhoogd risico op cutane bijwerkingen van hydroxychloroquine en andere antimalariamiddelen vergeleken met patiënten met SLE. [11] Ook calciumkanaalblockers, die voorgeschreven worden bij het fenomeen van Raynaud, kunnen in zeldzame gevallen met name bij ouderen jeuk veroorzaken. [24]

COMORBIDITEIT

Dermatomyositis, systemische sclerose en de ziekte van Sjögren zijn geassocieerd met een verhoogd risico op onder andere hematologische maligniteiten, waardoor paraneoplastische jeuk onderdeel van de differentiaaldiagnose is. [2,25] Derhalve moet onverklaarde of progressieve jeuk, vooral in combinatie met alarmsymptomen, aanleiding geven tot aanvullend onderzoek.

ALGEMENE AANDACHTSPUNTEN BEHANDELING

Voor alle systeemziekten geldt dat behandeling van jeuk primair gericht is op adequate controle van de ziekteactiviteit. Zowel lokale als systemische immunosuppressieve therapie kan leiden tot afname van de jeuk. Bij patiënten met dermatomyositis die goed reageren op de behandeling wordt gezien dat de VAS-score voor jeuk daalt. [26] Desondanks kan jeuk persisteren, ook wanneer de spierziekte en/of ontstekingsactiviteit onder controle is. [1,15] Bij een vermoeden van neuropathische jeuk kunnen neuromodulerende middelen, zoals gabapentine, pregabaline of een tricyclisch antidepressivum worden overwogen. [15] Kleine studies suggereren dat

rituximab en low-dose naltrexon de jeuk kunnen verminderen bij geselecteerde patiënten met systemische sclerose. [27] Antihistaminica zijn meestal weinig effectief bij systemische sclerose, wat past bij het beperkte aandeel van histaminerge mechanismen. [15]

Voor systeemziekten waarbij fotosensitiviteit een rol speelt, namelijk dermatomyositis en SLE, is het geven van adviezen voor adequate zonprotectie, zoals gebruik van SPF, beschermende kleding en het vermijden van zonexpositie bij een hoge UV-index, een belangrijk aandachtspunt.

Daarnaast wordt voor zowel dermatomyositis, systemische sclerose, SLE als de ziekte van Sjögren intensieve huidverzorging geadviseerd. Huidverzorging moet met name bij systemische sclerose, SLE en de ziekte van Sjögren gericht zijn op het voorkomen van uitdroging van de huid, gezien xerosis cutis jeuk kan veroorzaken. Hierbij horen zelfzorgmaatregelen zoals kort en lauw douchen, het vermijden van zeep en het frequent gebruiken van emollientia.

CONCLUSIE

Jeuk is een frequent, maar vaak onderbelicht symptoom bij patiënten met systeemziekten en kan een aanzienlijke invloed hebben op de kwaliteit van leven. De pathogenese verschilt per aandoening en omvat inflammatoire, neuropathische en huidgebonden mechanismen zoals de verschillende cutane manifestaties van systeemziekten, waarbij ook medicatie, orgaanbetrokkenheid en maligniteiten kunnen bijdragen aan het ontstaan en persisteren van jeuk. Een systematische benadering van jeuk is daarom essentieel. Adequate behandeling van de onderliggende aandoening vormt de basis van de therapie, aangevuld met symptoomgerichte maatregelen wanneer nodig. Meer inzicht in de onderliggende mechanismen van jeuk bij systeemziekten is nodig om de ontwikkeling van gerichte behandelingen verder te ondersteunen.

LITERATUUR

1. Kim HJ. Pruritus in autoimmune connective tissue diseases. *Ann Transl Med.* 2021;9:441–441.
2. Yosipovitch G, Tan A, Losicco K, et al. A comparative study of clinical characteristics, work-up, treatment, and association to malignancy in dermatomyositis between two tertiary skin centers in the USA and Singapore. *Int J Dermatol.* 2013;52:813–819.
3. Haber JS, Valdes-Rodriguez R, Yosipovitch G. Chronic pruritus and connective tissue disorders: review, gaps, and future directions. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17:445–449.
4. Shirani Z, Kucenic MJ, Carroll CL, et al. Pruritus in adult dermatomyositis. <https://academic.oup.com/ced/article/29/3/273/6626561>.
5. Shahwan KT, Kimball AB. Itch intensity in moderate-to-severe plaque psoriasis versus atopic dermatitis: A meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1198–1200.e1.
6. Aleksza M, Szegedi A, Antal-Szalmás P, et al. Altered cytokine expression of peripheral blood lymphocytes in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1485–1489.
7. Ishii W, Matsuda M, Shimajima Y, et al. Flow cytometric analysis of lymphocyte subpopulations and Th1/Th2 balance in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Internal Medicine.* 2008;47:1593–1599.
8. Kim HJ, Zeidi M, Bonciani D, et al. Itch in dermatomyositis: the role

- of increased skin interleukin-31. *British Journal of Dermatology*. 2018;179:669–678.
9. Hurliman E, Groth D, Wendelschafer-Crabb G, et al. Small-fibre neuropathy in a patient with dermatomyositis and severe scalp pruritus. *British Journal of Dermatology*. 2017;176:209–211.
 10. Goreshi R, Chock M, Foering K, et al. Quality of life in dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:1107–1116.
 11. Pelle MT, Callen JP. Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus, <http://163.1.96.10/>.
 12. Skare T, Ribeiro CF, Souza FHM, et al. Antimalarial cutaneous side effects: A study in 209 users. *Cutan Ocul Toxicol*. 2011;30:45–49.
 13. Tey HL, Yosipovitch G. Itch in ethnic populations. *Acta Dermato-Venereologica*. 2010;90:227–234.
 14. Liu Q, Tang Z, Surdenikova L, et al. Sensory neuron-specific GPCR Mrgprs are itch receptors mediating chloroquine-induced pruritus. *Cell*. 2009;139:1353–1365.
 15. Smith GP, Argobi Y. Pruritus in autoimmune connective tissue diseases. *Dermatologic Clinics*. 2018;36:267–275.
 16. Théréné C, Brenaut E, Sonbol H, et al. Itch and systemic sclerosis: frequency, clinical characteristics and consequences. *British Journal of Dermatology*. 2017;176:1392–1393.
 17. Racine M, Hudson M, Baron M, et al. The impact of pain and itch on functioning and health-related quality of life in systemic sclerosis: An exploratory study. *J Pain Symptom Manage*. 2016;52:43–53.
 18. Razykov I, Levis B, Hudson M, et al. Prevalence and clinical correlates of pruritus in patients with systemic sclerosis: An updated analysis of 959 patients. *Rheumatology*. (United Kingdom) 2013;52:2056–2061.
 19. Wallengren J, Akesson A, Scheja A, et al. Occurrence and distribution of peptidergic nerve fibers in skin biopsies from patients with systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol*. 1996;76:126–128.
 20. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14:1072–1078.
 21. Valdes-Rodriguez R, Rowe B, Lee HG, et al. Chronic pruritus in primary sjögren's syndrome: Characteristics and effect on quality of life. *Acta Dermato-Venereologica*. 2017;97:385–386.
 22. Fauchais AL, Richard L, Gondran G, et al. Small fibre neuropathy in primary Sjögren syndrome. *Revue de Medecine Interne*. 2011;32:142–148.
 23. Wang L, Zhang FC, Chen H, et al. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: A population-based cohort study. *World J Gastroenterol*. 2013;19:5131–5137.
 24. Valdes-Rodriguez R, Stull C, Yosipovitch G. Chronic pruritus in the elderly: pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs and Aging*. 2015;32:201–215.
 25. Zhang J qing, Wan Y nan, Peng W jia, et al. The risk of cancer development in systemic sclerosis: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2013;37:523–527.
 26. Robinson ES, Feng R, Okawa J, et al. Improvement in the cutaneous disease activity of patients with dermatomyositis is associated with a better quality of life. *British Journal of Dermatology*. 2015;172:169–174.
 27. Frech T, Novak K, Revelo MP, et al. Low-dose naltrexone for pruritus in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol*. 2011. Epub ahead of print 2011. DOI: 10.1155/2011/804296.

CORRESPONDENTIEADRES

Patrick Kemperman

E-mail: p.m.kemperman@amsterdamumc.nl