

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE

Dr. Janine L. Dickinson – Blok
Meander MC
Maatweg 3
3813 TZ Amersfoort
Telefoon: 06 48955595
E-mail: j.dickinson@nvdv.nl

Het katern Vereniging staat open voor nieuws en mededelingen vanuit bestuur, domeingroepen, commissies en werkgroepen van de NVDV. Het katern valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur. Dit wil echter niet noodzakelijkerwijs zeggen dat alle meningen en standpunten de visie van het bestuur weergeven.

De inhoudelijke verantwoordelijkheid van congres- en nascholingsnummers berust bij de gastredactie van het betreffende nummer.

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

REDACTIE

Dr. A.M. van Coevorden (*Domeingroep cosmetische dermatologie*)
P.K. Dikrama (*Domeingroep haar & nagels*)
Dr. M.B.A. van Doorn (*Domeingroep inflammatoire dermatosen*)
Dr. S. van der Geer-Rutten (*Domeingroep dermatochirurgie & lasers*)
Dr. A. Galimont-Collen (*Domeingroep dermatotherapie*)
E. Huis in 't Veld (*Domeingroep oncologie*)
C.J. de Jonge (*Domeingroep kinderdermatologie*)
M.J. Jonker (*Domeingroep anogenitale dermatosen*)
Prof. dr. T. Rustemeyer (*Domeingroep allergie & eczeem*)
Dr. H.B. Thio (*Domeingroep huidinfecties en SOA*)
Dr. S.E. Uittentuis (*Domeingroep pigmentstoornissen*)
Dr. M.B. Visch (*Domeingroep Vaten*)

WERKGROEP 'IN HET KORT'

Dr. K. Bouwman
Dr. M.A. Lamberts
Dr. A.N. Voorberg

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:
zie www.nvdv.nl > professionals > dermatologie >
tijdschriften en boeken > NTVDV.
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2025 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ISSN 0925-8604

ABONNEMENTEN

Standaard € 250,- per jaar.
Studenten (NL) € 120,- per jaar.
Buitenland € 375,- per jaar.
Losse nummers € 32,50.
Contactadres: redactiesecretariaat



De CO₂-voetafdruk van dit
drukwerk is berekend met
ClimateCalc en
gecompenseerd bij: Gold
Standard certified climate
projects
www.climatecalc.eu
Cert. no. CC-000174/NL

INHOUD

SSNDV-THEMADAG: JEUK

(Gastredacteuren: prof. dr. Barbara Boone en dr. Norbert Ipenburg)

3 Programma SNNDV Themadag

ARTIKELLEN

4 Diagnostische uitwerking chronische jeuk

9 Nonbulleus pemfigoïd: toevoeging aan DD van pruritus en prurigo

12 Internistische oorzaken van jeuk

16 Beestig veel jeuk, jeuk veroorzaakt door parasitaire infecties

21 Het jeukt... reden onbekend

24 Neuropathische jeuk, een onzichtbaar ongemak

28 De neuroimmunologie van prurigo

CASUÏSTIEK

32 SI- o NO-TRAME?

35 Dupilumab in combinatie met benzathinebenzylpenicilline, oplossing bij zeer uitgebreide therapieresistente Morbus Hailey-Hailey?

38 Hoofdbrekens na een reis

40 (N)iets mis met water

44 Als de inkt ontsteekt ...

46 Eruptieve pseudoangiomatose bij klinisch opgenomen patiënten: een uitbraak?

49 Vismodegib behandeling bij locally advanced basaalcelcarcinoom

52 It's never lupus

VERENIGING

55 Bestuurscolumn: Zwarte zwanen

57 NVDV-Standpunt lebrikizumab bij patiënten ≥12 jaar met matig tot ernstig constitutioneel eczeem

ILLUSTRATIE OMSLAG

© Cartoon van Fokke & Sukke, gemaakt door John Reid, Bastiaan Geleijnse en Jean-Marc van Tol.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie of producten van advertenties.

SPECIALS

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten. Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten. De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.

Programma SNNDV Help! Niet weer jeuk...

Zaterdag 15 maart 2025



Sessie 1 Voorzitters: Barbara Boone & Norbert Ipenburg

- 08.30 - 09.10 **Ontvangst en registratie**
- 09.10 - 09.15 **Opening**
Elodie Mendels
Voorzitter SNNDV
- 09.15 - 09.45 **Diagnostische uitwerking chronische jeuk**
Hilde Lapeere
Dermatoloog – UZ Gent
- 09.45 - 10.15 **Nonbulleus pemfigoïd: toevoeging aan DD van pruritus en prurigo**
Joost Meijer
Dermatoloog – UMC Groningen
- 10.15 - 10.45 **Onder de huid: psychosociale aspecten van jeuk**
Saskia Spillekom-van Koulil
Klinisch psycholoog/psychotherapeut – Radboudumc Nijmegen
- 10.45 - 11.25 **Koffiepauze**

Sessie 2 Voorzitters: An Van Laethem & Floor Garritsen

- 11.25 - 12.10 **Prikkelende Vragen – de SNNDV Jeuk Quiz**
Patrick Kemperman & Hilde Lapeere
- 12.10 - 13.30 **Lunchpauze**

Sessie 3 Voorzitters: Sharon Dodemont & Michiel Bonny

- 13.30 - 14.00 **Systemische oorzaken van jeuk**
Reinhart Speeckaert
Dermatoloog – UZ Gent
- 14.00 - 14.30 **Beestig veel jeuk: parasitaire infecties om aan te denken**
Niels Horst
Dermatoloog – UZ Antwerpen
- 14.30 - 15.00 **Het jeukt ...reden onbekend !**
Ria Willemsen
Psychodermatoloog – UZ Brussel
- 15.00 - 15.35 **Koffiepauze**

Sessie 4 Voorzitters: Katrien Smets & Elodie Mendels

- 15.35 - 16.05 **Neuropatische jeuk, een onzichtbaar ongemak**
Patrick Kemperman
Dermatoloog – Amsterdam UMC
- 16.05 - 16.35 **De neuroimmunologie van prurigo**
Bing Thio
Dermatoloog – Erasmus MC Rotterdam
- 16.35 - 16.45 **Slotbeschouwing**
Elodie Mendels
Voorzitter SNNDV
- 16.45 - 17.30 **Afsluitende borrel**



Diagnostische uitwerking chronische jeuk

H. Lapeere

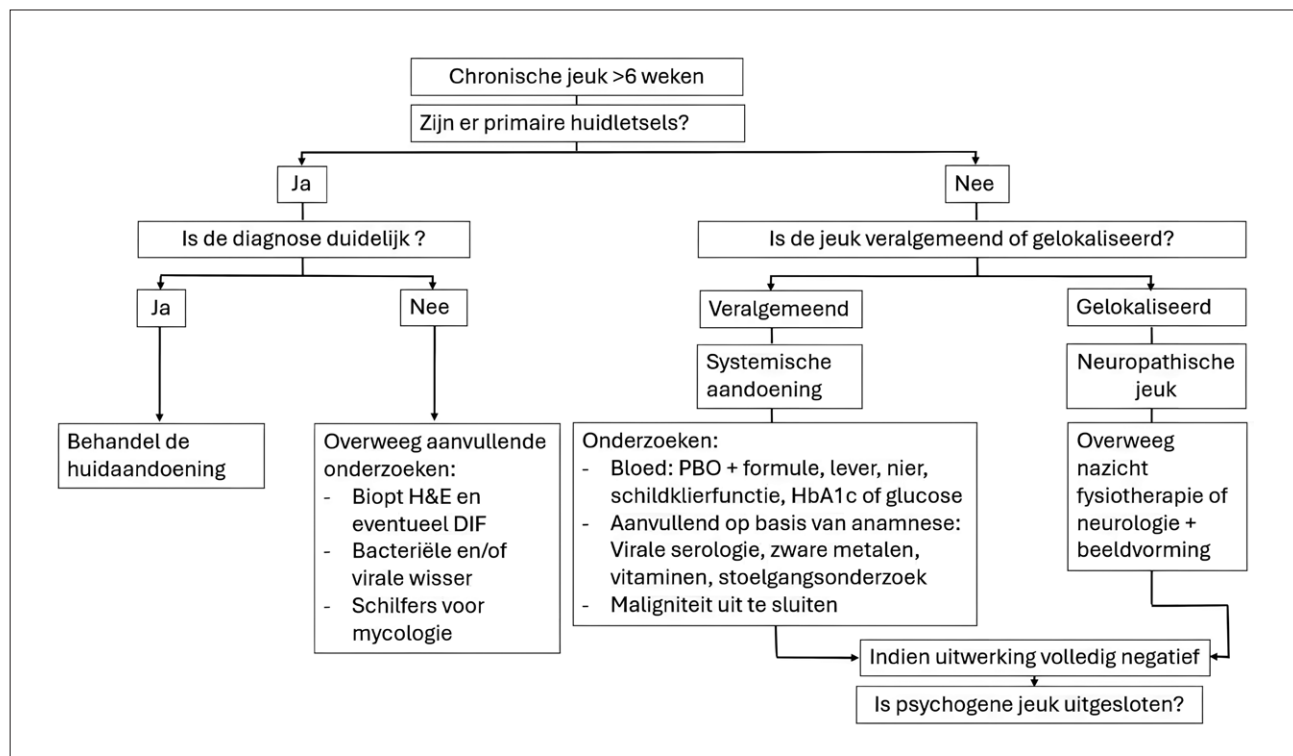
Jeuk of pruritus wordt gedefinieerd als het onaangename gevoel dat een drang tot krabben uitlokt. [1]
Jeuk is een frequent voorkomend probleem. Naar schatting zou 20% van de wereldbevolking ooit wel eens jeuk ondervinden.

Acute jeuk, die per definitie minder dan 6 weken duurt, is doorgaans goed aan te pakken. Omdat het vaak plots begint is het meestal gemakkelijker een duidelijke tijdsrelatie vinden tussen het ontstaan van de jeuk en een uitlokkende factor. Chronische jeuk duurt langer dan 6 weken. De aanpak ervan is meestal complexer, onder andere omwille van de heterogeniteit van de onderliggende aandoeningen. [2]

In de differentieel diagnose van chronische jeuk moet gedacht worden aan een breed spectrum van huidziekten maar ook renale, hepatobiliaire, oncologische, neuropathische en psychogene aandoeningen zijn potentiële onderliggende oorzaken.

Hoewel iedereen chronische jeuk kan krijgen lijkt het toch vaker voor te komen bij ouderen. Een potentiële verklaring hiervoor is dat deze populatie frequenter te lijden heeft aan xerosis, neuropathieën en systeemziekten. Verder worden bij ouderen ook fysiologische veranderingen van de huid en immunosenescentie gezien wat kan bijdragen tot het ontwikkelen van jeuk.

Jeuk heeft een belangrijke impact op de levenskwaliteit van de patiënt. Patiënten met jeuk hebben vaker slaapproblemen, een negatieve psychosociale impact en stemmingsstoornissen wat resulteert in een algemene verminderde levenskwaliteit. [1]



Figuur 1. Uitwerking chronische jeuk (gebaseerd op Roh et al. en Lipman et al.).

Chronische jeuk staat trouwens in de top 50 van de meest belastende multidisciplinaire symptomen volgens de Global Burden of Disease Study. [2]

De aanpak van jeuk in de dagelijkse praktijk is vaak een uitdaging voor de dermatoloog maar door middel van een systematische benadering van een patiënt met jeuk kom je al een heel eind in de differentiële diagnose en behandeling. [2]

Dit manuscript biedt een aantal handvatten voor de aanpak van jeuk. De verschillende aandoeningen worden niet in detail besproken maar komen in andere bronnen aan bod.

UITWERKING VAN JEUK IN DE PRAKTIJK

Essentieel in de uitwerking van jeukproblematiek zijn een grondige anamnese en klinisch onderzoek. Aan de hand van de verkregen informatie kan een flowchart voor de aanpak van jeuk doorlopen worden (figuur 1). [1-3]

Een lijst met items die specifiek in de anamnese dienen bevraagd te worden is terug te vinden in tabel I.

Om een idee te krijgen van de ernst van de jeuk en op termijn ook het effect van een behandeling te kunnen beoordelen is het aangewezen om de patiënt de jeuk te laten scoren. Verschillende tools zijn hiervoor beschikbaar. De meest eenvoudige zijn bijvoorbeeld de 'peak pruritus numeric rating scale' (ergste jeuk in de voorbije 24 uur, schaal van 0 tot 10) en een 'visual analogue scale' (de patiënt zet een streepje op een balk van 10 cm). [4]

Bij het klinisch onderzoek moet gelet worden op tekenen van cutane inflammatie en de aanwezigheid van letsels secundair aan krabben, wrijven of prutsen. De volledige huid moet bekeken worden met specifieke focus op de zones waar de patiënt jeuk ervaart. Verder moeten ook tekenen van niet-dermatologische aandoeningen opgemerkt worden, zoals bijvoorbeeld icterus, ascites, palmar erytheem, spider hemangiomen, ascites, gynaecomastie, lymfadenopathie of cachexie.

Sommige elementen in het klinisch onderzoek kunnen in de richting van een specifieke diagnose wijzen zijn:

- Palmaire hyperlineariteit wijst op een atopische predispositie.
- Jeuk thv handen en voeten is suggestief voor cholestatische jeuk.
- 'Ice pack sign' wijst in de richting van brachioradiale pruritus. De jeuk vermindert door het aanbrengen van een ice pack op de dorsale zijde van de armen.
- Dermografisme kan getest worden door een wrijvende beweging te maken op de huid,

Een eerste stap in de uitwerking van de oorzaak van chronische is bepalen of de jeuk veroorzaakt wordt door een huidaandoening.

Als er inflammatoire huidletsels aanwezig zijn moet gedacht worden in de richting van een huidziekte. Als er geen inflam-

Tabel 1: Anamnese in kader van uitwerking jeuk (gebaseerd op Roh et al.).

Kenmerken jeuk
- Lokalisatie (specifieke plek(ken) of veralgemeend)
- Wanneer gestart, duur
- Timing: intermitterend, continu, toename 's nachts
- Uitlokkende factoren: omgevingsfactoren, contact met water, warmte, koude, inspanning, zweten
Algemene medische toestand
- B symptomen (koorts, nachtzweeten, gewichtsverlies)
- Zwangerschap
- Pijn, paresthesiën, hitte intolerantie
Algemene medische voorgeschiedenis
- Atopie
- Allergie
- Nek of rugklachten
- Thuismedicatie (en eventuele veranderingen)
- Systeemziekten
Sociale situatie
- Andere nauwe contacten met jeuk
- Reizen
- Beroepsmatige blootstelling
- Risico op infecties
- Druggebruik

matie te zien is wordt eerder gedacht aan een systeemziekte, neuropathische aandoening of psychogeen probleem. Zelden, bijvoorbeeld bij nonbulleus pemphigoid, zijn er (nog) geen huidletsels aanwezig. Krabletsels kunnen zowel bij dermatologische als niet dermatologische oorzaken van jeuk aanwezig zijn. [1]

Wanneer geen enkele onderliggende oorzaak kan weerhouden worden, wordt gesproken van chronisch pruritus of unknown origin.

KENMERKEN VAN JEUK BIJ ENKELE HUIDAANDOENINGEN.

Een uitgebreide maar niet volledige lijst met jeukende huidaandoeningen is te vinden in de publicatie van Lipman et al. [2] Hieronder wordt dieper ingegaan op enkele specifieke huidproblemen.

Xerosis is een frequent voorkomend probleem dat beperkt of uitgebreid, gelokaliseerd of gegeneraliseerd kan zijn. Doorgaans voelt de huid ruw aan, is er schilfering of zijn er fissuren aanwezig. De aanpak bestaat uit het implementeren van aangepaste huidzorg (vb gebruik van douche olie en dagelijks aanbrengen van een hydraterende crème).

Bij de meeste inflammatoire huidaandoeningen wordt jeuk veroorzaakt via inflammatoire pathways waarbij histamine geen rol speelt. Antihistaminica hebben bij deze huidaandoeningen dan ook maar een beperkt effect op de jeuk.

Uitzondering hierop is urticaria waarbij histamine wél de hoofdrol speelt en antihistaminica de hoeksteen van de behandeling zijn.

Atopisch eczeem is dé inflammatoire huidaandoening bij uitstek waarbij naast de aanwezigheid van eczeemletsels jeuk op de voorgrond staat. Deze patiënten ervaren alloknesis, een fenomeen waarbij onschuldige stimuli zoals water, zweet of textiel ernstige jeukaanvallen kunnen uitlokken. Contacteczeem (allergisch of irritatief) of dyshidrositisch eczeem gaan eveneens gepaard met hevige jeuk. Ook psoriasis en lichen planus zijn inflammatoire huidaandoening die heel sterk kunnen jeuken. [2]

Urticaria wordt gekenmerkt door het ontstaan van erythematuze kwaddels die vluchtig zijn, dat wil zeggen: de kwaddels blijven minder dan 24 uur op dezelfde plaats staan. Urticaria wordt veroorzaakt door mastcellen die openbarsten en hun mediators vrijstellen. Behandelingen zijn antihistaminica tot 2x2 co per dag en eventueel omalizumab.

Parasitaire huidaandoeningen gaan ook vaak gepaard met jeuk. Bij scabiës zijn er meestal al een aantal aanwijzingen in de anamnese, namelijk de jeuk is meestal 's nachts erger, is aanwezig over het volledige lichaam met uitzondering van gelaat en hoofdhuid, en er zijn vaak ook contactpersonen met jeuk. Na een scabiësbehandeling kan de jeuk nog een tijdje aanslepen maar doorgaans ervaart de patiënt toch geleidelijk aan minder jeuk. Als de jeuk na de behandeling even intens blijft kan dit wijzen op therapiefalen of moet de diagnose herzien worden. Andere parasitaire, jeukende huidaandoeningen worden elders besproken.

UITWERKING JEUK ZONDER HUIDLETSELS

Wanneer de patiënt jeuk heeft zonder primaire huidletsels is het volgende discriminerende item of de jeuk gelokaliseerd of gegeneraliseerd is. Chronische jeuk die beperkt blijft tot een bepaalde regio is suggestief voor een neuropathische oorzaak. Een gegeneraliseerde jeuk is eerder suggestief voor een onderliggende systemische aandoening. [2]

SYSTEMISCHE AANDOENINGEN

Patiënten met jeuk waarvoor geen dermatologische oorzaak kan weerhouden worden moeten een aantal onderzoeken aangeboden krijgen om te screenen naar een onderliggende

systemische aandoening. [1] Bij deze aandoeningen worden typisch geen primaire huidafwijking vastgesteld maar letsels secundair aan het krabben. [2]

Systemische oorzaken van jeuk zijn onder meer renale, hepatobiliaire, endocrinologische, reumatologische, hematologische en oncologische aandoeningen.

Verder moet er ook aan gedacht worden dat medicijnen ook jeuk kunnen uitlokken. [3] Vaak voorkomende boosdoeners zijn onder andere checkpoint inhibitoren, opiaten (medisch of in kader van druggebruik), antimalariamiddelen. [1]

Andere systemische oorzaken van jeuk zijn anemie door ijzerdeficiëntie, vitaminedeficiënties, zware metalen (cadmium en lood), HIV en andere virale infecties. [1]

Er wordt aanbevolen een bloedonderzoek uit te voeren met compleet bloedbeeld en formule, lever-, nier- en schildklierfunctie en hemoglobine A1c of nuchter glucose. Aanvullend en op basis van anamnese zijn ook virale serologie (HIV, hepatitis), ijzer, zware metalen, vitamine D of B12 zinvol. Een parasitair onderzoek van een stoelgangsstal wordt ook aanbevolen. [1]

Een uitwerking voor een occulte maligniteit moet ook overwogen worden en is vooral aanbevolen voor patiënten met jeuk sinds 3 tot 12 maanden of patiënten die niet up-to-date zijn met de leeftijdsspecifieke screeningsonderzoeken. Vooral hematologische en hepatobiliaire kankers zijn het vaakst gelinkt aan jeuk. Als aanvullende onderzoeken worden Rx thorax, echografie en eiwitelektroforese gesuggereerd. [1]

NEUROPATHISCHE AANDOENINGEN

Er wordt geschat dat neuropathische aandoeningen verantwoordelijk voor 8% van alle oorzaken van chronische jeuk. [1] Onder neuropathische jeuk wordt jeuk verstaan die uitgelokt wordt door schade of disfunctie in het centraal of perifeer zenuwstelsel. [2]

Neuropathische jeuk kan gelokaliseerde zijn, zoals brachioradiaale pruritus, notalgia paresthetica, scalp dysesthesie, anogenitale pruritus of kan veralgemeend zijn. [1]

PSYCHOGENE AANDOENINGEN

Jeuk wordt vaak gerapporteerd bij patiënten met angst en

SAMENVATTING

Jeuk is een frequente klacht waarmee patiënten die zich op het dermatologisch spreekuur aanbieden. Voor de dermatoloog is het vaak een uitdaging om de oorzaak te achterhalen en een behandelplan op te stellen. Het probleem wordt het beste benaderd door een systematische aanpak toe te passen op basis van de informatie die verkregen werd uit een specifieke anamnese en een grondig klinisch onderzoek. In de uitwerking van jeuk wordt in een eerste stap

uitgemaakt of de jeuk al dan niet veroorzaakt wordt door een huidaandoening. Wanneer er geen evidente huidaandoening aanwezig is moet uitgemaakt worden of een systemische, neuropathische of psychogene aandoening aan de basis ligt van de jeuk. De behandeling van jeuk moet vervolgens aangepast worden naargelang de onderliggende oorzaak.

TREFWOORDEN

Jeuk – pruritus – krabben

depressie. De ernst van de jeuk correleert met het niveau van de depressieve symptomen. Omgekeerd moet ook in acht genomen worden dat chronische jeuk een ernstige impact heeft op slaap en levenskwaliteit wat op zijn beurt weer kan leiden tot psychiatrische klachten. [1]

BEHANDELING VAN JEUK

Een behandelplan voor jeuk moet aangepast zijn aan de individuele patiënt, rekening houdend met leeftijd, onderliggende aandoeningen, zwangerschap en thuismedicatie. In de publicatie van Weisshaar et al. wordt een stapsgewijze aanpak voorgesteld. Stap 1 bestaat uit het toepassen van algemene maatregelen, in stap 2 wordt een behandeling voorgesteld op basis van de onderliggende oorzaak. In stap 3 worden een aantal maatregelen voorgesteld voor refractaire gevallen of wanneer de oorzaak niet gekend is. [3]

LITERATUUR

1. Roh Y, Choi J, Sutaria N et al. Itch: Epidemiology, clinical presentation, and diagnostic workup. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):1-14.
2. Lipman Z, Ingrasci G, Yosipovitch G. Approach to the patient with chronic pruritus. *Med Clin N Am.* 2021;105:699-721.
3. Weisshaar E, Szepietowski J, Dalgard F et al. European S2k guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2019;99:469-506.
4. Erickson S, Kim B. Research techniques made simple: itch measurement in clinical trials. *J Invest Dermatol.* 2019;139(2):264-269.

CORRESPONDENTIEADRES

Hilde Lapeere

E-mail: hilde.lapeere@uzgent.be



Nonbulleus pemfigoïd: toevoeging aan DD van pruritus en prurigo

J.M. Meijer

Het identificeren van een oorzaak van chronische jeuk is niet zelden een uitdaging voor de dermatoloog, zeker bij oudere patiënten. Jeuk is een veelvoorkomend symptoom geassocieerd met verschillende dermatosen, of een uiting van diverse systemische, neurologische of psychiatrische aandoeningen met mogelijk normaal uitzijnde huid of alleen secundaire huidafwijkingen zoals excoriaties of prurigo papels. Het onder dermatologen welbekende acroniem HUIDPASTA is een belangrijk hulpmiddel om structuur aan te brengen in de analyse van chronische jeuk, waarbij een extra P in HUIDPASTA opgenomen zou kunnen worden voor pemfigoïd.

EEN EXTRA P IN HUIDPASTA

Bij patiënten met chronische jeuk kan HUIDPASTA voor dermatologen een hulpmiddel zijn in de systematische analyse naar de onderliggende oorzaak van jeuk. [1] De differentiële diagnose kan gerichter worden door onderscheid te maken tussen primaire huidafwijkingen bij dermatologische oorzaken en secundaire huidafwijkingen door chronisch krabben bij niet-dermatologische oorzaken, zoals internistische, psychiatrische of neurologische aandoeningen. Er kan echter sprake zijn van een mengbeeld van deze factoren en bij een deel van de patiënten met chronische jeuk zonder huidafwijkingen wordt echter geen oorzaak gevonden, genaamd chronische jeuk van onbekende origine (Chronic Pruritus of Unknown Origin, voorheen pruritus sine materia).

De P in HUIDPASTA staat voor *psychogene jeuk*, door psychiatrische of neurologische aandoeningen. De P van pemfigoïd zou een nuttige toevoeging aan HUIDPASTA zijn, vanwege recente inzichten dat de sterk jeukende auto-immuunziekte pemfigoïd zonder blaren voor kan komen, mét of ook zonder primaire huidafwijkingen. [2] De meest voorkomende en meest bekende vorm van pemfigoïd is bulleus pemfigoïd, met een herkenbare typische klinische presentatie bij voornamelijk oudere patiënten met sterke jeuk, urticariële plaques en pralgespannen blaren. Patiënten met bulleus pemfigoïd kunnen gedurende weken tot maanden een prodromale fase doormaken van jeuk met mogelijk inflammatoire huidafwijkingen, voorafgaand aan ontwikkeling van blaren. In recente



Figuur 1. Eczemateuze plaques en lichenificatie met secundaire huidafwijkingen van excoriaties op de bovenrug door chronisch krabben bij een patiënt met non-bulleus pemfigoïd.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 2. Secundaire huidafwijkingen van excoriaties op de bovenrug bij pruritus zonder primaire huidafwijkingen bij een patiënt met nonbulleus pemfigoïd.

jaren is er steeds meer aandacht voor 'atypische' presentaties binnen het klinische spectrum van pemfigoïd en duidelijk dat een deel van de patiënten (geschat 20-25%) zich niet presenteert met blaren op de huid. [3] Zo zijn er atypische varianten van pemfigoïd beschreven zonder blaarvorming onder diverse namen zoals papulair pemfigoïd, pemfigoïd nodularis, erythroderm pemfigoïd of 'pruritic nonbullous pemphigoid'. Hieronder worden deze recente ontwikkelingen en eigen ervaringen op het gebied van nonbulleus pemfigoïd besproken.

KLINISCHE KENMERKEN VAN NONBULLEUS PEMFIGOÏD

In een systematische review naar de gerapporteerde klinische kenmerken in de literatuur over patiënten met nonbulleus pemfigoïd werden 139 casus geïdentificeerd. [3] Met een gemiddelde leeftijd van 74,9 jaar betrof dit een populatie van voornamelijk oudere patiënten. Jeuk was bij 100% van de patiënten aanwezig, de meest voorkomende klinische kenmerken waren erythemateuze en urticariële plaques (52,3%), papels of nodi (20,5%) en eczemateuze afwijkingen (12,1%; figuur 1). Een belangrijk gegeven was de gemiddelde duur van het begin van symptomen tot diagnose van 22,6 maanden, wat de uitdaging in herkenning van nonbulleus pemfigoïd onderstreept. Bij slechts 9,8% ontwikkelde zich blaren tijdens het ziektebeloop, gemiddeld 10 maanden na de diagnose. Opvallend genoeg werd ook gezien dat bij een kleine groep patiënten (4,5%) sprake was van pruritus zonder primaire huidafwijkingen.

In een retrospectieve studie beschreven we de kenmerken van 69 patiënten met nonbulleus pemfigoïd in het Universitair Medisch Centrum Groningen, Expertisecentrum voor Blaarziekten. [4] Vrijwel alle patiënten hadden jeuk en excoriaties, bij 58% was sprake van gegeneraliseerde jeuk. De gemid-

delde leeftijd van 76 jaar komt overeen met bulleus pemfigoïd, ook bij deze patiënten was de duur van begin van symptomen tot diagnose erg lang (gemiddeld 28,9 maanden). De meest voorkomende klinische kenmerken waren papels/nodi (37%) en opvallend genoeg jeuk zonder primaire huidafwijkingen (22%; figuur 2). Een huidbiopt voor histopathologie was weinig bijdragend voor de diagnose, met voornamelijk eosinofiele dermatitis met of zonder spongiose. De diagnose werd bevestigd via een lesionaal biopt voor directe immunofluorescentie (positief bij 60%) en immuunserologische testen door middel van indirecte immunofluorescentie (positief bij 69%). Tijdens follow-up ontwikkelde zich blaren bij 17% van de patiënten, voornamelijk bij patiënten met positieve antistoffen tegen het BP180 eiwit in de basaalembraanzone. Het aanzienlijke aandeel van 22% pruritus zonder primaire huidafwijkingen binnen dit cohort zou verklaard kunnen worden door de standaard diagnostiek met immunofluorescentie en immuunserologie bij patiënten met pruritus en prurigo in het UMCG.

STECKPROEF IN VERPLEEGHUIS: PEMFIGOÏD ALS OORZAAK VAN CHRONISCHE JEUK

Vanwege de sterke associatie van pemfigoïd met jeuk en veroudering is het een relevante vraag hoe vaak pemfigoïd een oorzaak van jeuk bij ouderen zou kunnen zijn. Om hier meer inzicht in te verkrijgen, is een cross-sectionele studie opgezet om een steekproef te nemen hoe vaak jeuk en pemfigoïd voorkomen bij bewoners van verpleeghuizen, een potentiële hoog-risico populatie. In de SSENIOOR studie onderzochten wij 125 deelnemers (gemiddeld 84 jaar) in verpleeghuizen in Noord-Nederland voor jeuk en pemfigoïd specifieke antistoffen in bloed, met tevens optioneel een biopt voor directe immunofluorescentie. [5] Bij 47% (59/125 deelnemers) was jeuk aanwezig, of tekenen van jeuk of krabben op de huid. Bij het merendeel was sprake van chronische jeuk (>6 weken, 81%).

Binnen deze groep met jeuk was een diagnose pemfigoïd gesteld bij 12% (7/59 deelnemers) en bij deelnemers met ernstige jeuk bij 50% (4/8 deelnemers). Er waren 3 deelnemers met bulleus pemfigoïd, herkend en vastgesteld door de specialist ouderengeneeskunde. Bij 4 deelnemers was echter sprake van nonbulleus pemfigoïd, met een eerdere diagnose van chronische jeuk of eczeem. Deze studie geeft een ander klinisch beeld dan wat dermatologen kennen van bulleus pemfigoïd en is mogelijk het topje van de ijsberg, in plaats van een typische blaarziekte een spectrum van een jeukende auto-immuunziekte van de huid met mogelijk blaren.

SAMENVATTING

Nonbulleus pemfigoïd kan een onderliggende oorzaak zijn van chronische jeuk, voornamelijk bij oudere patiënten. Vanwege de diverse klinische presentaties van nonbulleus pemfigoïd, met of zonder primaire huidafwijkingen, is de herkenning uitdagend en aanvullende diagnostiek voor deze auto-immuunziekte aangewezen. Slechts een kleine minderheid ontwikkelt blaren op de huid (bulleus pemfigoïd), mogelijk pas jaren na de diagnose.

TREFWOORDEN

Jeuk – pruritus – prurigo - nonbulleus pemfigoïd - bulleus pemfigoïd - veroudering

KEYWORDS

Itch – pruritus – prurigo - nonbullous pemphigoid - bullous pemphigoid - ageing

CONCLUSIE

Nonbulleus pemfigoïd kan een onderliggende oorzaak zijn van chronische jeuk, met name bij oudere patiënten. Vanwege de diverse klinische presentaties van nonbulleus pemfigoïd, met of zonder primaire huidafwijkingen, is de herkenning uitdagend en aanvullende diagnostiek voor deze auto-immuunziekte aangewezen. Een extra P zou daarom in het acroniem HUIDPASTA opgenomen kunnen worden voor pemfigoïd. Slechts een kleine minderheid ontwikkelt blaren op de huid (bulleus pemfigoïd), mogelijk pas jaren na de diagnose.

LITERATUUR

1. Kemperman PMJH. Help mij van mijn jeuk af! *Ned Tijdschr Dermat Venereol.* 2021;31(8).
2. Bakker C V., Terra JB, Pas HH, Jonkman MF. Bullous pemphigoid as pruritus in the elderly. *JAMA Dermatol.* 2013;149(8):950.
3. Lamberts A, Meijer JM, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* Mosby Inc.; 2018(78): 989-995.e2.
4. Lamberts A, Meijer JM, Pas HH, Diercks GFH, Horváth B, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: Insights in clinical and diagnostic findings, treatment responses, and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):355–63.
5. Meijer JM & Lamberts A, Luijendijk HJ, Diercks GFH, Pas HH, Zuidema SU, et al. Prevalence of pemphigoid as a potentially unrecognized cause of pruritus in nursing home residents. *JAMA Dermatology.* 2019;155:1423–4.

CORRESPONDENTIEADRES

Joost Meijer

E-mail: j.m.meijer@umcg.nl



Internistische oorzaken van jeuk

R. Speeckaert

Jeuk kan veroorzaakt worden door een breed scala aan verschillende factoren. Als er geen primaire huid-aandoening aan de grondslag ligt, moet men verder op zoek naar onderliggende internistische problemen. Hormonale stoornissen, nier- en leveraandoeningen, hematologische ziekten en maligniteiten kunnen allemaal chronische pruritus uitlokken. Elke groep heeft een eigen pathofysiologie die leidt tot veelvuldig krabben, wat een specifieke aanpak vereist (figuur 1). [1]

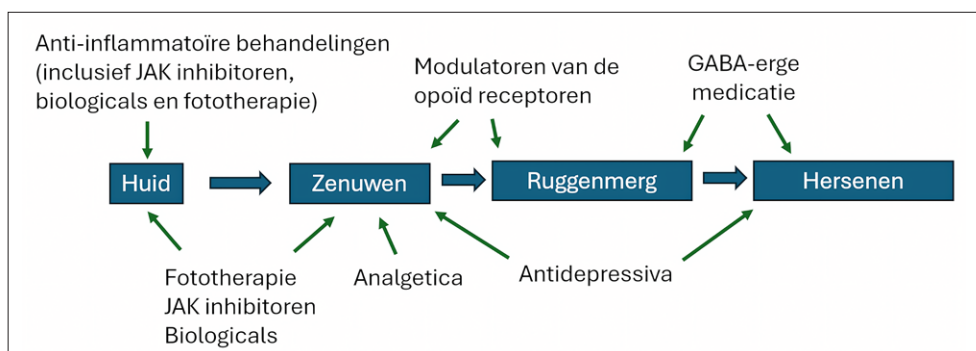
NIERFALEN

Indien jeuk wordt beschreven bij patiënten met een gedaalde nierfunctie wordt vaak de term uremische pruritus gebruikt. [2] Ureumwaarden zelf worden evenwel niet beschouwd als de belangrijkste factor in de vervelende klachten. Vermoedelijk betreft het bij de meeste patiënten een samenspel van factoren waarbij een verstoring van het afweersysteem, verhoogde histamine waarden, een sterke vrijstelling van endogene opioïden, een neuropatische aantasting, hyperparathyreoïdie en vooral xerosis van de huid een rol spelen. De criteria van uremische jeuk zijn dat de symptomen kort na de aanvang van dialyse ontstaan of op een later tijdstip zonder dat een andere actieve aandoening de jeuk kan verklaren. Het moeten meer dan 2 episodes van jeuk zijn die langer dan 2 weken aanhouden. De jeuk moet meerdere keren per dag optreden en tenminste een aantal minuten aanhouden. Regelmatige jeuk over een periode van 6 maanden volstaat evenwel ook voor de diagnose.

Er is enige controverse of hemodialyse meer jeukklachten geeft dan peritoneaal dialyse waarbij een aantal studies elkaar tegenspreken. Het is dus nog onduidelijk welke methode van dialyse de voorkeur heeft bij dit type patiënten. [3] Ongeveer 40% van de hemodialyse patiënten meldden matige tot ernstige jeuk. [4] Het betreft meestal de rug, ledematen, borst en het hoofd hoewel tot 50% van de patiënten veralgemeende jeuk rapporteert. De jeuk is meestal hardnekkig aanwezig met her-

haalde opstoten en is bilateraal met meer klachten 's avonds. Warmte en droogte hebben een negatieve invloed. [5] Een droge huid is het vaakst voorkomende teken op de huid hoewel dit niet steeds gecorreleerd is met de ernst van de jeuk. Toch is jeuk niet steeds gelinkt met verhoogde ureumwaarden of ernstig nierfalen. Eén op 5 van de nierpatiënten die nog geen dialyse krijgt, blijkt ook jeuk te hebben. Bovendien hoeft de ernst van het nierfalen niet direct gelinkt te zijn aan het vaker voorkomen van jeukklachten en wordt er al een hoog percentage van jeuk aangegeven bij een nierklaring minder dan 90 ml/min. Er werd wel een significante associatie gevonden tussen symptomen en perifere eosinofilie en anemie. [3]

Bij de behandeling van uremische jeuk is de xerose waarschijnlijk niet de grootste boosdoener, maar kan de jeukdrempel wel verlagen. Het gebruik van hydraterende crèmes is dan ook aangewezen. Dialyse kan de jeuk verbeteren, hoewel de jeuk ook in de eerste 6 maanden van dialyse kan starten. Gezien jeuk de enige klacht kan zijn bij nierfalen is het aangeraden serum ureumwaarden en elektrolyten steeds mee te nemen bij een patiënt met chronische jeuk zonder duidelijke oorzaak. Het normaliseren van de calcium-fosfaat balans, PTH waarden en de anemie wordt aanbevolen. [1] Er is geen topische of systemische behandeling die steeds effectief is. Niertransplantatie is de enige definitieve oplossing. Antihistaminica kunnen helpen hoewel sedatieve antihistaminica een verhoogd risico geven op dementie en



Figuur 1. Jeuksignaling van de huid naar de hersenen en de verschillende manieren om de jeukcascade te stoppen.

Dermatoloog en hoogleraar dermatologie, Dienst Huidziekten, UZ Gent

daarom best vermeden worden. Cetirizine bijvoorbeeld is geen effectief antihistaminicum tegen uremische jeuk. Oraal gabapentine is een goede optie en wordt meestal in een lage dosis van 100-300 mg gegeven na de dialyse. Naltrexone toont wisselende resultaten. Thalidomide werkt maar heeft een ongunstig bijwerkingsprofiel. Er is ook enige evidentie voor mirtazapine en sertraline. Fototherapie kan ook een efficiënte oplossing bieden. [1] De verstoring van de expressie van m- en k- opioïde receptoren wordt aangepakt door difelikefalin, een selectieve κ -opioïd receptor agonist en de enige geregistreerde behandeling voor jeuk bij nierfalen. Dit middel is vergoed in Nederland, maar niet in België. [6]

LEVERZIEKTEN

Leveraandoeningen die galstase geven (b.v. primaire biliaire cirrose, primaire scleroserende cholangitis, intrahepatische cholestase van de zwangerschap) zijn in 70% van de gevallen gelinkt aan jeuk. De voetzolen, onderbenen en handpalmen zijn het vaakst aangedaan, hoewel de pruritus over het hele lichaam kan voorkomen. De klachten kunnen optreden vooraleer de huid geelachtig verkleurt. Als de patiënt tevens vermoeidheidsklachten meldt bij aanvang is dit een merker voor een agressiever verloop. In de pathogenese weerhouden we verhoogde serum/plasma waarden van verschillende factoren zoals galzouten, endogene opioïden, histamine en bilirubine. Galzouten kunnen jeukneuronen direct activeren. Er is evenwel geen directe correlatie tussen de serumwaarden van de galzouten en de intensiteit van de jeukklachten. Bilirubine kan ook direct de perifere zenuwvezels activeren. Aangezien de lever opioïden opstapelt en vrijstelt kan leverschade een verhoogde μ -opioïd activiteit geven. [1]

Leveraandoeningen die niet direct gelinkt zijn aan cholestase blijken evenwel ook gelinkt met meer jeukklachten. Leversteatose geeft 1,6x meer kans op jeuk, alcohol gerelateerde leverproblemen 1,69 en hepatitis B 2,01. Vooral leversteatose is een belangrijke diagnose gezien deze bij 20-40% van de bevolking voorkomt en je dit dus veel frequenter ziet dan de zeldzamere cholestatistische aandoeningen. [7] Rifampicine (300-1200 mg per dag) is de eerstelijnsbehandeling. Ursodeoxycholzuur wordt frequent gebruikt om galstase te behandelen hoewel de evidentie op de jeukklachten beperkt is. Naltrexone 50 mg of sertraline 75-100 mg zijn derde lijn optie. [8] Gabapentine helpt niet en kan zelfs de jeuk uitlokken. [1]

ENDOCRIENE/METABOLE ZIEKTEN

De prevalentie van jeuk bij diabetes bedraagt 12,7-49%. De jeuk is meestal gelokaliseerd maar kan zich over het hele lichaam verspreiden. De typische aangetaste zones zijn de hoofd, de romp, de enkels, voeten en genitale regio. De jeuk kan voorkomen bij diabetesche neuropathie, diabetes geïnduceerd nierfalen en autonome zenuwvezel dysfunctie. Verder kan hyperthyroïdie zeldzaam erg zeldzaam jeuk geven (+/- 2%) en hypothyroïdie is niet gelinkt aan jeuk. [1,5,9]

HEMATOLOGISCHE AANDOENINGEN

Jeuk is één van de vaakst voorkomende klachten bij myeloproliferatieve aandoeningen zoals polycythemia vera, essen-

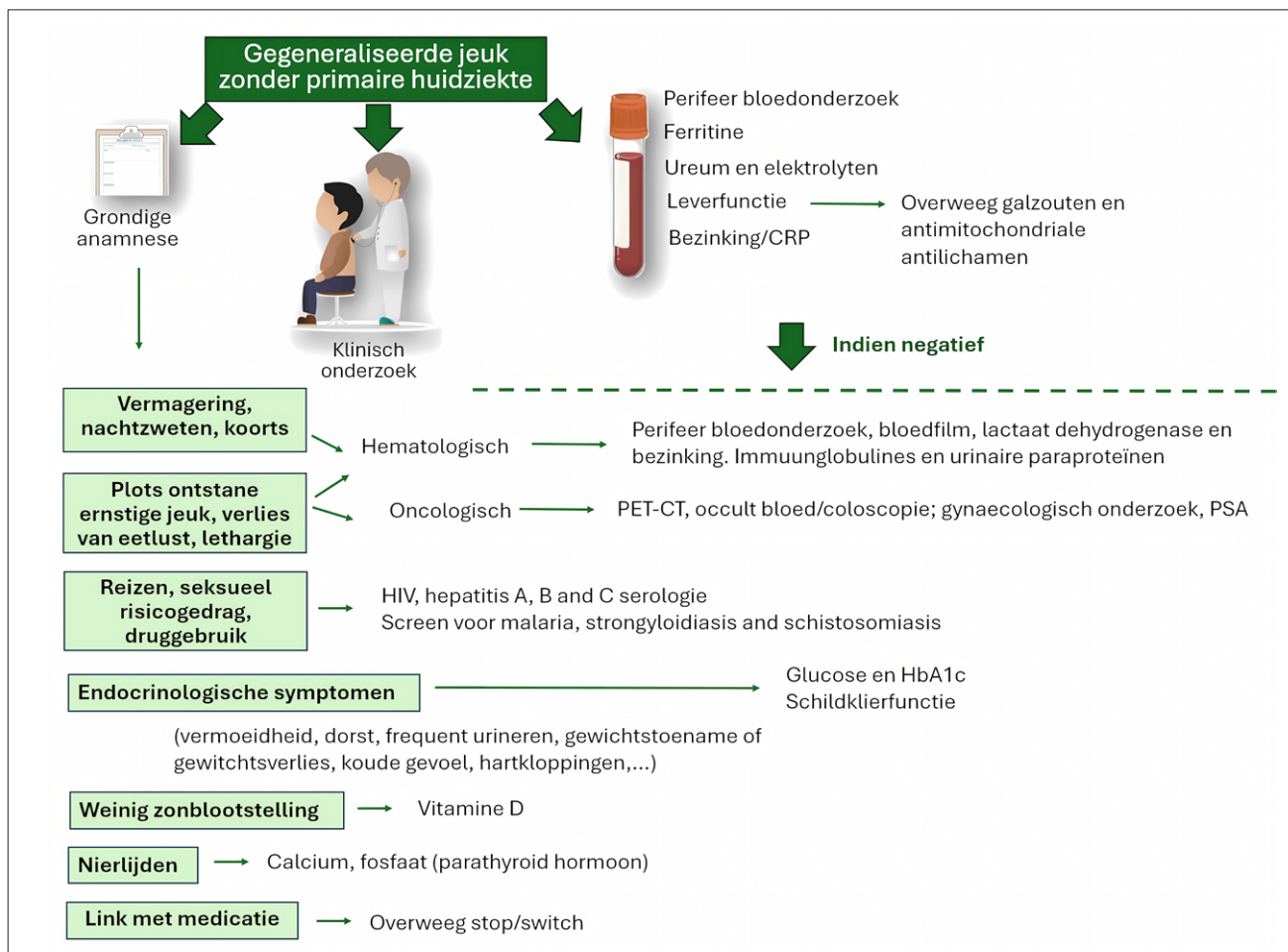
tiële tromocytose en primaire myelofibrose. Polycythemia vera vertoont vaak karakteristieke klachten bij blootstelling aan water binnen enkele minuten. De prevalentie bedraagt tot 70%. Heet water lokt meer intense jeuk uit dan koud water en het ontstaan van de jeuk gaat de diagnose van polycythemia vera vaak vooraf. De pathogenese is niet volledig duidelijk maar genetische mutaties in mastcellen en basofielen spelen vermoedelijk een rol. Vooral de Janus kinase (JAK) 2 gain-of-function mutatie (JAK2V617F) is hoogstwaarschijnlijk direct gelinkt.

Pruritus kan ook bij Hodgkin lymfoom voorkomen, terwijl er controverse is of dit ook het geval is bij non-Hodgkin lymfoom.[10] Myeloom presenteert zich slechts erg zelden met jeuk. Bovendien mag men niet vergeten dat hematologische oorzaken maar 2% van de chronische jeukklachten zonder primaire huidziekte kan verklaren. Desondanks moet men gezien de ernst van de diagnose aandacht besteden aan nachtelijke jeuk met gewichtsverlies, koorts en nachtzweeten. Vergrote lymfeklieren moeten verwijderd worden voor histologisch onderzoek. Mycosis fungoides gaat bij 88% van de patiënten ook gepaard met jeuk.

Initieel onderzoek bij vermoeden van hematologische aantasting omvat een volledig witte en rode bloedcelonderzoek, bezinking en lactaat dehydrogenase. Immunglobulines en urinaire paraproteïnes kunnen aangevraagd worden maar myeloom gaat zelden gepaard met jeuk. Bij verhoging van het hemoglobine moet aan polycythemia vera gedacht worden, vooral bij microcytose (secundaire ijzerdeficiëntie), verhoogde witte bloedcellen en bloedplaatjes met een lage bezinking. Bij vermoeden van polycythemia vera kan de Janus kinase (JAK)2 V617F mutatie opgespoord worden die bij 97% van de gevallen aanwezig is. Indien niet aanwezig moet naar secundaire oorzaken gezocht worden (lever-/nierfunctie, Rx thorax, echografie,...). De beste behandeling is uiteraard de onderliggende aandoening behandelen hoewel dit niet steeds een optie is. Hoge dosissen orale corticoiden worden frequent gebruikt bij palliatieve patiënten met lymfoom. De jeuk bij polycythemia vera kan aanhouden ondanks normalisatie van de bloedwaarden. Aspirine kan effectief de jeuk bij patiënten met polycythemia vera behandelen. Natrium bicarbonaat baden kunnen helpen bij een deel van de patiënten met polycythemia vera. Carbamazepine, mirtazapine, fototherapie zijn allemaal beschreven in kleinere patiënten reeksen. Gegeneraliseerde jeuk bij lymfoom kan behandeld worden met gabapentine, carbamazepine, mirtazapine en fototherapie. [1,5]

MALIGNIE SOLIDE TUMOREN

Gegeneraliseerde jeuk is beschreven bij borst-, colon-, long-, testis- en maagkankers. Een volledig onderzoek om maligniteiten uit te sluiten bij alle patiënten met chronische pruritus is niet kosteneffectief. Een cohortstudie gedurende 5 jaar toonde dat chronische jeuk zonder geïdentificeerde oorzaak statistisch gecorreleerd is met een verhoogd risico op latere hematologische maligniteiten en cholangiocarcinoom maar niet voor andere kankers. Een andere cohort vond een verhoogd risico op maligniteit enkel in de eerste 3 maanden na het ont-



Figuur 2. Stappenplan voor de aanpak van gegeneraliseerde jeuk. Jeuk zonder primaire huidziekte. Een algemene anamnese, klinisch onderzoeken en basistesten zijn meestal voldoende. In tweede tijd kunnen specifieke testen aangevraagd worden.

staan van de jeuk. Als er plots ernstige jeuk ontstaat die blijft duren, zonder duidelijke trigger, symptomen of abnormale basisbevindingen, kan bijkomend CT onderzoek overwogen worden. De behandeling is uiteraard oncologische therapie. Antihistaminica zijn meestal niet effectief. Paroxetine 20 mg, mirtazapine 15-30 m kunnen helpen, net zoals granisetron en aprepitant. In een palliatieve setting kunnen ook andere opties zoals thalidomide overwogen worden. [1,11]

IJZERDEFICIËNTIE

Een navraag of de patiënt vegetarisch of veganistisch eet, mogelijke oorzaken van bloedverlies en gastro-intestinale klachten zijn zinvol om ijzerdeficiëntie op te sporen. Gegeneraliseerde jeuk bij ijzerdeficiëntie werd reeds meer dan 40 jaar geleden beschreven waarbij ijzersupplementen in sommige gevallen de jeuk volledig kan verhelpen. [12] De meest voorkomende oorzaak van gegeneraliseerde jeuk bij onderliggende systeemziekte blijkt anemie door ijzerdeficiëntie te zijn. Het is dus aangewezen om een perifeer bloedonderzoek en ijzerwaarden te testen bij alle patiënten met chronische jeuk zonder duidelijke oorzaak. Ferritine is een acuut fase eiwit en kan verhoogd of normaal zijn bij ijzerdeficiëntie. Het kan daarom nodig zijn om ijzer en de totale ijzerbindingscapaciteit eveneens te bepalen. IJzersupplementen zijn aanbevolen

indien de ferritine waarden onder de detectielimiet zijn of bij anemie of microcytose zonder andere verklaring. Bij onverklaarde ijzerdeficiëntie wordt best ook getest voor weefsel transglutaminase antilichamen. Men moet er wel rekening mee houden dat weefsel transglutaminase een vals negatief resultaat kan geven bij IgA deficiëntie. Ook bij te veel ijzer zoals bij hemochromatose kan jeuk optreden. Aderlatingen zijn hierbij succesvol.[1]

CONCLUSIE

Een stapsgewijze aanpak van chronische jeuk bij vermoeden van interne oorzaak is aangewezen (figuur 2). De behandeling dwingt ons vaak verder te kijken dan enkel een dermatologische aanpak en multidisciplinair overleg is essentieel.

SAMENVATTING

Bij de oorzaken van jeuk vormen internistische ziekten een belangrijke groep. Lever- en nierziekten zijn heel gekend om frequent met jeukklachten gepaard te gaan. Bij endocrinologische oorzaken is vooral diabetes een aandachtspunt. Moeilijker wordt het bij hematologische ziekten of maligniteiten waarbij het soms een zoektocht kan zijn om tot de correcte diagnose te komen. Dit artikel biedt een stappenplan voor de diagnose en aanpak van chronische jeuk door internistische oorzaak. Centraal blijft een goede anamnese en klinisch onderzoek. Een kosteneffectieve aanpak vereist enkel doelgericht onderzoeken uit te voeren

naargelang de bijkomende symptomen. De meeste diagnoses vereisen een specifieke behandeling die soms door de internist kan uitgevoerd worden maar waarbij heel vaak de expertise van een dermatoloog noodzakelijk blijkt. Een uitdagende zoektocht waarbij een gelukkige jeukvrije patiënt het einddoel is.

TREFWOORDEN

Jeuk – internistisch – chronisch – nier – lever - hematologisch

KEYWORDS

Itch – internal – chronic – kidney – liver - hematologic

LITERATUUR

1. Millington GWM, Collins A, Lovell CR, Leslie TA, Yong ASW, Morgan JD, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. *Br J Dermatol*. 2018;178:34–60. <https://doi.org/10.1111/bjd.16117>.
2. Stähle-Bäckdahl M. Uremic pruritus. *Semin Dermatol*. 1995;14:297–301. [https://doi.org/10.1016/s1085-5629\(05\)80051-3](https://doi.org/10.1016/s1085-5629(05)80051-3).
3. Solak B, Acikgoz SB, Sipahi S, Erdem T. Epidemiology and determinants of pruritus in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Int Urol Nephrol*. 2016;48:585–91. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1208-5>.
4. Zucker I, Yosipovitch G, David M, Gaftor U, Boner G. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:842–6. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(03\)02478-2](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(03)02478-2).
5. Hashimoto T, Okuno S. Practical guide for the diagnosis and treatment of localized and generalized cutaneous pruritus (chronic itch with no underlying pruritic dermatosis). *J Dermatol*. 2024. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.17565>.
6. Saeed A, Elshnoudy IA, Khlidj Y, Radwan R, Kamal M, Hamdi M, et al. The efficacy and safety of difelikefalin for pruritus in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren Fail*. 2024;46:2384590. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2384590>.
7. Andrade LF, Haq Z, Abdi P, Diaz MJ, Levy C, Yosipovitch G. Association of liver disease and chronic pruritus: A case-control study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2024. <https://doi.org/10.1111/liv.16126>.
8. Metzke D, Reimann S, Luger TA. Effective treatment of pruritus with naltrexone, an orally active opiate antagonist. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;885:430–2. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb08705.x>.
9. Artantaş S, Gül U, Kiliç A, Güler S. Skin findings in thyroid diseases. *Eur J Intern Med*. 2009;20:158–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.09.021>.
10. Erskine JG, Rowan RM, Alexander JO, Sekoni GA. Pruritus as a presentation of myelomatosis. *Br Med J*. 1977;1:687–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6062.687>.
11. Silva SR, Viana PC, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron*. 1994;67:270–3. <https://doi.org/10.1159/000187978>.
12. Vickers CF. Iron-deficiency pruritus. *JAMA*. 1977;238:129. <https://doi.org/10.1001/jama.238.2.129c>.

CORRESPONDENTIEADRES

Reinhart Speeckaert

E-mail: reinhart.speeckaert@uzgent.be



Beestig veel jeuk, jeuk veroorzaakt door parasitaire infecties

N.A. Horst

Jeuk is een sensatie die ontstaat in de huid of slijmvliezen en leidt tot een reflexmatige impuls om te krabben. Evolutionair gezien is jeuk nuttig omdat het waarschuwt voor irriterende zaken of parasieten die door krabben verwijderd kunnen worden. Parasitisme is een hechte relatie tussen soorten waarbij de parasiet, in of op een ander organisme (de gastheer) leeft, het daarbij schade berokkent en structureel aangepast is aan deze manier van leven. [1]

Er zijn enkele voorwaarden waar een organisme aan moet voldoen om het parasitair te noemen.

1. De levenscyclus wordt geheel of gedeeltelijk doorgebracht in (endoparasiet) of op (ectoparasiet) een gastheer.
2. Het is afhankelijk van de gastheer voor voeding, onderdak of voortplanting.
3. Er is daarom geen intentie om de gastheer te doden.
4. Er is nadeel voor de gastheer, gaande van mild ongemak zoals jeuk tot ernstige ziekte of sterfte. De schade kan direct zijn (weefselschade) of indirect door het verbruiken van voedselstoffen of veroorzaken van immuunreacties.

Veel parasieten hebben complexe levenscycli, met meerdere levensstadia en soms meerdere gastheren en vectoren. Wanneer een parasiet in een foute gastheersoort terechtkomt stopt de verdere levenscyclus.

Hoewel virussen, pathogene bacteriën en dermatomycosen aan de definitie van parasieten voldoen wordt van parasitaire infecties gesproken na besmetting met grotere organismen zoals protozoa, helminthen (parasitaire wormen), insecten en mijten.

Bloeddrinkende (hematofage) insecten zoals muggen, steekvliegen en zandvliegen voldoen niet aan de bovengenoemde voorwaarden; ze hebben slechts kortdurend contact, hebben meerdere gastheren en hebben geen mensen nodig voor hun voortplanting. Zij worden micropredatoren genoemd. Ze zijn wel klinisch relevant vanwege de last die ze bezorgen en als vectoren voor parasieten.

Er zijn zeer veel parasieten die huidklachten kunnen veroorzaken, hieronder volgt een overzicht van de meest relevante parasieten in Nederland en België.

ECTOPARASIETEN

Scabiës

De mijt *Sarcoptes scabiei* graaft gangetjes in het stratum corneum, leeft hiervan en legt hier eieren. De mijt overleeft gemiddeld drie dagen buiten het lichaam.

Besmetting is door direct contact met mijten via besmette stoffen of huidcontact. Twee tot zes weken na besmetting ontstaat er intense jeuk door een allergische reactie op de mijt. De kliniek kan zeer subtiel zijn tot zeer uitgesproken bij Scabies Norvegica. Meestal zijn er gangetjes zichtbaar op plaatsen met zachte huid zoals handen, polsen, oksels, genitaal en gluteaal.

Diagnose is op basis van klinisch beeld, met bevestiging door dermatoscopie of microscopie van een schraapsel van een gangetje waarbij een mijt en/of eieren zichtbaar kunnen zijn. Behandeling voor klassieke vorm gebeurt best met benzylbenzoeaat 25% crème gedurende 3 dagen, te herhalen na 7-10 dagen, eventueel in associatie met oraal ivermectine. [2-3] Behandelen van huisgenoten en fysieke contacten is zeer belangrijk evenals hygiënische maatregelen.

Scabies Norvegica dient, afhankelijk van de ernst, meermaals met een topisch scabicide en systemisch ivermectine behandeld te worden. [4]

Chiggers/oogstmijten (Trombiculidae)

Besmetting komt vooral voor in de late zomer en vroege herfst. De oranje zespotige nimfen (0,2-0,3 mm) van deze roofmijten voeden zich met knaagdieren, vogels en soms mensen. Ze leven in vochtige beschutte vegetatie, na contact hiermee door een prooi zoeken ze een warme beschutte plek (enkels, knieën, liezen) en injecteren huidverterend speeksel. Vervolgens zuigen ze de oplossing op, wat fors jeukende, rode papels veroorzaakt. Na enkele dagen laten ze weer los. Behandeling is met cortisonenzalf. Preventie is door applicatie van DEET en beschermende kledij.

Vlooien

De meeste klachten komen door de hematofage kattenvlo *Ctenocephalides felis felis*, een insect dat op honden en katten leeft maar ook mensen bijt. Dit veroorzaakt intens jeukende papels op de onderbenen bij volwassenen, en overal bij kleine kinderen. Behandeling is symptomatisch voor mensen en door de kat te behandelen via dierenarts

Luizen

Kleine hematofage insecten, jeuk wordt veroorzaakt door reactie op het speeksel. Er zijn drie soorten met hun eigen ziektebeeld:

Pediculosis capitis, hoofdluizen

Besmetting door direct contact met luizen in haren of kleding. Klampt zich vast aan haren op een donkere plek (achterhoofd, retroauriculair), meeste jeuk op die locaties en in de nek.

Diagnose: zien van luizen en neten.

Behandeling: natkam-methode elke 2-3 dagen gedurende 2 weken met een luizenkam. Eventueel geassocieerd met permethrine- of dimethicone shampoo, te herhalen na 7-10 dagen om uitgekomen neten te behandelen.

Pediculosis pubis

Schaamluizen: jeuk in schaamgebied, soms ook pectoraal en op het gelaat.

Diagnose: zien van luizen en neten. Soms ook maculae ceruleae door aanwezigheid anticoagulantia in hun speeksel.

Behandeling: permethrinecreme of malathionlotion.

Beddengoed en kleren wassen boven 60 graden. Partners mee behandelen

Pediculosis corporis

Kledingluiz: leeft in vouwen en naden van kleding bij mensen met gebrekkige hygiëne in slechte leefomstandigheden. Komen op de huid om te voeden. Drager van enkele zeer pathogene bacteriën.

Behandeling is kleren en beddengoed wassen op hoge temperatuur of chemisch reinigen.

Demodicosis

Deze commensale mijten *Demodex Folliculorum* en *Brevis* kunnen naast de bekende rosacea klachten ook nachtelijke jeuk geven wanneer ze zich verplaatsen.

Behandeling: lokaal metronidazol, ivermectine of permethrine. In ernstige gevallen ivermectine per os.

Bedwantsen (*Cimex lectularius*)

Kleine platte insecten die zich 's nachts voeden met bloed. Verstoppen zich overdag in donkere beschutte plekjes rondom het bed. Afhankelijk van de patiënt minieme tot zeer uitgebreide reacties met erytheem, papels, nodules en vesikels. Besmetting is via meereizende bedwantsen in bagage of kleren. Behandeling is symptomatisch voor de dermatose met antihistaminica en lokale cortisonen en door uitroeiing van bedwantsen in huis (zeer moeilijk, ze kunnen tot 300 dagen zonder bloed)

ENDOPARASieten

Leishmaniasis

Wordt veroorzaakt door protozoa uit het geslacht *Leishmania*, verspreid door de beet van geïnfecteerde zandvliegjes (phlebotomus en lutzomyia). Afhankelijk van oorzakelijke parasiet en immuunrespons van de gastheer kan er een zeer uiteenlopend beeld zijn, gaande van cutane letsels tot een viscerale vorm met orgaanfalen en dood (Kala-azar). De cutane infectie begint met papels en noduli die vaak evolueren tot ulcera, deze kunnen jeuken of een knagend gevoel geven.

Diagnose: kliniek, microscopisch onderzoek, PCR.

Behandeling op basis van oorzakelijke kiem en kliniek.

Gaande van watchful waiting tot cryotherapie, fotodynamische therapie, injecties met pentavalente ammoniumzouten tot miltefosine en amfotericine B.

Schistosomiasis

Wordt veroorzaakt door wormen van het geslacht schistosoma. De infectie ontstaat via contact met besmet zoet water waarin larven (cercaria) aanwezig zijn, afkomstig van geïnfecteerde slakken.

Acute fase (swimmers itch): Binnen uren tot dagen na blootstelling ontstaan jeukende papels op de huid waar de cercaria zijn binnengedrongen. Meestal van tijdelijke voorbijgaande aard. Meer voorkomend bij toeristen en migranten.

Enkele weken tot maanden na besmetting kan Katayama-koorts optreden, een systemische reactie op de migrerende parasieten met hoesten, koorts, moeheid, spierpijn, algemene malaise, diarree, hepatosplenomegalie en urticaria. Meer voorkomend bij toeristen en migranten.

Chronische fase: inflammatoire respons op de aanwezige wormen en eieren. Geeft uitgebreide en soortafhankelijke systemische klachten.

Behandeling is met Praziquantel (doodt volwassen wormen) en symptomatisch voor complicaties.

Cercarien dermatitis/swimmers itch

Endemisch in Nederland en België door besmetting met trichobilharzia, een schistosomale infectie bij vogels. Bij zwemmen in besmet water penetreren de wormpjes de huid, dit geeft een jeukend/prikkend gevoel dat ongeveer een uur aanhoudt. Meestal meer op plaatsen zoals rand van de zwembroek omdat daar niet afgespoeld of afgedroogd wordt. De wormen sterven snel maar enkele uren later ontstaan door een allergische reactie maculae of kwaddels met jeuk die 24 uur tot enkele dagen aanhouden, de ernst is afhankelijk van eerdere blootstelling. Behandeling met sterke cortisonenzalf en antihistaminica.

Larva cutanea migrans

Wordt veroorzaakt door larven van onder andere *Ancylostoma brasiliense* en *Ancylostoma caninum*. Deze leven normaal gezien in honden en katten maar dringen soms per ongeluk de menselijke huid binnen na contact met besmette grond of zand, vooral in subtropische of tropische gebieden. De larve mist een enzym om door de menselijke basaalmembraan te dringen en blijft tot zijn dood kruipen in de epidermis wat een hevig jeukende erythemateuze serpiginieuze



Figuur 1. Cercarien dermatitis

dermatose geeft op de blootgestelde huid: meestal voeten, benen of gluteaal. Deze uitslag verschuift enkele millimeters tot centimeters per dag.

Behandeling: systemische antihelminthica zoals ivermectine, albendazol [5] of mebendazole en eventueel lokale corticosteroiden en antihistaminica tegen de jeuk.

Larva currens: strongyloides stercoralis

Nematode die voorkomt in Zuidoost-Azië, Midden-Zuid Amerika en Afrika. Na contact met besmette grond, penetreren larven de huid. Bij larvale migratie in de huid ontstaat een snel veranderende jeukende serpentineuze huiduitslag (enkele centimeters per uur). Er kan ook een systemische vorm ontstaan na penetratie van de larven in de bloedbaan. Van hieruit gaan ze naar longen vanwaar ze worden opgehoest en in de darmen belanden. Vanuit daar belanden ze via feces op de grond maar ze kunnen ook via wand van het colon of perianale huid opnieuw in de bloedbaan terechtkomen waardoor een herbesmetting plaatsvindt. Meer klachten bij immuunsuppressie. Daarom is het bij mensen uit tropische regio's nuttig om serologie te bepalen alvorens immuunsuppressie te starten. [6]

Behandeling: ivermectine 0.2 mg/kg/dag gedurende 2 opeenvolgende dagen eenmalig. Bij ernstige infectie (hyperinfectie) gedurende 14 dagen

Aarsmaden

Enterobius vermicularis, nematode die enkel bij mensen voorkomt. Zeer prevalent met wereldwijde distributie. Ze leven in colon en appendix en komen 's nachts naar buiten om eitjes te leggen op de perianale huid. Dit kan, vooral bij kinderen, jeuk geven waardoor gekrabbd wordt en eitjes onder de nagels achterblijven en nadien verspreid worden en anderen besmetten. Behandeling is met hygiënische maatregelen en mebendazole 100 mg, na 14 dagen te herhalen. [7]

Myiasis

Besmetting door larven van de vliegen *Dermatobia hominis* (DH) (Midden en Zuid-Amerika) en *Cordylobia anthropofaga* (CA) in Afrika.

Besmetting komt na direct contact met eitjes (CA) of na beet van een besmette mug (DH). Het geeft een pijnlijke erythematuze nodule met centraal een gaatje. Soms is er afscheiding van etter en vocht en er kan een kriebelend gevoel optreden.



Figuur 2 en 3. Larva cutanea migrans

Ook wonden of lichaamsholtes (neus, oren) kunnen besmet worden.

Behandeling is door het verwijderen van de larve en eventueel behandeling van secundaire infectie.

Contact met dieren (vogels, tropische (huis)dieren)

Dit kan blootstelling geven aan allerhande dierspecifieke parasieten die niet courant klachten geven in de algemene bevolking. Huidziekten.nl en CDC.org zijn goede naslagwerken hiervoor

CONCLUSIE

De differentiaaldiagnose van jeuk door parasieten is vrij breed. Er zijn in Nederland en België weinig gevaarlijke

SAMENVATTING

Jeuk is een veelvoorkomende klacht met een brede differentiaaldiagnose. Parasitaire infecties kunnen een mogelijke oorzaak zijn. Een parasiet is een organisme of virus dat in (endoparasiet) of op (ectoparasiet) zijn gastheer leeft en vermenigvuldigt en de energie daarvoor uit zijn gastheer haalt. Voor jeuk relevante endoparasieten zijn: protozoa zoals Leishmania, helminthen zoals enterobius vermicularis, ankylostoma en schistosomiasis. Relevante ectoparasieten zijn insecten zoals, luizen vlooien, bedwantsen en mijten zoals scabiës of oogstmijten. In dit artikel worden de kenmerken en bijbehorende kliniek en behandeling van bovenstaande parasieten besproken.

TREFWOORDEN

Jeuk – parasieten – infecties – scabiës – pediculosis – helminthen

KEYWORDS

Itch – parasitic – infections – scabies – pediculosis – helminths

parasieten, maar met de toename van avontuurlijk reizen en migratie verandert de blootstelling.

Bij het afnemen van de anamnese dient men grondig te bevragen waar op het lichaam de klachten zijn begonnen, hoe lang ze al bezig zijn, waar de patiënt geweest is in de dagen hiervoor en welke blootstelling er is geweest. Reisanamnese, voedingsanamnese en professionele anamnese (contact met dieren, tropische producten) en nagaan van immunosuppressiva is ook imperatief.

LITERATUUR

1. Poulin R. *Evolutionary Ecology of Parasites*. Princeton: Princeton University Press; 2007.
2. Meyersburg D, Hoellwerth M, Brandlmaier M, Handisurya A, Kaiser A, Prodingen C, Bauer JW. Comparison of topical permethrin 5% vs. benzyl benzoate 25% treatment in scabies: a double-blinded randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2024;190(4):486-491. doi: 10.1093/bjd/ljad501. PMID: 38112640.
3. Meyersburg D, Welponer T, Kaiser A, Selhofer S, Tatarski R, Handisurya A, Bauer JW. Comparison of topical benzyl benzoate vs. oral ivermectin in treating scabies: A randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(1):160-165. doi: 10.1111/jdv.18573. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36097258; PMCID: PMC10087012.
4. Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(8):1248-1253. doi: 10.1111/jdv.14351. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28639722.
5. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/cutaneous-larva-migrans>
6. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/strongyloidiasis>
7. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/enterobiasis-pinworm>

CORRESPONDENTIEADRES

Niels Horst

E-mail: Niels.horst@uza.be



Het jeukt... reden onbekend

R. Willemsen

Chronische jeuk kan een uiting zijn van talrijke dermatosen, of het gevolg van systemische of neurologische aandoeningen. Soms is er geen enkele onderliggende reden te vinden. Sommige auteurs spreken dan van 'jeuk van onbekende oorzaak' of van 'iatrogene jeuk'. [1,2] Wanneer vooral een psychische origine vermoed wordt spreekt men van 'psychogene jeuk', of simpelweg 'jeuk bij psychiatrische aandoeningen'. [3] Deze indeling tussen 'lichamelijk' en 'psychisch' klopt niet langer met onze recente wetenschappelijke inzichten.

Immers, in het bijzonder bij het ontstaan van chronische jeuk, kunnen psychologische factoren een belangrijke rol spelen, ook al bestaat er een duidelijke onderliggende somatische origine. [3,4] Als we rekening houden met de weg die een jeuk-sigitaal aflegt tot de sensatie in het brein als 'jeuk' geïnterpreteerd wordt, is dat heel goed te begrijpen.

REIS VAN HET JEUKSIGNAAL NAAR BREIN

Jeuksignalen worden vanuit de huid via traag geleidende, ongemyeliniseerde C-zenuwvezels naar de dorsale wortelganglia gezonden. [4] De dorsale wortelganglia, een verdikking van de sensibele zenuwbanen aan de achterzijde van het ruggenmerg, brengen de jeukprikkel naar de dorsale hoorn van het ruggenmerg. [5] De dorsale hoorn bevat activerende of remmende interneuronen, wat de jeuksensatie versterkt of afremt. [5,6] Vervolgens worden de doorgelaten jeuksignalen via de spinothalamische tractus naar het brein gezonden waar ze dan doorgegeven worden aan verschillende hersengebieden die betrokken zijn bij de verwerking van jeuk (afbeelding 1). [6] Net zoals bij pijn bestaat er dus geen afgezonderd 'jeuk-centrum' in het brein, maar talrijke gebieden die betrokken zijn bij de verschillende aspecten van de jeuksensatie. De sensoriële cortex geeft bijvoorbeeld aan 'waar en hoe' de jeuk lichamenlijk aanvoelt, terwijl emotionele gebieden van ons brein emoties als 'angst of boosheid' uitlokken. De prefrontale cortex creëert een gedachte die met deze emotie verband houdt. Ook voor de neiging te willen krabben is dan weer een ander hersenregio verantwoordelijk. Al deze hersengebieden vertonen een onderlinge intensieve communicatie. Het is dus niet zo verwonderlijk dat onze emoties of gedachten een belangrijke rol spelen in de jeukperceptie. [3]

VERSTERKING SIGNAAL BIJ CHRONISCHE JEUK

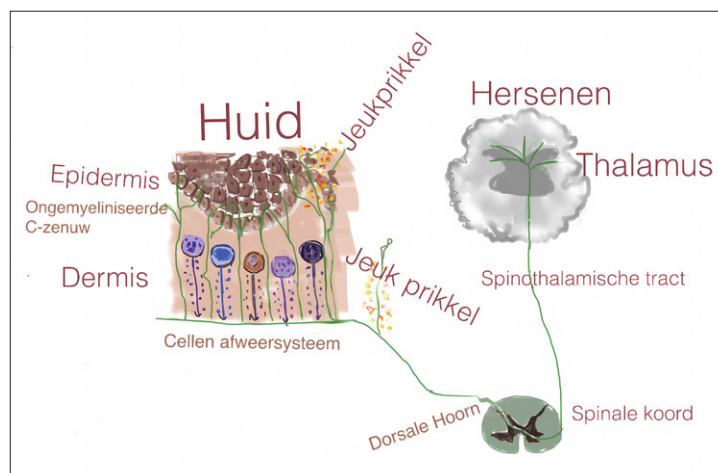
Chronische jeuk wordt vaak geassocieerd met 'neurale sensitatie', wat het proces beschrijft waarbij het zenuwstelsel gevoeliger wordt voor stimuli. [4,7] Sensitatie is dus iets anders dan jeuk of pijn die 'tussen je oren zit'. Het is geen psychologische aandoening, maar iets dat kan uitgelokt worden bij langdurige pijn of jeuk. Het is een heel complex fenomeen

dat al lang bekend is bij chronische pijn, maar nu steeds meer wordt bestudeerd bij chronische jeuk. [3,7] Met weet ook dat zowel patiënten met langdurige chronische jeuk, net als chronische pijnpatiënten, een aantal gemeenschappelijke kenmerken vertonen waaronder slaapproblemen, vermoeidheid en psychische stoornissen. [7]

Neurale sensitatie omvat twee componenten: perifere en centrale neurale sensitatie.

PERIFERE NEURALE SENSITISATIE BIJ CHRONISCHE JEUK

Perifere neurale sensitatie is het best gekend door dermatologen. Ter hoogte van de perifere zenuwen ontstaat er inflammatie uitgelokt door jeukverwekkende cytokines waardoor de drempel verlaagt voor de perceptie van jeuksignalen. [3,7] In tegenstelling tot chronische pijn leidt chronische jeuk vaak tot een vicieuze jeuk-krabcyclus, waarbij krabben de ontstekingsreactie in stand houdt door verstoring van de huidbarrière, wat de sensitatie verder bevordert. [8] Atopische dermatitis (AD) is een typisch voorbeeld van dit proces.



Afbeelding 1. Jeuksignaal van periferie naar brein.

Tekening door Willemsen R, naar G Yosipovitch et al, 2018, eigen aanpassing

Psychodermatoloog, Departement of Dermatology. Universitair Ziekenhuis Brussel (UZB), Vrije Universiteit Brussel (VUB), SKIN Research Group, Brussels, Belgium en Privaatpraktijk.

CENTRALE NEURALE SENSITISATIE BIJ CHRONISCHE JEUK

Centrale neurale sensitisatie is minder gekend in onze praktijk. Bij chronische jeuk of pijn vindt men niet enkel een verhoogde activiteit maar ook structurele en functionele veranderingen in jeukgerelateerde hersengebieden. [6,7] Hierdoor ontstaan er versterkingen van het jeuksignaal. Belangrijk is te beseffen dat mensen met chronische jeuk die jeuk effectief ervaren. Wel werd aangetoond dat piekeren, negatieve emoties of vermoeidheid de jeuk verder kunnen versterken waardoor er nog meer jeuk kan ontstaan en mensen in een vicieuze cirkel geraken. [4]

GEVOLGEN VAN CHRONISCHE JEUK OP DE PSYCHE

Talrijke studies hebben de significante negatieve impact aangetoond van chronische jeuk op de levenskwaliteit. [3,4] Chronische jeuk geeft meer stress of angst, kan zelfs stigmatisatie uitlokken, en kan leiden tot slaapstoornissen en seksuele problemen. [2,4] Patiënten met atopische dermatitis bijvoorbeeld ervaren niet enkel de sociale last van hun zichtbare letsels maar vertonen ook een verhoogd risico op een angst- en depressieve stoornis. [4]

JEUK EN SOMATISCHE SYMPTOOMSTOORNIS

Sommige patiënten kunnen zodanig veel aandacht voor hun jeuk vertonen dat ze er mentaal mee bezig zijn en zich focussen op elke jeukende prikkel in hun lichaam. Typisch is de associatie met gedachten die te maken hebben met een negatieve afloop zoals 'als de jeuk weer begint, kom ik vandaag niet buiten', of 'mijn jeuk zal nooit meer weggaan'. Men heeft aangetoond dat deze sterke aandacht de jeuk kan verergeren. [4] De angst neemt toe, patiënten beginnen zich meer en meer te isoleren en er is meer kans op depressie. Deze uitgesproken vorm van psychisch lijden wordt gedefinieerd als somatische symptoomstoornis. Eerder werd dit psychogene jeuk of functionele jeuk genoemd [3] maar de meeste auteurs suggereren dat somatische symptoomstoornis een betere benaming is. [9] Men spreekt over een somatische symptoomstoornis indien er drie criteria aanwezig zijn. [9] 1. De jeuk moet voldoende zijn om als vervelend te worden ervaren. 2. Patiënten moeten er zich op focussen of hun gedrag eraan aanpassen, zoals bepaalde activiteiten vermijden en 3. De jeuk moet meer dan 6 maanden aanwezig zijn. Te noteren is dat een somatische symptoomstoornis niet betekent dat er geen somatische oorzaak gevonden is. Je kan het ook terugvinden bij patiënten met een atopische dermatitis of een psoriasis die zich na een behandeling blijven focussen op hun jeuk ondanks dat de letsels minimaal of afwezig zijn. [9]

JEUK EN ALEXITHYMIE

Globaal gezien is er weinig consensus over de persoonlijkheid van chronische jeukpatiënten. Wel wordt de persoonlijkheid alexithymie binnen de psychodermatologie gezien als een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van jeuk die vooral het gevolg is van psychologische factoren. [4] Het lijkt ook een risicofactor voor andere chronische huidziekten die kunnen uitgelokt worden door stress. [2,10] Onder alexithymie verstaat men de moeilijkheden om zijn gevoelens te identificeren en of

onder woorden te brengen. Mensen met alexithymie kunnen een emotie als verdriet of boosheid als zodanig niet erkennen in hun lichaam maar deze emotie wel als jeuksensatie ervaren. Hierdoor wordt het lastiger om een gezond coping mechanisme te ontwikkelen om met de vervelende aspecten van de ziekte om te kunnen gaan. [10]

JEUK EN SUGGESTIES

In de literatuur zijn talrijke placebo- en nocebo-effecten beschreven die een invloed kunnen hebben op de jeuksensatie. Dit heeft te maken met verwachting, een proces dat inspeelt op de jeukervaring in het brein. [4] Positieve verwachtingen kunnen het gevoel van jeuk beïnvloeden en placebo-effecten oproepen, terwijl negatieve verwachtingen nocebo-effecten bij jeuk kunnen veroorzaken. Wanneer je een patiënt een lotion voorschrijft en benadrukt dat deze jeukstillend werkt, zal minder jeuk ervaren worden. Maar het kan ook omgekeerd. Studies toonden aan dat je ook jeuk kan uitlokken door te benadrukken dat een bepaalde lotion jeuk zal uitlokken. Opmerkelijk is dat studies ook aantonen dat deze jeukveranderingen gepaard gaan met veranderingen in breinactiviteit. [4] Merkwaardig is dat een recente Nederlandse studie aantoonde dat het placebo- en nocebo-effect bij jeuk eveneens werkt wanneer mensen weten dat ze een placebo krijgen. [11] Dit is mijns inziens een zeer interessante studie die aantoont dat we ook placebo-effecten kunnen gebruiken zonder het gevoel te hebben dat we onze patiënten om de tuin leiden.



Afbeelding 2. Chronische jeuk kan de levenskwaliteit negatief beïnvloeden.

MEDICAMENTEUZE AANPAK VAN CHRONISCHE JEUK

Er is altijd de optie om iemand met chronische jeuk door te verwijzen naar een psycholoog of psychotherapeut. Maar een korte mentale oppuntstelling kan in de eerste plaats gebeuren bij de dermatoloog. [4]

Er bestaan geschikte vragenlijsten om levenskwaliteit, depressie en angst te objectiveren maar je kan dit ook kort via een anamnese doen. Vraag naar slaapkachten, naar angstige en/of negatieve gedachten en bespreek vermijdingsgedrag. Deze info kan je dan gebruiken om door te verwijzen. Soms is het zinvol om zelf psychofarmaca op te starten. Je kan opteren voor antidepressiva of eventueel een ander soort medicatie verkiezen afhankelijk van de geassocieerde angst en/of depressie (afbeelding 2). [1,4]

PSYCHOLOGISCHE AANPAK VAN CHRONISCHE JEUK

Daarnaast werden er talrijke psychotherapeutische interventies beschreven die een goede begeleidende therapie kunnen vormen bij jeuk ook als er een onderliggende somatische oorzaak bestaat. [1] In een review artikel werd de evidentie

voor verschillende soorten psychologische ondersteuning onderzocht. [12] Ontspanningstechnieken lijken vooral zinvol wanneer mensen met chronische jeuk een opstoot ervaren bij stress. Habit reversal wordt vooral gebruikt om de krabcyclus te doorbreken. Cognitieve gedragstherapie kan naast jeukvermindering ook helpen om de focus op de aandoening en het piekeren te doen afnemen. [3] Bij mindfulness meditatie, een zeer toegankelijke vorm van meditatie, focus je op wat je 'nu' voelt of denkt zonder erover te oordelen of in te grijpen. Hierdoor leer je je eigen denkpatronen te herkennen. [13] Ook hypnotische technieken lijken interessant, al is er meer gerandomiseerd onderzoek nodig. Hypnose creëert een andere bewustzijnstoestand die mensen gevoeliger maakt voor suggesties. Sommige hypnotische suggesties (zoals het voelen van koelte, wind op een prettige plek of ontspannende activiteit) werken ontspannend en jeukverminderend. [14]

Mijn belangrijkste boodschap: Chronische jeuk, bekijk ook de psychische aspecten.

SAMENVATTING

Psychologische factoren spelen een belangrijke rol bij patiënten met chronische jeuk ook al kan de oorzaak van hun jeuk heel divers zijn. Wanneer we beseffen dat elke jeukprikkel door ons brein geïnterpreteerd wordt, is dit makkelijk te begrijpen. Daarom is het zinvol om patiënten met chronische jeuk multidisciplinair te behandelen. Naast de dermatologische aanpak is er ook aandacht nodig voor vermindering levenskwaliteit en/of angst en depressie. Er is actueel voldoende evidentie dat sommige psychotherapeutische interventies een gunstig effect hebben bij patiënten met chronische jeuk. De dermatoloog kan al zelf

de eerste stappen zetten naar doorverwijzing. Dit artikel geeft een aantal praktische tools die vlot gebruikt kunnen worden binnen de dermatologische praktijk.

TREFWOORDEN

Pruritus – levenskwaliteit – psychologisch-somatische symptoomstoornis - centrale sensitisatie

KEYWORDS

Pruritus - quality of life - psychological-somatic symptom disorder - central sensitization

LITERATUUR

- Butler DC, Berger T, Elmariah S, et al. Chronic Pruritus: A Review. *JAMA* 2024;331:2114-2.
- Reszke R, Szepietowski JC. Itch and psyche: bilateral associations. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:adv00026.
- Misery L, Dutray S, Chastaing M, et al. Psychogenic itch. *Transl Psychiatry.* 2018;8:52.
- Ferreira BR, Katamanin OM, Jafferany M, Misery L. Psychodermatology of chronic pruritus: An overview of the link between itch and distress. *Dermatol Ther. (Heidelb).* 2024;14:1799-1809.
- Vander Does A, Ju T, Mohsin N, Chopra D, Yosipovitch G. How to get rid of itching. *Pharmacol Ther.* 2023;243:108355.
- Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:1375-90.
- Mahmoud O, Oladipo O, Mahmoud RH, Yosipovitch G. Itch: from the skin to the brain - peripheral and central neural sensitization in chronic itch. *Front Mol Neurosci.* 2023;16:1272230.
- Mack MR, Kim BS. The itch-scratch cycle: A neuroimmune perspective. *Trends Immunol.* 2018;39:980-91.
- Löwe B, Toussaint A, Rosmalen JGM, et al. Persistent physical symptoms: definition, genesis, and management. *Lancet.* 2024;403:2649-62.
- Willemsen R, Roseeuw D, Vanderlinden J. Alexithymia and dermatology: the state of the art. *Int J Dermatol.* 2008;47:903-10.
- Meeuwis SH, van Middendorp H, Lavrijsen APM, Veldhuijzen DS, Evers AWM. Open- and closed-label placebo and nocebo suggestions about a sham transdermal patch. *Psychosom Med.* 2021;83:33-42.
- Schut C, Mollanazar NK, Kupfer J, Gieler U, Yosipovitch G. Psychological interventions in the treatment of chronic itch. *Acta Derm Venereol.* 2016;96: 157-61.
- Yosipovitch G, Canchy L, Ferreira BR, et al. Integrative treatment approaches with mind-body therapies in the management of atopic dermatitis. *J Clin Med.* 2024;13:5368.
- Stewart AC, Thomas SE. Hypnotherapy as a treatment for atopic dermatitis in adults and children. *Br J Dermatol.* 1995;132:778-83.

CORRESPONDENTIEADRES

Ria Willemsen

E-mail: riawil@telenet.be



Neuropathische jeuk, een onzichtbaar ongemak

P.M.J.H. Kemperman

Jeuk (pruritus) is een onaangename sensatie in de huid die de drang geeft om te krabben en kan een aanzienlijke invloed hebben op de kwaliteit van leven. Jeuk wordt vaak onderverdeeld in vier categorieën: dermatologische, systemische, psychogene en neuropathische jeuk (NPJ). [1] NPJ is wordt veroorzaakt door een onderliggende zenuwschade of dysfunctie en hebben cutane gevolgen als excoriaties, krabeffecten of eczematisatie. In tegenstelling tot inflammatoire jeuk, die wordt gedreven door immuunresponsen zoals bij atopische dermatitis, ontstaat NPJ door abnormale activiteit van sensorische zenuwen en pruriceptoren.

Dit komt voor bij aandoeningen zoals perifere neuropathie, multiple sclerose, letsels van het ruggenmerg of compressie van zenuwbanen. [2] Een gerelateerde, maar afzonderlijke categorie is neurogene jeuk, die wordt aangedreven door neuro-inflammatie via de efferente afgifte van neuropeptiden. [3] Patiënten met NPJ presenteren zich vaak met klachten van intense jeuk zonder initieel zichtbare huidafwijkingen, wat zowel diagnostische als therapeutische uitdagingen met zich meebrengt. Zo kunnen locatie, exacte symptomen en etiologie variëren. Het is van belang om NPJ te onderscheiden van andere vormen van jeuk, zoals inflammatoire of psychogene jeuk om de juiste behandeling te bieden.

ETIOLOGIE

De pathofysiologie van NPJ, die vaak het gevolg is van zenuwschade of -compressie, betreft een complex samenspel tussen het perifere en centrale zenuwstelsel, en in sommige gevallen psychologische factoren. Zenuwschade, bijvoorbeeld door druk van omliggende spieren of botten, kan perifere sensitatisatie veroorzaken. Dit houdt in dat nociceptoren (pijnreceptoren) in de huid door schade overgevoelig worden voor prikkels. Inflammatie kan hierbij een rol spelen; nociceptoren scheiden chemische stoffen uit zoals bradykinine, serotonine en prostaglandine, die de gevoeligheid van de omliggende zenuwen verhogen.

Centrale sensitatisatie kan optreden als gevolg van langdurige overprikkeling, waarbij neuronen in het ruggenmerg en de hersenen abnormale sensorische signalen afgeven. Dit kan ertoe leiden dat zelfs minimale stimuli jeuk of pijn veroorzaken. [4] Daarnaast kunnen psychologische factoren zoals stress en angst de symptomen verergeren, doordat ze de jeuk-perceptie verhogen en het centrale zenuwstelsel gevoeliger maken voor binnenkomende prikkels.

KLINISCH BEELD

De presentatie van NPJ kan grote delen van het lichaam betreffen zoals bij multiple sclerose, maar is vaak gelokaliseerd. Inflammatoire huidverschijnselen zoals oedeem en erytheem, meer typisch voor dermatologische jeuk, kunnen, zij het zeldzaam, optreden. Secundaire huidafwijkingen door krabben kunnen de diagnose van NPJ bemoeilijken, gezien deze verward kunnen worden met primaire huidafwijkingen als eczeem of lichen simplex chronicus. Veel patiënten met NPJ vinden verlichting door het aanbrengen van coolpacks, een anamnestic clue. Bij NPJ kunnen ook klachten van hypergevoeligheid optreden, zoals alloknesis (ongewone reacties op lichte aanraking) en hyperknesis (verhoogde jeukrespons). [3] De klinische manifestaties kunnen variëren afhankelijk van de onderliggende oorzaak en het aangetaste zenuwpad.

MEEST VOORKOMENDE VORMEN VAN NEUROPATHISCHE JEUK

Scalp dysesthesie is een aandoening die zich manifesteert door abnormale sensaties op de hoofdhuid, zoals branderigheid of jeuk, zonder dat er een onderliggende dermatose aanwezig is. Deze aandoening komt vaker voor bij ouderen, vrouwen, patiënten met diabetes mellitus en personen met een psychiatrische voorgeschiedenis. [5] Scalp dysesthesie kan zowel neurogene als psychogene oorzaken hebben. Neurogene oorzaken zijn te wijten aan schade aan de perifere of centrale zenuwbanen die verantwoordelijk zijn voor het jeukgevoel, wat leidt tot verhoogde gevoeligheid en abnormale sensaties, vaak zonder externe prikkels. Mogelijke neurogene oorzaken zijn onder andere chirurgische ingrepen, cervicale wervelkolompathologie, tumoren, beroertes, multiple sclerose en dunnevezelneuropathie. Recent is ook een verband gelegd tussen scalp dysesthesie en post-infectieuze COVID-19. [6]

Dermatoloog, afdeling dermatologie Amsterdam UMC, Amsterdam en Dijklander ziekenhuis, Purmerend.

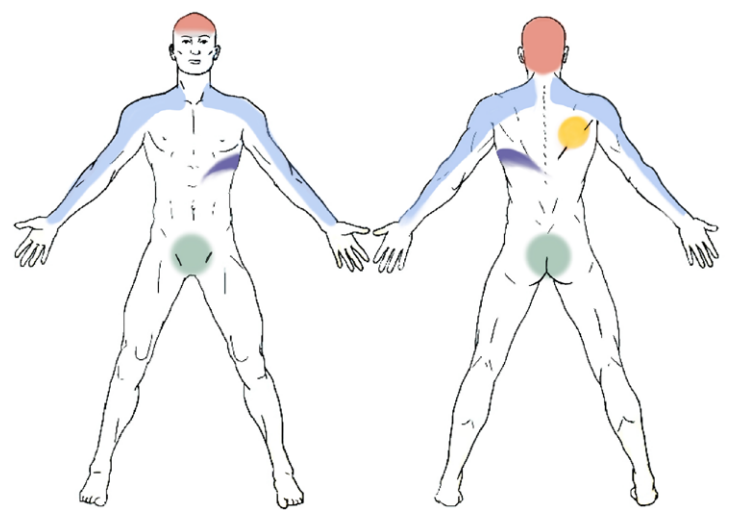
Brachioradiale pruritus (BRP) is een vorm van NPJ die zich doorgaans uit in jeuk, branderigheid of tintelingen aan de dorsolaterale zijde van de arm, vaak rond de elleboog. De klachten kunnen zich uitbreiden naar de bovenarm, schouder of rug. Huidafwijkingen zijn zeldzaam, maar secundaire letsels door krabben, zoals excoriaties en lichenificaties, kunnen optreden. BRP komt vaker voor bij mensen met een lichte huid en wordt geassocieerd met UV-blootstelling, vooral in de zomer. [7] De pathofysiologie is nog niet volledig begrepen, maar BRP wordt vaak in verband gebracht met cervicale wervelkolom pathologie, zoals degeneratieve aandoeningen of stenose op niveau C5-C6, wat leidt tot zenuwcompressie. Het mechanisme wordt verondersteld een combinatie van zonbeschadiging van de huid en zenuwcompressie te zijn.

Notalgia paresthetica (NP) wordt gekarakteriseerd door jeuk, branderigheid, pijn of een doof gevoel in de bovenrug. De klachten zijn vaak unilateraal en gelokaliseerd in de dermatoomgebieden T2-T6, vooral bij vrouwen van middelbare leeftijd. [4] Soms is een gehyperpigmenteerde macula zichtbaar, vaak met lichte lichenificatie. De oorzaak van NP is nog niet volledig begrepen, maar wordt vaak geassocieerd met schade aan de cutane gevoelszenuwen van de dorsale plexus van de spinale zenuwen, veroorzaakt door spinale pathologie of compressie door omliggende spieren, zoals de m. trapezius. De kwetsbaarheid van de zenuwen in dit gebied maakt ze gevoelig voor schade. De diagnose is klinisch en gebaseerd op de typische presentatie, met uitsluiting van andere oorzaken.

Post-herpetische neuralgie (PHN) is een chronische complicatie van herpes zoster (HZ), waarbij pijn en jeuk langer dan drie maanden aanhouden na de infectie. De schade aan perifere zenuwen door HZ leidt tot PHN, gekarakteriseerd door allodynie, branderigheid, chronische pijn en jeuk. Hoewel huidafwijkingen na de infectie vaak verdwijnen, kunnen littekens zichtbaar blijven. Risicofactoren voor PHN zijn onder andere oudere leeftijd, immuunsuppressie, ernstige prodromale pijn en een uitgebreide infectie. Antivirale behandeling in de acute fase kan de duur van de infectie verkorten, maar is minder effectief in het voorkomen van PHN. Vaccinatie kan de incidentie van zowel herpes zoster als PHN aanzienlijk reduceren.

Genitale jeuk zonder evidente huidafwijkingen kan onder andere worden veroorzaakt door neurologische of psychologische factoren. Ook infecties als enterobiasis of candidiasis kunnen (ano)genitale jeuk geven en dienen te worden uitgesloten. Niet zelden wordt er geen oorzaak gevonden. Een neurologische oorzaak is lumbosacrale radiculopathie, waarbij degeneratieve veranderingen in de onderrug de zenuwen aantasten en pruritus veroorzaken. Studies tonen aan dat patiënten met anogenitale jeuk vaak tekenen van degeneratie in de lumbosacrale wervelkolom vertonen en significant verbeteren na gerichte behandelingen, zoals paravertebrale injecties. [8] Daarnaast spelen psychologische factoren, zoals depressie en angst, een rol bij het verergeren van de jeuk, vooral bij idiopathische gevallen van pruritus ani. [9] Het adresseren van psychologische aspecten kan dus een belangrijk onderdeel zijn van de behandeling bij patiënten met idiopathische anogenitale jeuk.

Multiple Sclerose (MS) tenslotte kan ook gepaard gaan met jeuk; deze vorm verschilt klinisch van de andere vormen qua presentatie. Bij MS zijn zowel het centrale zenuwstelsel (CZS) als de perifere zenuwen betrokken, wat kan leiden tot een breed scala aan sensorische stoornissen, waaronder jeuk. Deze ontstaat door demyelinisatie van zenuwen die verantwoordelijk zijn voor de jeuksensatie, wat leidt tot miscommunicatie tussen de zenuwen. In een studie met 77 MS-patiënten rapporteerde 35% jeuk die vaak als acuut, paroxysmaal en tintelend werd beschreven, meestal gelokaliseerd op de extremiteiten, het gezicht of de hoofdhuid maar kan overal op het lichaam ontstaan. [10] Sommige patiënten krijgen last van jeuk bij hitte, bij anderen kan het opkomen bij beweging of aanraking. Het kan ook 's nachts opkomen.



Figuur 1. Scalp dysesthesie (oranje) bevindt zich op de hoofdhuid. Notalgia paresthetica (geel) presenteert zich unilateraal ter hoogte van de scapula. Brachioradiale pruritus (blauw) kan zich uitbreiden naar de bovenarm, schouder of rug. Postherpetische jeuk (paars) kan zich manifesteren in elk getroffen dermatoom. Genitale jeuk (groen) is vaak moeilijk te onderscheiden van psychogene jeuk.

BEHANDELING

Lokale therapieën richten zich vaak op het verminderen van zenuwgevoeligheid om jeuk te verlichten. Lokale anesthetica, zoals lidocaïne en prilocaïne, blokkeren natriumkanalen in de zenuwen, waardoor de pijn- en jeuksensaties afnemen. TRPV1-agonisten, zoals capsaïcine (in crème of pleistervorm), verminderen de zenuwgevoeligheid door het afnemen van de prikkels die de jeuk veroorzaken. TRPM8-agonisten, zoals mentholgel, geven een verkoelend effect, wat de jeuk kan verzachten. [11] Gabapentine crème en amitriptyline crème kunnen ook effectief zijn, hoewel deze middelen vaak niet vergoed worden. In sommige gevallen kunnen botulinetoxine-injecties lokaal verlichting bieden door de zenuwprikkelbaarheid te verminderen. [12]

Systemische behandelingen worden vaak ingezet bij ernstigere gevallen en omvatten antidepressiva, zoals tricyclische antidepressiva (TCAs) en serotonine- en noradrenalineher-

Tabel: Symptomen en etiologie van neuropathische jeuk

Ziektebeeld	Symptomen	Etiologie
Notalgia paresthetica	Jeuk, branderigheid, pijn of doof gevoel in de bovenrug, vaak unilateraal; hyperpigmentatie mogelijk	Schade aan cutane gevoelszenuwen van de dorsale plexus door spinale pathologie (T2-T6) of compressie door omliggende spieren
Brachioradiale pruritus	Jeuk, branderigheid of tintelingen aan dorsolaterale zijde van de arm; soms uitbreidend naar schouder of rug	Zenuwcompressie door cervicale wervelkolompathologie (C5-C6) gecombineerd met UV-schade
Post-herpetische neuralgie	Chronische pijn, jeuk, allodynie, branderigheid	Zenuwschade door herpes zoster-infectie
Scalp dysesthesie	Abnormale sensaties zoals branderigheid of jeuk op de hoofdhuid zonder onderliggende dermatose	Niet geheel bekend. Schade aan perifere of centrale zenuwbanen/ cervicale wervelkolompathologie / post-infectieuze COVID-19 / psychogeen
Genitale jeuk	Anogenitale jeuk zonder evidente huidafwijkingen; soms secundaire excoriaties door krabben	Lumbosacrale radiculopathie, psychologische factoren zoals stress, depressie of angst, of infecties zoals enterobiasis/Candidiasis
Neuropathische jeuk bij MS	Acute, paroxysmale en verspringende jeuk vaak gelokaliseerd op extremiteiten, gezicht of hoofdhuid zonder huidafwijkingen. Inspanning of hitte kan het verergeren.	Demyelinisatie van zenuwen leidend tot verstoorde communicatie tussen zenuwen

opnameremmers (SNRI's), en anti-epileptica. Amitriptyline en nortriptyline werken door de heropname van serotonine en noradrenaline te blokkeren, wat de pijnperceptie in het centrale zenuwstelsel beïnvloedt. Nortriptyline heeft een gunstiger bijwerkingsprofiel dan amitriptyline. Duloxetine, een SNRI, is een alternatief met vergelijkbare werking en minder bijwerkingen. Anti-epileptica zoals gabapentine en pregabaline verminderen de overprikkeling van zenuwen door calciumkanalen te moduleren. [11] In specifieke gevallen kan carbamazepine effectief zijn, hoewel het meer bijwerkingen heeft. Naast medicamenteuze therapieën kunnen niet-medicamenteuze benaderingen, zoals psychotherapie, acupunctuur, fysiotherapie, stressreductie en neurostimulatie, worden overwogen, hoewel de effectiviteit hiervan varieert. [12]

CONCLUSIE

NPJ is een complexe en uitdagende aandoening die vaak wordt gekarakteriseerd door gelokaliseerde intense jeuk zonder zichtbare huidafwijkingen. Het onderscheid met andere vormen van jeuk, zoals inflammatoire of psychogene jeuk, is essentieel voor een gerichte behandeling. Verschillende ziektebeelden, zoals scalp dysesthesie, notalgia paresthetica, en brachioradiale pruritus, worden veroorzaakt door onderliggende zenuwschade of -dysfunctie. De behandeling richt zich op het moduleren van zenuwactiviteit, met zowel lokale als systemische therapieën.

KERNPUNTEN

- locatie, exacte symptomen en etiologie kan variëren;
- de aandoeningen zijn van neurologische oorsprong en hebben dermatologische gevolgen;
- soms is het moeilijk onderscheid te maken met psychogene jeuk of chronic pruritis of unknown origin (CPUO)

SAMENVATTING

Neuropathische jeuk (NPJ) is een invaliderend symptoom veroorzaakt door zenuwschade of -dysfunctie. In tegenstelling tot inflammatoire jeuk, die wordt aangedreven door immuunprocessen, ontstaat NPJ door abnormale activiteit van sensorische zenuwen. Het presenteert zich doorgaans zonder zichtbare huidafwijkingen. Veelvoorkomende vormen

zijn brachioradiale pruritus, notalgia paresthetica en post-herpetische neuralgie. De pathofysiologie omvat perifere en centrale sensitisatie, waarbij factoren zoals zenuwcompressie, neuro-inflammatie en psychologische stress een rol spelen. Behandeling richt zich op lokale therapieën, systemische middelen en psychologische interventies.

TREFWOORDEN

Neuropathische jeuk - neurogene jeuk - zenuwdysfunctie - chronische pruritus

KEYWORDS

Neuropathic itch - neurogenic itch - nerve dysfunction - chronic pruritus

LITERATUUR

1. Balak DMW, Kemperman P, Thio HB. [Chronic itch]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2021;165.
2. Oaklander AL. Neuropathic itch. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(2):87-92.
3. Steinhoff M, Schmelz M, Szabo IL, Oaklander AL. Clinical presentation, management, and pathophysiology of neuropathic itch. *Lancet Neurol*. 2018;17(8):709-20.
4. Mashoudy KD, Brooks SG, Andrade LF, Wagner JD, Yosipovitch G. From compression to itch: Exploring the link between nerve compression and neuropathic pruritus. *Am J Clin Dermatol*. 2024.
5. Ju T, Vander Does A, Yosipovitch G. Scalp dysesthesia: a neuropathic

- phenomenon. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(6):790-6.
6. Starace M, Iorizzo M, Sechi A, Alessandrini AM, Carpanese M, Bruni F, et al. Trichodynia and telogen effluvium in COVID-19 patients: Results of an international expert opinion survey on diagnosis and management. *JAAD Int.* 2021;5:11-8.
 7. Wallengren J, Sundler F. Brachioradial pruritus is associated with a reduction in cutaneous innervation that normalizes during the symptom-free remissions. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(1):142-5.
 8. Cohen AD, Vander T, Medvendovsky E, Biton A, Naimer S, Shalev R, Vardy DA. Neuropathic scrotal pruritus: anogenital pruritus is a symptom of lumbosacral radiculopathy. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(1):61-6.
 9. Hadasik K, Arasiewicz H, Brzezinska-Wcislo L. Assessment of the anxiety and depression among patients with idiopathic pruritus ani. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021;38(4):689-93.
 10. Ingrassi G, Tornes L, Brown A, Delgado S, Hernandez J, Yap QV, Yosipovitch G. Chronic pruritus in multiple sclerosis and clinical correlates. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(1):154-9.
 11. Sutaria N, Adawi W, Goldberg R, Roh YS, Choi J, Kwatra SG. Itch: Pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):17-34.
 12. Shumway NK, Cole E, Fernandez KH. Neurocutaneous disease: Neurocutaneous dysesthesias. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):215-28; quiz 29-30.

CORRESPONDENTIEADRES

Patrick Kemperman

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



De neuro-immunologie van prurigo nodularis

N.C. Sreeram¹, H.B. Thio²

Prurigo nodularis (PN) is een chronische, inflammatoire huidziekte gekarakteriseerd door het ontstaan van sterk jeukende nodulaire laesies. [1] Het werd voor het eerst omschreven door Hyde en Montgomery in 1909. [2] De aandoening is vaak geassocieerd met een vicieuze cirkel van jeuk en krabben, wat leidt tot substantiële morbiditeit en een aanzienlijke vermindering van de kwaliteit van leven van de patiënt. De huidige consensus wijst erop dat PN ontstaat door een huidreactie die wordt getriggerd door persistente jeuk, gevolgd door herhaaldelijk krabben. Bestaand onderzoek suggereert dat verstoorde interactie en dysregulatie van immuuncellen en neurale circuits een cruciale rol spelen in het ziekteproces. [3] Echter wordt de pathofysiologie nog niet volledig begrepen. Dit artikel zal met name trachten de neurale dysregulatie bij PN toe te lichten.

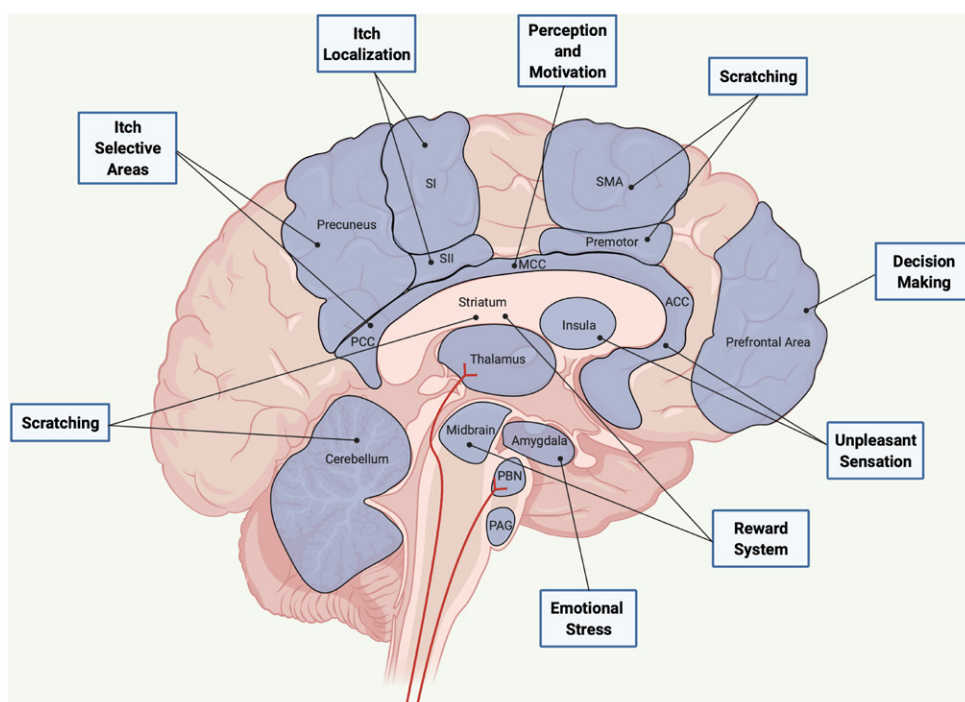
De diagnose PN wordt in het overgrote deel van de gevallen klinisch gesteld, maar histopathologisch onderzoek laat ook bijpassende weefselveranderingen zien. Huidige therapieën zijn gericht op het verlichten van de symptomen door middel van topicale en systemische middelen, maar zijn helaas in vele gevallen niet effectief. Nieuwe inzichten tonen veelbelovende resultaten van interleukine-remmers en JAK-remmers in de behandeling van de aandoening. [4]

PATHOFYSIOLOGIE

Naar huidige inzichten ligt neurale dysregulatie en immuun-dysregulatie ten grondslag aan het ontstaan van PN.

Neurale dysregulatie

Neurale dysregulatie speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van deze aandoening. De noduli die ontstaan bij PN vertonen histologisch verdikte en hyperplastische C-vezels in de dermis, mogelijk als gevolg van mechanische schade van het



Afbeelding 1. Hersencentra betrokken bij jeuk.

ACC, anterior cingulate cortex; MCC, midcingulate cortex; PAG, periaqueductal grey; PBN, parabrachial nucleus; PCC, posterior cingulate cortex; SI/SII, primary/secondary somatosensory cortex; SMA, supplementary motor area. Bronvermelding: Sutaria N, et al. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86: 17–34.

¹ Semi-arts dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

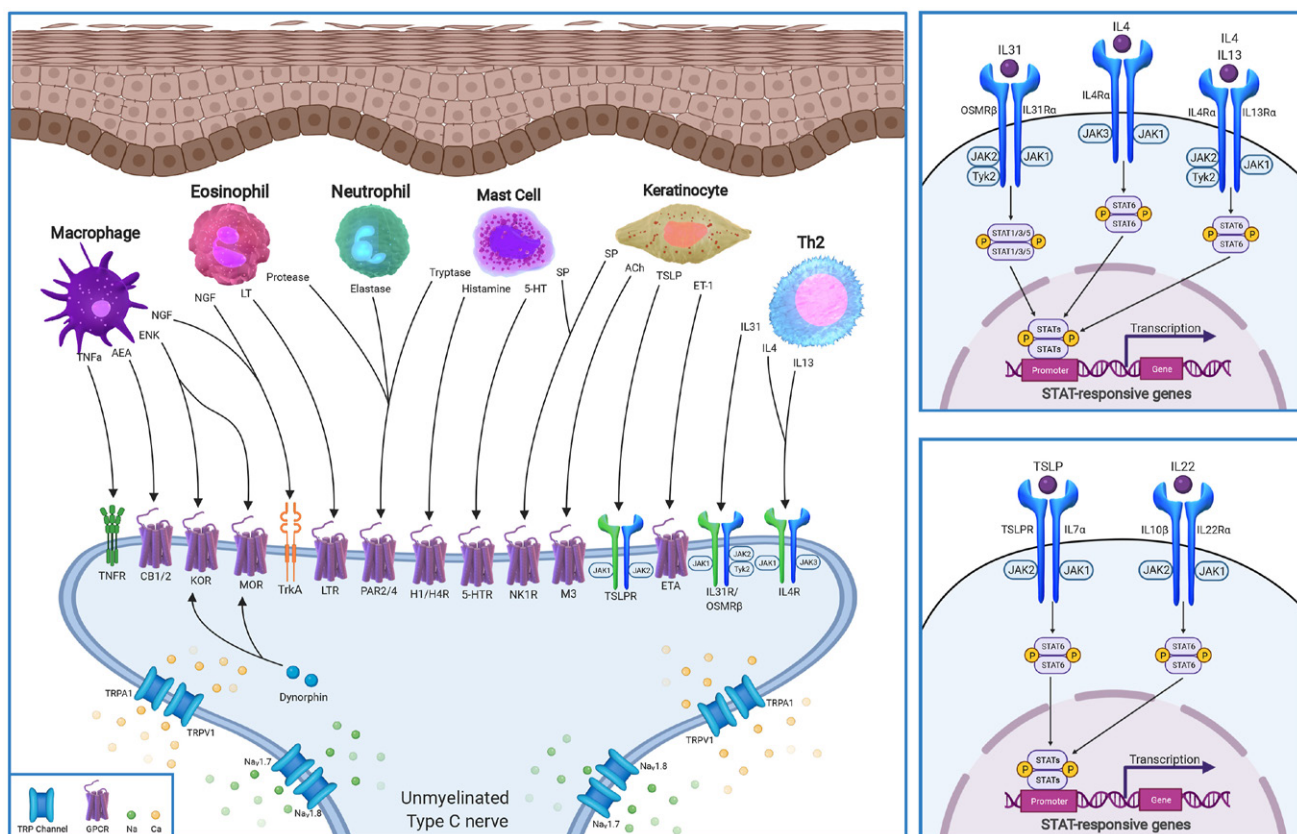
² Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

krabben en verhoogde aanwezigheid van nerve-growth-factor (NGF)-receptoren. NGF is betrokken bij de regulatie van zenuwgroei en het functioneren van sensorische zenuwen, vooral de zenuwen die betrokken zijn bij pijn en jeuk. De hoge dichtheid van NGF-receptoren in de dermis van patiënten met PN wijst op een mogelijke toename van zenuwactiviteit of een overschot aan zenuwvezels, wat kan bijdragen aan de jeuk en sensitiviteit die kenmerkend zijn bij de aandoening. [3]

In de epidermis is er echter een afname aan NGF-receptor- en zenuwvezeldichtheid, wat kan wijzen op een sensorische neuropathie van kleine vezels. Dit fenomeen wordt ook waargenomen bij andere jeuk gerelateerde aandoeningen, zoals atopische dermatitis. De combinatie van verhoogde innervatie en sensitiviteit in de dermis en verminderde innervatie in de epidermis kan wijzen op een abnormale herstructurering van de perifere zenuwen in PN. Hieruit komt chronische jeuk voort; waarbij we spreken van een overactieve dermale zenuwstructuur en een verlies aan normale epidermale zenuwvezels.

Niet alleen perifeer, maar ook in het brein en ruggenmerg vindt er jeuk-sensitatie plaats bij patiënten met chronische jeuk. Er wordt daarbij gesproken van een abnormale amplificatie en dysregulatie van jeuksignalen. Verhoogde neurale activiteit kan worden gezien in verschillende jeuk-gerelateerde gebieden van het brein. [5] Bij patiënten met chronische jeuk laat een aantal van deze gebieden in brein-imaging studies een verhoogde dichtheid aan grijze stof zien. [6]

In het ruggenmerg wordt het jeuksignaal via cellen in de dorsale wortelganglia naar de dorsale hoorn gestuurd. De geactiveerde sensoreuronen maken dan gastrin releasing peptide (GRP) vrij, wat bindt aan de GRP-receptor-positieve neuronen in de wervelkolom. GRP-receptor-positieve neuronen zijn selectief in activatie bij jeuk-, maar niet bij pijnsignalen. Hierna verminderen bepaalde interneuronen het jeuksignaal door GRP-receptor-positieve neuronen te remmen met behulp van neurotransmitters zoals glycine en gammaboterzuur (GABA). [7] Nadat jeuksignalen door de wervelkolom reizen, gaan zij verder via de tractus spinothalamicus naar de thalamus en uiteindelijk het brein. Bij de perceptie van jeuk zijn



Afbeelding 2. Jeukmediatoren en jeukreceptoren.

NGF, Nerve growth factor; 5-HT, serotonin; 5-HT_{1R}, serotonin receptor; ACh, acetylcholine; AEA, anandamide; CB_{1/2}, cannabinoid receptor type 1 and 2; ENK, enkephalin; ET-1, endothelin 1; ETA, endothelin A receptor; H_{1/4R}, histamine receptor type 1 and 4; IL13, interleukin 13; IL22, interleukin 22; IL22R, interleukin 22 receptor; IL31, interleukin 31; IL31R, interleukin 31 receptor; IL4, interleukin 4; IL4R, interleukin 4 receptor; IL7R, interleukin 7 receptor; JAK, Janus kinase; KOR, kappa opioid receptor; LT, leukotrienes; LTR, leukotrienes receptor; M₃, muscarinic acetylcholine receptor 3; MOR, mu opioid receptor; Nav1.7/1.8, voltage-gated sodium channel; NK_{1R}, neurokinin 1 receptor; OSMR β , oncostatin M receptor beta; P, phosphate; PAR2/4, protease-activated receptor type 2 and 4; SP, substance P; STAT, signal transducer and activator of transcription; TNF α , tumor necrosis factor alpha; TNFR, tumor necrosis factor receptor; TrkA, tropomyosin receptor kinase A; TRPA1, transient receptor ankyrin 1; TRPV1, transient receptor potential vanilloid 1; TSLP, thymic stromal lymphopoietin; TSLPR, thymic stromal lymphopoietin receptor; Tyk, tyrosine kinase; Th2, Type 2 helper T cell. - Bronvermelding: Sutaria N, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86: 17–34.

de primaire- en secundaire somatosensorische cortex, insula en de cortex cingularis anterior (*afbeelding 1*). Het krabben onderdrukt gebieden die gerelateerd zijn aan de onaangename sensatie van jeuk en activeert beloningscentra zoals het striatum en het ventrale tegmentale gebied. De activatie van beloningscentra zet een verslavende jeuk-krabcyclus in gang.

JEUK-KRABCYCLUS

De jeuk-krabcyclus bij PN wordt aangestuurd door bidirectionele neurale transmissiepathways die sensorische informatie van de huid naar het centrale zenuwstelsel en terug overbrengen. Deze pathways bestaan uit ongemyeliniseerde C-vezels en dun gemyeliniseerde A-delta-vezels, die zoals eerder beschreven, prikkels doorgeven van de huid naar de dorsale wortelganglia en verder naar de dorsale hoorn van het ruggenmerg. Van daaruit worden signalen doorgestuurd naar hogere hersencentra die betrokken zijn bij de perceptie van jeuk en de motorische respons: krabben.

Het krabben activeert, naast beloningscentra in de hersenen, sensorische zenuwuuiteinden in de huid, wat kan leiden tot verdere stimulatie van deze neurale circuits en het onderhouden van de cyclus. Deze factoren, samen met sensibilisatie van perifere zenuwen resulteert in een vicieuze cirkel waarin jeuk en krabben elkaar versterken, wat uiteindelijk leidt tot de chronische aard van de aandoening. [7]

Immuundysregulatie

De immuunrespons is van essentieel belang voor de pathogenese van PN. Deze respons wordt voornamelijk aangedreven door type-2 inflammatie en de afgifte van cytokines door Th2-cellen. Vooral interleukine-4 en interleukine-13 worden in verhoogde mate geproduceerd en bevorderen ontsteking en jeuk. Daarnaast is er overexpressie van andere interleukines zoals interleukine-31, die direct jeuk kunnen veroorzaken door interactie met cutane zenuwvezels. [3] Interleukine-remmers zijn daarom belangrijke middelen voor de behandeling van PN.

Signaaltransductie van de ontstekingsprocessen in PN verloopen gewoonlijk via de Janus kinase-siginaaltransducer en de JAK-STAT-pathway, wat resulteert in de opregulatie van genen die betrokken zijn bij inflammatoire processen (*afbeelding 2*). JAK-inhibitoren worden in dit verband steeds vaker beschouwd als een potentiële behandelingsoptie. [4]

Nu we de twee processen van neurale en immuundysregulatie begrijpen, vragen we ons af: hoe zijn deze twee met elkaar verbonden? Hier vormen cytokines van type-2 inflammatie de brug: cytokines beïnvloeden de prikkelbaarheid van sensorische neuronen, terwijl geactiveerde neuronen ontstekingsreacties bevorderen. Dit creëert de vicieuze cirkel die jeuk versterkt en chronisch maakt. [8] Het begrijpen van deze interacties is van cruciaal belang bij de ontwikkeling van therapieën die zowel de immuun- als zenuwcomponenten van jeuk aanpakken.

KLINISCHE EIGENSCHAPPEN EN DIAGNOSE

De diagnose van PN wordt primair klinisch gesteld bij patiënten met persisterende noduli, vaak op de romp en extremitei-

ten, die gepaard gaan met hevige jeuk gedurende een periode van ten minste zes weken. Hoewel de jeuk extreem kan zijn ter plaatse van de noduli, ervaart twee derde van de patiënten met PN ook jeuk op normaal uitzijnde huid.

De hoeveelheid noduli in PN kan variëren van enkele tot meer dan honderden en bevinden zich meestal symmetrisch op de extremiteiten en romp (*afbeelding 3*). Zelden zijn ook het gezicht en de handpalmen aangedaan. Een typisch patroon kan gezien worden, het 'butterfly sign', waarbij de huid van de bovenrug gespaard blijft. De meeste noduli zijn enkele millimeters tot 2 cm in diameter. Vaak zichtbaar zijn excoriaties en crustae, die wijzen op de hardnekkige jeuk-krabcyclus. Huid tussen de noduli kan droog of verdikt zijn met tekenen van postinflammatoire pigmentveranderingen. De noduli zijn typisch stevig tot hard bij palpatie en hun oppervlakte oogt verdikt of met een verzonken kern.

Een huidbiopsie kan nodig zijn bij atypische presentatie van patiënten met PN. Karakteristieke histopathologische kenmerken zijn een hyperkeratotische epidermis met irregulaire epidermale hyperplasie, focale parakeratose, fibrose van de papillaire dermis, infiltratie van ontstekingscellen en een toename van het aantal capillairen en fibroblasten.



Afbeelding 3. Een patiënt met prurigo nodularis noduli ter plaatse van de benen. Bron: Erasmus MC, Rotterdam

THERAPIËN EN TOEKOMSTPERSPECTIEF

Behandeling voor PN is vooral gericht op de jeuksymptomen. Veelgebruikte topische en systemische interventies laten beperkte effectiviteit zien. Net zoals bij atopisch eczeem, waar ook type-2-inflammatie aan te pas komt, kan PN behandeld worden met immuunmodulerende middelen. Immuunmodulatie door behandeling met biologicals, specifiek met interleukine-remmers zoals dupilumab en nemolizumab laten echter veelbelovende resultaten zien. Zo waren patiënten behandeld met nemolizumab, een remmer van interleukine-31, binnen 3 maanden vrij van laesies en nam de jeuk zelfs al binnen de eerste week van behandeling af. [9] Gebruik van dupilumab, een remmer van interleukine-4 en -13, als behandeling voor PN geeft eveneens goed resultaat. Op het moment van schrijven is van alleen dupilumab goedgekeurd voor de behandeling van PN. Nieuwere medicijnen die onderzocht worden voor PN zijn

Jak-remmers zoals upadacitinib, die al off-label worden voorgeschreven. [4] Gezien de neuropathofysiologische achtergrond van prurigo nodularis, komt het niet als een verrassing dat psychologische interventies hun plaats kennen in de behan-

deling van PN. Hierbij kan er gericht worden op het omgaan met de mentale last van het hebben van chronische jeuk, of kan EMDR-therapie verricht worden om de jeuk-krabcyclus te verbreken. [10]

SAMENVATTING

Prurigo nodularis is een chronische inflammatoire huidziekte die wordt gekenmerkt door het ontstaan van sterk jeukende nodulaire laesies. Patiënten met de aandoening bevinden zich in een vicieuze cirkel van aanhoudende jeuk en krabben, wat leidt tot aanzienlijke vermindering van de kwaliteit van leven. Een centrale rol in de pathofysiologie van prurigo nodularis wordt gespeeld door neurale- en immuundysregulatie. Dit artikel gaat verder in op deze processen, waarbij onder andere toegenomen zenuwactiviteit en sensitisatie een rol spelen. Naast perifere veranderingen van de zenuwen speelt ook het centrale zenuwstelsel een rol, waarbij versterkte verwerking van jeuksignalen wordt waargenomen. Verschillende hersengebieden zijn hierbij betrokken, waaronder de somatosensorische cortex en beloningssystemen.

Immunologisch is bij prurigo nodularis sprake van een type-2-inflammatie, waarbij de cytokines interleukine-4 en -31 waarschijnlijk centraal staan. De nieuwste behandelingen van prurigo nodularis zijn hierop gebaseerd: biologics, zoals dupilumab en nemolizumab, laten veelbelovende resultaten zien en bieden hoop op betere behandelopties.

TREFWOORDEN

Prurigo nodularis – jeuk – neuropathofysiologie – immunopathofysiologie

KEYWORDS

Prurigo nodularis – itch – neuropathophysiology – immunopathophysiology

LITERATUUR

1. Elmariah S, Kim B, Berger T, et al. Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: United States expert panel consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(3):747–60. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.025.
2. Hyde JN. A practical treatise on diseases of the skin: For the use of students and practitioners. 2nd ed. Philadelphia: Lea Bros. & Co.; 1888.
3. Liao V, Cornman HL, Ma E, Kwatra SG. Prurigo nodularis: new insights into pathogenesis and novel therapeutics. *Br J Dermatol.* 2024;190(6):798–810. doi:10.1093/bjd/ljae052.
4. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK–STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs.* 2017;77(5):521–46. doi:10.1007/s40265-017-0701-9.
5. Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. Itch: from mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(5):1375–90. doi:10.1016/j.jaci.2018.09.005.
6. Papoiu AD, Emerson NM, Patel TS, et al. Voxel-based morphometry and arterial spin labeling fMRI reveal neuropathic and neuroplastic features of brain processing of itch in end-stage renal disease. *J Neurophysiol.* 2014;112(7):1729–38. doi:10.1152/jn.00827.2013.
7. Sutaria N, Adawi W, Goldberg R, et al. Itch: pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):17–34. doi:10.1016/j.jaad.2021.07.078.
8. Kim B, Rothenberg ME, Sun X, Bachert C, Artis D, Zaheer R, et al. Neuroimmune interplay during type 2 inflammation: Symptoms, mechanisms, and therapeutic targets in atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2024;153(4):879–893.
9. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, et al. Trial of nemolizumab in moderate-to-severe prurigo nodularis. *N Engl J Med.* 2020;382(8):706–16. doi:10.1056/NEJMoa1908316.
10. Van Os-Medendorp H, Ros WJG, Eland-de Kok PCM, et al. Effectiveness of the nursing programme 'Coping with itch': a randomized controlled study in adults with chronic pruritic skin disease. *Br J Dermatol.* 2007;156(6):1235–44. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07919.x.

CORRESPONDENTIEADRES

Bing Thio

E-mail: h.thio@erasmusmc.nl



SI- o NO-TRAME?

M. Debaveye¹, L. Temmerman², A. Beyens³

Een zesenvijftigjarige dame presenteert zich met een sinds achttienjarige leeftijd aanwezige vervelende dermatose die verloopt in episodes van een pijnlijke maculopapuleuze urticariële huidruptie. Voornamelijk de romp, dijen en onderarmen worden ingenomen (zie afbeelding 1 en 2). Andere opstoten laten telkens dezelfde kliniek met dezelfde scherp begrensde uitsparingszones en afwezigheid van schilfering zien. Deze huiduitslag wordt vooraf gegaan door koorts tot 39°C, keelpijn, artralgie, algemene malaise en moeheid. Deze opstoten duren een vier- tot vijftal dagen en verdwijnen hierna volledig en spontaan. Het interval ertussen varieert van één tot vijf maanden en met de tijd worden de opstoten heviger en uitgebreider. Infecties en vaccinaties zijn uitlokkende factoren. Ze neemt voorafgaandelijk geen medicijnen. Zwangerschap was de enige periode zonder episodes. Hoog gedoseerde antihistaminica (o.a. dimetindeen, bilastine en ebastine) en lokale corticoiden gaven geen beterschap. De dame was ten einde raad.

Klinisch differentiaal diagnostisch werd gedacht aan urticaria, urticaria vasculitis, een toxicodermie en een auto-inflammatoire aandoening zoals het genetische CAPS (cryopyrin-geassocieerd periodiek syndroom) of TRAPS (Tumor Necrosis Factor (TNF)-geassocieerd periodiek syndroom).

Biochemie tijdens een opstoot toonde geen bijzonderheden. Het C-reactief proteïne (CRP) was over de jaren heen nooit verhoogd op één episode na, met een waarde van 8.4 mg/L. De sedimentatie was nooit toegenomen. Biopsie uit een maculair letsel weerhield enerzijds een beeld van een oppervlakkige,

urticariële dermatitis met ook enkele intra-epidermale neutrofielen, en anderzijds een matige exocytose van lymfocyten met aberrant immunofenotype in de epidermis. De directe immunofluorescentie was aspecifiek. Exoomgebaseerd nazicht van 512 genen geassocieerd aan immundeficiënties en auto-inflammatoire aandoeningen kon geen pathogene varianten aantonen. Cytokineprofilering door middel van multiplex immunoassay op het moment van een opstoot toonde een gestegen interferon- γ , IL-10 en IL-6, en een normaal CLCX10.

Deze resultaten maken de reeds vooropgestelde differentiaal diagnoses minder waarschijnlijk.



Afbeelding 1. maculopapuleuze urticariële huidruptie ter hoogte van de romp en binnenzijde armen



Afbeelding 2. maculopapuleuze urticariële huidruptie ter hoogte van abdomen en dijen

¹ Assistent Dermatologie, AZ Maria-Middelares Gent, dienst dermatologie

² Stafid Dermatologie, AZ Maria-Middelares Gent, dienst dermatologie

³ Stafid Genetica, Centrum Medische Genetica Gent, Universitair Ziekenhuis Gent, Gent

De anamnese, de kliniek, de histologie, alsook het negatief resultaat van het genetisch onderzoek lijken allen suggestief voor het recent beschreven (niet-genetische) systemisch inflammatoire SITRAME (systemic inflammatory trunk recurrent acute macular eruption) syndroom. Dit syndroom werd voor het eerst beschreven door prof. Soria die het in een FMC naar voor bracht op Les Journées Dermatologiques de Paris in 2023. De klik was gemaakt! NOTRAME was niet meer aan de orde. Het is SI, SI!

Patiënten met deze aandoening presenteren zich op volwassen leeftijd met recidiverende episodes van vooral truncale niet-jeukende maculaire huidrupties gepaard gaande met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, abdominale pijn, spierpijn, keelpijn, en/of andere griepale symptomen. De mediane duur van zo'n eruptie bedraagt drie dagen en het mediaan aantal episodes bedraagt 20. Biochemisch wordt in de meeste casus tijdens een episode een verhoging van het CRP vermeld met een mediaan van 32,5 mg/L met normale waarden tussen episodes door en in afwezigheid van overige afwijkingen (normaal perifeer bloedonderzoek, eiwit elektroforese en antinucleaire antilichamen). Histologisch wordt er voornamelijk een minimale spongiose en lymfocytexocytose zonder parakeratose of vesikels waargenomen. Pathofysiologisch tonen recente cytokine analyses een rol voor CXCL10 en interferon- α .

De diagnose van het SITRAME syndroom wordt gesteld op basis van recent gepubliceerde voorlopige diagnostische criteria. Hierbij werden vier major- en vier minorcriteria vooropgesteld. De vier majorcriteria zijn als volgt: 1. Ten minste 1 gedocumenteerde CRP stijging boven de 5 mg/mL tijdens een opstoot. 2. Een niet jeukende maculaire eruptie ter hoogte van de romp met scherp afgeijnde opklaringszones. 3. Ten minste drie episodes met dezelfde topologie. 4. Minder dan 8 dagen durende episodes. De minorcriteria zijn: 1. Koorts tijdens flares. 2. Flares uitgelokt door infectie, vaccinatie of intensieve lichamelijke inspanning. 3. Asthenie tijdens en/of na flares. 4. Een geassocieerde papulaire eruptie. De diagnose van SITRAME syndroom kan gesteld worden als alle vier de major en minimum 1 minor criteria aanwezig zijn. Daarbij moeten nog eens drie exclusiecriteria worden uitgesloten: een monogenetische auto-inflammatoire aandoening, een evoluerende neoplasie en een auto-immuun ziekte.

De tot nu toe beperkt beschikbare literatuur beschrijft drie behandelingsopties: orale corticoïden, colchicine en omalizumab. Colchicine al dan niet in combinatie met orale corticoïden zouden, net zoals het recenter beschreven omalizumab, tot een verkorting van symptomen en tot een langer interval tussen episoden lijden. Dit zijn echter kleinschalige casestudies bestaande uit ongeveer 20 patiënten. Grootschaligere onderzoeken zijn nodig om algemene behandelingsadviezen te kunnen geven. In onze casus gaven orale corticoïden, elders gegeven, alleszins geen effect. Colchicine zorgde, indien vroeg genoeg gegeven, inderdaad tot een verkorting van symptomen en een langer interval tussen episoden. Omalizumab werd niet geprobeerd, omwille van gebrek aan terugbetaling.

Tabel 1: Vooropgestelde diagnostische criteria voor het SITRAME syndroom. Soria A, et al. Provisional diagnostic criteria for systemic inflammatory trunk recurrent acute macular eruption diagnosis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2024

Criteria
Major = all criteria are MANDATORY
1. Systemic inflammatory: at least 1 documented episode of CRP >5mg/mL during the skin flare
2. Trunk macular eruption*: Non-pruritic fixed maculopapular rash on the trunk appear within a few hours with clear demarcation boundaries
3. Recurrence in the same area of the trunk: at least 3 different episodes
4. Acute: lasting less than 8 days
Minor (at least one criteria)
1. Fever during flares
2. Flares triggered by infections, vaccinations or intense physical exercise
3. Asthenia during and/or after flares
4. Associated papular eruption
Exclusion criteria: Monogenic autoinflammatory disease, evolving neoplasm or autoimmune disease
SITRAME syndrome is diagnosed if 4 major criteria, at least 1 minor criteria and exclusion criteria are fulfilled

*Skin histopathologic analysis has no specific findings.

CONCLUSIE

Het SITRAME syndroom is een nieuw beschreven niet-genetisch systemisch auto-inflammatoir syndroom bij volwassenen. Het presenteert zich onder de vorm van recidiverende niet-jeukende urticariële huidrupties ter hoogte van de romp met telkens dezelfde scherp afgeijnde uitsparingszones tussenliggend en het wordt vooraf gegaan door algemene symptomen. De diagnose wordt gesteld op basis van de recent gepubliceerde diagnostische criteria bestaande uit vier major-, vier minor- en drie exclusiecriteria. De beschreven behandelingsopties zijn orale corticoïden, colchicine en omalizumab. Het is belangrijk dat de dermatoloog deze entiteit kent en herkent en gelijkaardige casussen deelt. Op die manier kan er nog meer inzicht worden verkregen in de etiologie, de pathofysiologie en behandelingsopties van deze nieuw beschreven entiteit.

LITERATUUR

1. Soria A, Amsler E, Garel B, Moguelet P, et al. Systemic inflammatory trunk recurrent acute macular eruption (SITRAME): A new auto-inflammatory syndrome in adult? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37(4):e538-e542. doi: 10.1111/jdv.18771. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36426626.
2. Zhu YYJ, Soria A, Amsler E, et al. OP0135 multi-omic study in patients with SITRAME syndrome. Annals of Rheumatic Diseases. 2024;83:23.
3. Njomnang KM, Molina B, Delplanque M, Pogossian A, et al. Un diagnostic longtemps attendu: le syndrome de SITRAME. La Revue de Médecine Interne. 2023;44:Supplement 2:A458-A459. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2023.10.199>.

4. Soria A, Amsler E, Boursier G, Georgin-Lavialle S. Score pour le diagnostic du syndrome SITRAME (systemic inflammatory troncular recurrent acute macular eruption). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2023 (3);8: Supplement 1:A112-A113. <https://doi.org/10.1016/j.jfander.2023.09.127>.
5. Zhu YYJ, Soria A, Farah R, Chantran Y, et al. Étude multi-omique de patients atteints du syndrome SITRAME. *La Revue de Médecine Interne*. 2023;44:Supplement 2:A328-A329. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2023.10.013>.
6. Booshehri LM, Hoffman HM. CAPS and NLRP3. *J Clin Immunol*. 2019;39(3):277-286. doi: 10.1007/s10875-019-00638-z. Epub 2019 May 10. PMID: 31077002; PMCID: PMC8575304.

CORRESPONDENTIEADRES

Margaux Debaveye

E-mail: margaux.debaveye@ugent.be



Dupilumab in combinatie met benzathinebenzylpenicilline, oplossing bij zeer uitgebreide therapieresistente Morbus Hailey-Hailey?

M.P.H. Debeuf^{1,2}, P. Vlaanderen^{1,2}, V.L.R.M. Verstraeten^{1,2,3}

Morbus Hailey-Hailey is een zeldzame genetische blaarziekte met een hoge ziektelast. Het wordt gekenmerkt door pijnlijke, branderige plaques met oppervlakkige erosies en vesikels. De huidletsels manifesteren zich met name in de huidplooien. Tot nu toe is de behandeling symptomatisch van aard en gericht op het onderdrukken van inflammatie. Patiënten worden in de loop der tijd vaak minder gevoelig voor de ingestelde behandeling en surinfecties zijn veelvoorkomend, waardoor langdurige remissie zeldzaam is. Ablatieve laser is een eenmalige behandeling met langdurige remissie tot gevolg. Wanneer echter zeer uitgebreide huidarealen zijn aangedaan en topicale en systemische therapieën zijn uitgeput, wordt het gebruik van een biological gezien als een laatste redmiddel. Bij Morbus Hailey-Hailey is het gebruik van biologicals en de beschikbare literatuur hieromtrent beperkt. Met deze casus presenteren we het langdurig effect van dupilumab welke in kader van 'compassionate use' werd opgestart bij een patiënte met therapieresistente Morbus Hailey-Hailey.

CASUS

Een 49-jarige patiënte presenteerde zich op de polikliniek dermatologie met een sinds jaren bestaande M. Hailey-Hailey waarbij enkele huidarealen in het verleden reeds via laser werden behandeld, doch de ziekte zich zeer uitgebreid verderzet. In de hals, axillair beiderzijds, submammair, in de flanken, de inguinale huidplooien en de knieplooien zagen we scherp omschreven handpalmgrote erythemateuze plaques met multiple fissuren en erosies. (figuur 1A) Eerdere behandelingen bestonden uit prednisolon pulse therapie, orale antibiotica waaronder doxycycline, augmentin, ciprofloxacin, acitretine, naltrexon, topicale corticosteroïden en topicaal tacrolimus waarvan onvoldoende baat. De ziekte had een enorme psychosociale impact. Gezien de uitgebreidheid van de klachten, de ziektelast en het therapieresistente karakter, werd in samenspraak met patiënte dupilumab 300 mg met een dosisinterval van 2 weken opgestart. Bij aanvang van dupilumab bleven zich secundaire surinfecties ontwikkelen waarop benzathine-



Figuur 1: Follow-up van een Hailey-Hailey patiënte voor, 4 maanden en 6 maanden na het starten van dupilumab. A) Overzichtsfoto van de knieplooien voor start van dupilumab gekenmerkt door erythematosquameuze nattende plaques. B) Status 4 maanden na start van dupilumab. Het vuurrode aspect en de inflammatoire component van de Hailey-Hailey plaques zijn verminderd. Resterytheem is nog zichtbaar. C) Status 6 maanden na start van dupilumab. Klinische remissie is zichtbaar met subtiel resterytheem. In de rechterknieplooi is een klein areaal van M. Hailey-Hailey zichtbaar.

¹ Afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum +, Maastricht

² GROW Research Institute for Oncology and Reproduction Maastricht University, Maastricht

³ Dermadok Huidkliniek, Antwerpen

benzylpenicilline 1,2 miljoen eenheden per 4 weken (penidural) werd gestart. Een evidente klinische verbetering werd geobserveerd 2 maanden na het starten van dupilumab, waarbij de erythematosquameuze plaques en inflammatie verminderden in ernst. Complete remissie van de Hailey-Hailey plaques werd bereikt na 4 maanden in nagenoeg alle aangedane gebieden, waarbij enkel nog resterytheem zichtbaar was. Deze maculae waren niet pijnlijk en toonden klinisch geen verdere inflammatie. (figuur 1B) De patiënte rapporteerde een aanzienlijke verbetering in haar kwaliteit van leven. Zes maanden na start van het middel was er nog steeds sprake van klinische remissie en werden de penidural injecties gestaakt. (figuur 1C) Echter werd penidural enkele weken later herstart wegens het anamnestic ontstaan van nieuwe, pijnlijke laesies op de romp. De patiënte gaf hierbij ook een stressperiode aan. Onduidelijk blijft of de opvlamming werd geluxeed door de stressvolle periode, danwel het staken van de penidural.

BESPREKING

M. Hailey-Hailey is een genetische huidaandoening die veroorzaakt wordt door een calciumpompdefect in het golgi-apparaat. Door de verminderde calciumhomeostase is onder andere de assemblage van desmosomale eiwitten die de desmosomen vormen, verstoord. Dit leidt tot een verminderde celadhesie met het verlies van cel-cel verbindingen, met als gevolg het loslaten van de keratinocyten, een proces genaamd acantholyse. [1] In de literatuur zijn eerder 13 casuïstieken beschreven over het effect van dupilumab bij M. Hailey-Hailey. Hierbij werd een variabele klinische respons waargenomen variërend van frequente recidieven tot partiële en volledige remissie over een follow-up van 3 tot 25 maanden. [2,3] Het specifieke werkingsmechanisme van dupilumab bij M. Hailey-Hailey is nog onduidelijk. Uit een eerdere transcriptoomanalyse uit de literatuur en onze eigen transcriptoomanalyse waarin genexpressie en signalering routes van aangedane huid met gezond ogende huid van Hailey-Hailey patiënten vergeleken wordt, blijkt de T-helper 17 cel en T-helper 1 cel een grote rol te spelen in de inflammatoire processen bij M. Hailey-Hailey. [4] In onze transcriptoomanalyse observeerden we hierbij ook significante veranderingen in de JAK-STAT signalering en de IL-4 en IL-13 signalering routes. Dupilumab is een biological die IL-4 en IL-13 met hun bijkomende functies remt. Onder normale omstandigheden stimuleren IL-4 en IL-13 de chemokineligand 26 (CCL26), die op zijn beurt eosinofielen, basofielen en Th2 cellen aantrekt en activeert door te binden aan de CCR3 receptoren. De inflammatie wordt hierdoor verder gestimuleerd. CCL26 heeft ook een effect op de intracellulaire calcium release doordat het een natuurlijke antagonist is voor de CCR1 en CCR5 receptor, welke op de keratinocyten aanwezig zijn. Binding van CCL26 aan deze receptoren zorgt hierbij voor een remming van de intracellulaire calciumrelease. [5-8] Dupilumab gaat deze processen tegen met als gevolg een vermindering van inflammatie en mogelijk een gedeeltelijk herstel van de intracellulaire calciumhomeostase.

De patiënte in deze casus kreeg daarnaast geregeld secundaire surinfecties boven op haar ziektebeeld. Gezien de permanent verminderde huidbarrière door de acantholyse, is deze

patiëntenpopulatie hier gevoelig voor. Een veel voorkomende verwekker ervan is onder andere *Staphylococcus Aureus*. Benzathinebenzylpenicilline is een antibioticum dat hier gevoelig voor is en profylactisch gegeven wordt bij recidiverende cellulitis (>2 infecties/jaar). Het wordt eens per 3-4 weken intramusculair toegediend voor een periode van 1 tot 2 jaar. [9,10]

CONCLUSIE

Deze casus toont een veelbelovend effect van dupilumab en penidural bij therapieresistente M. Hailey-Hailey. Voor patiënten met een zeer uitgebreid ziektebeeld die al verscheidene behandelingen hebben ondergaan met onvoldoende effect, kan deze (combinatie)therapie een uitkomst bieden en leiden tot een significante verbetering in kwaliteit van leven. Echter, gezien het blijvende gebruik van penidural, is dupilumab alleen waarschijnlijk niet afdoende. Voor beperkt aangedane goed omschreven huidarealen blijft laser de meest aangewezen therapie als topicale opties falen.

SAMENVATTING

Morbus Hailey-Hailey is een zeldzame genodermatose die veroorzaakt wordt door een mutatie in het *ATP2C1* gen. Het heeft een chronisch en recidiverend karakter waarbij patiënten na verloop der tijd minder goed reageren op hun behandelingen. Deze casus laat een positief effect van dupilumab in combinatie met penidural zien bij een uitgebreide therapie-resistente M. Hailey-Hailey. De patiënte ervoer hierbij een verbetering in kwaliteit van leven. Bij een zeer uitgebreid beeld van M. Hailey-Hailey waarbij meerdere behandelopties reeds gefaald hebben, kan deze combinatie mogelijk een uitkomst bieden.

TREFWOORDEN

Morbus Hailey-Hailey – dupilumab - therapie-resistent - biologicals

KEYWORDS

Hailey-Hailey disease – dupilumab - therapy resistance - biologicals

LITERATUUR

1. Harmon RM, Ayers JL, McCarthy EF, Kowalczyk AP, Green KJ, Simpson CL. Pumping the breaks on acantholytic skin disorders: targeting calcium pumps, desmosomes, and downstream signaling in Darier, Hailey-Hailey, and Grover Disease. *J Invest Dermatol*. 2024.
2. Liu W, Xue X, Li S. Treatment of Hailey-Hailey disease with biologics and small-molecule inhibitors: a systematic review. *Clin Exp Dermatol*. 2024;11ae298.
3. Santoso B, Krevh R, Israeli A, Cusick A, Merritt D, Holsinger M. Treatment of recalcitrant Hailey-Hailey disease with naltrexone and dupilumab: a report of two cases. *Cureus*. 2024;16(6).
4. Roth-Carter QR, Burks HE, Ren Z, et al. Transcriptional profiling of

rare acantholytic disorders suggests common mechanisms of pathogenesis. *JCI insight*. 2023;8(16).

5. Alamon-Reig F, Serra-García L, Bosch-Amate X, Loughlin RM, Mascaró J. Dupilumab in Hailey-Hailey disease: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(10).
6. Alzahrani N, Grossman-Kranseler J, Swali R, et al. Hailey-Hailey disease treated with dupilumab: a case series. *Br J Dermatol*. 2021;185(3):680-2.
7. Petkovic V, Moghini C, Paoletti S, Uguccioni M, Gerber B. Eotaxin-3/CCL26 is a natural antagonist for CC chemokine receptors 1 and 5: a human chemokine with a regulatory role. *J Biol Chem*. 2004;279(22):23357-63.
8. Kagami S, Saeki H, Komine M, Kakinuma T, Tsunemi Y, Nakamura K, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 enhance CCL26 production in a human keratinocyte cell line, HaCaT cells. *Clin Exp Immunol*. 2005;141(3):459-66.
9. Peghin M, Graziano E, Rovelli C, Grossi PA. Prevention and treatment of recurrent cellulitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2023;36(2):95-101.
10. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas - Benzathinebenzylpenicilline. Beschikbaar via <https://farmacotherapeutischkompas.nl>.

CORRESPONDENTIEADRES

Marie-Eline Debeuf

E-mail: marieeline.debeuf@mumc.nl



Hoofdbreken na een reis

B. Devocht¹, M.-J. De Wolf¹, M. Goeteyn¹, I. Rooms¹, C. Vande Moortel², S. Van De Velde², M.-S. Walgraeve³

CASUS

Een jongen van 11 jaar werd opgenomen op de afdeling pediatrie omwille van persisterende huidletsels op de behaarde hoofdhuid, lymfadenopathieën en subfebriliteit na een verblijf in Costa Rica. Hij presenteerde zich met drie cutane noduli op de behaarde hoofdhuid, ontstaan op de laatste dag van zijn zes weken durende verblijf. Er was sprake van stekende hoofdpijn. De huisarts vermoedde een stafylokokkeninfectie en startte amoxicilline. Gezien de huidletsels toenamen in omvang, werd er geswitcht naar amoxicilline/clavulaanzuur, maar de klachten persisteerden. Biochemisch bemerkten we een laag inflammatoir labo zonder leukocytose of linksverschuiving. Een echografie onthulde echogene mobiele structuren van variabele grootte (8-12mm), wat leidde tot de diagnose van cutane myiasis. Bij nadere inspectie was er inderdaad een centrale opening zichtbaar op elke nodule. Na het aanbrengen van vaseline onder een occlusief verband werd één *human botfly* larve verwijderd. De overige twee noduli werden ingesneden onder lokale anesthesie en lachgas, met onder echogeleiding verwijdering van de twee resterende larven. Om bacteriële infectie te voorkomen werd amoxicilline/clavulaanzuur gecontinueerd tot volledige wondheling, gecombineerd met een lokaal beleid met povidonjodium en fusidinezuur. Vier dagen na de procedure was de inflammatie duidelijk afgenomen, met nog slechts minimaal resterende subcutane verhardingen.

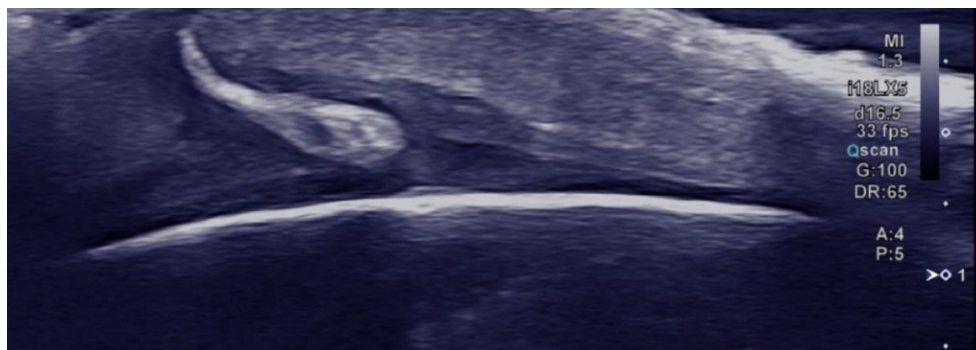
DISCUSSIE

Myiasis is afkomstig van het Griekse woord *myia* ('vlieg'), en verwijst naar de invasie van mensen of dieren door vliegenlarven. Myiasis kan onderverdeeld worden op basis van de relatie tussen gastheer en parasiet (obligaat parasitair, facultatief

parasitair, accidenteel) en de locatie van de aantasting (cutaan, nasofaryngeaal, oculair, auriculair, intestinaal en urogenitaal). Cutane myiasis is de meest voorkomende vorm en wordt op basis van de klinische presentatie onderverdeeld in de furunculaire vorm, migrerende vorm en wondmyiasis. [1-3]

De besmetting bij menselijke myiasis treedt voornamelijk op in (sub)tropische landen. Door het toenemende aantal reizigers, wordt myiasis steeds vaker gezien in niet-endemische regio's. [1] Twee soorten veroorzaken het merendeel van de furunculaire myiasis: *Dermatobia hominis* (human botfly) in Centraal- en Zuid-Amerika en *Cordylobia anthropophaga* (tumbu fly) in Afrika. [1-3]

Bij ons patiëntje ging het om *D. hominis* myiasis. Hij ging recent op reis naar Costa Rica (Centraal-Amerika). *D. hominis* is een obligate parasiet met een complexe levenscyclus, hij is het hele jaar door actief. De volwassen vlieg legt haar eitjes op een vector (muggen, vliegen of teken) of op planten. De eitjes worden overgedragen op de gastheer via een insectenbeet (dit fenomeen heet 'hitchhiking') of via direct contact met de plant. De eitjes komen uit bij contact met een warmbloedige gastheer, waarna de larve de huid penetreert via een haarfollikel, insectenbeetopening of huiddefect. Het larvenstadium duurt vijf tot tien weken. De in de huid uitgerijpte larven verlaten de gastheer en vallen op de grond, waar ze zich verpoppen tot een vlieg, en de levenscyclus herhaalt zich. Bij penetratie van de larve ontwikkelt zich een kleine erythemateuze papel die later een nodule wordt die lijkt op een furunkel. De larve houdt een centrale opening in de laesie waardoor ze kan ademen. [1-3]

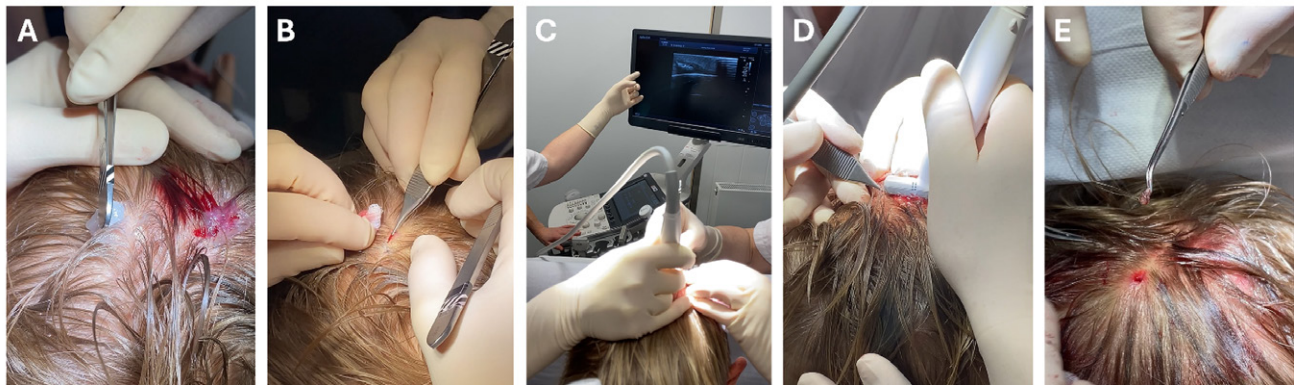


Figuur 1. Echografie van de cutane zwellingen toont echogene mobiele structuren, overeenstemmend met larven.

¹ Dermatologie, AZ Sint-Jan, Brugge

² Pediatrie, AZ Sint-Jan, Brugge

³ Radiologie, AZ Sint-Jan, Brugge



Figuur 2. Procedure van verwijdering van de larven. A: Aanbrengen van vaseline stimuleert de larven om naar buiten te komen. B: Peilen van de opening om de richting te bepalen. C en D: Visualisatie van larven onder echogeleiding. E: Verwijderen van een larve.

De diagnose van furunculaire myiasis is gebaseerd op een relevante reisgeschiedenis en de identificatie van typische laesies. Cutane nodules bevinden zich meestal op de hoofdhuid, het gezicht en de extremiteiten en zijn 2-3 cm in diameter. [1] De centrale ademhalingsopening laat een sereuze/bloederige afscheiding vrij, maar geen pus. De laesies kunnen stekende (nachtelijke) pijn aanvallen en jeuk veroorzaken. Regionale lymfadenopathie en koorts kunnen zich ontwikkelen, vooral bij de aanwezigheid van meerdere larven. De belangrijkste complicatie is bacteriële surinfectie. [2] Differentiële diagnoses van cutane myiasis omvatten insectenbeten, pyoderma gangrenosum, geïnflammeerde epidermale cysten, larva cutanea migrans, cutane leishmaniasis en tungiasis. [2,3] Echografie kan nuttig zijn als de diagnose onduidelijk blijft, omdat het de beweging van de larve kan detecteren. [2,3]. Een huidbiopsie is niet noodzakelijk, maar kan de aanwezigheid van een larve in de dermis of subcutis aantonen. [2]

De behandeling van furunculaire myiasis is gebaseerd op volledige verwijdering van de larve. Het achterblijven van een deel van de larve kan tot een ernstige inflammatoire reactie

met granuloomvorming leiden. Het afdekken van de opening van de laesie met een occlusieve stof (zoals vaseline) verstikt de larve, die dan naar buiten kruipt en met een pincet kan worden verwijderd. Soms is een chirurgische ingreep nodig waarbij de larve onder lokale anesthesie door een kleine incisie verwijderd wordt. Dit is vooral noodzakelijk bij *D. hominis* besmettingen omdat deze larve stekels ontwikkelt op zijn lichaam waarmee hij zich verankert in het huidweefsel en omdat het kopuiteinde breder is dan het staartuiteinde. [1-3] Er zijn meer complexe gevallen beschreven waarbij oraal ivermectine wordt gegeven. [2,3]. Lokale en systemische antibiotica zijn aangewezen bij bacteriële surinfectie. [1,2]. De letsels genezen met weinig tot geen littekenvorming. [2]. Preventieve maatregelen zoals het dragen van bedekkende kleding, muggennetten en muggenspray kunnen *D. Hominis* myiasis voorkomen. [1-3]

Europese artsen worden door toenemend internationaal reizen en klimaatverandering steeds vaker geconfronteerd met myiasis. *D. hominis* myiasis is de meest frequente vorm van cutane myiasis en wordt vaak ten onrechte gediagnosticeerd als een furunkel. Een revelante reisgeschiedenis en een hoge mate van verdenking zijn cruciaal voor de juiste diagnose en behandeling van cutane myiasis.

LITERATUUR

1. Robbins K, Khachemoune A. Cutaneous myiasis: a review of the common types of myiasis. *Int J Dermatol.* 2010;49(10):1092-8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04577.x. PMID: 20883399.
2. Solomon M, Lachish T, Schwartz E. Cutaneous myiasis. *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18(9):28. doi: 10.1007/s11908-016-0537-6. PMID: 27443558.
3. McGraw TA, Turiansky GW. Cutaneous myiasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):907-26; quiz 927-9. doi: 10.1016/j.jaad.2008.03.014. PMID: 18485982.

CORRESPONDENTIEADRES

Marleen Goeteyn

E-mail: marleen.goeteyn@azsintjan.be

Barbara Devocht

E-mail: barbara.devocht@ugent.be



Figuur 3. *Dermatitis hominis* larve



(N)iets mis met water

E. Geerardyn¹, A. Van Laethem², A. Stockman³

In dit artikel worden drie klinische acrale beelden uitgelicht waarbij patiënten een aggraving vermelden bij contact met water: met name pool palms, hereditary papulotranslucent acrokeratoderma en aquagenic syringal acrokeratoderma. We gaan dieper in op de klinische presentatie, pathofysiologie en geven enkele specifieke aandachtspunten mee.

Recent presenteerden twee jonge patiëntjes zich onafhankelijk van elkaar op de raadpleging met een gelijkaardig verhaal. Het ene jongetje van 6 jaar was bij zijn tante gaan zwemmen toen hij roodheid op zijn handpalmen en vingers kreeg. Er was weinig subjectieve last en de letsels verdwenen spontaan. Twee weken later ging hij terug bij zijn tante zwemmen en verschenen opnieuw dezelfde letsels. Bij de tweede episode bleef de roodheid langer staan, maar ook nu trad er spontane resolutie op, voorafgegaan door witverkleuring en vervelling. Hij gaat regelmatig in bad en zwemt in de zwemclub zonder ontwikkelen van gelijkaardige letsels.

Hetzelfde relaas horen we bij een tweede casus, eveneens een jongen van 7 jaar oud die op reis was in Italië op het moment dat hij rode uitslag kreeg op zijn handpalmen en vingers. Klinisch onderzoek op moment van consulteren toonde volstrekt letselvrije handen. Op foto's genomen tijdens de episode zagen we palmail gerimpelde huid zoals gezien wordt na langdurig contact met water, opvallend erytheem ter hoogte van de vetkussentjes van alle vingers en metacarpofalangeaal en ten slotte witte niet-gespannen blaren palmail op de distale falanxen. (figuren 1-6)



Figuur 1-6. Klinisch beeld palmail met gerimpelde huid zoals gezien wordt na langdurig contact met water, erytheem ter hoogte van de vetkussentjes van alle vingers en metacarpofalangeaal en witte niet-gespannen blaren op de distale falanxen.

¹ Arts-assistent in opleiding, dienst dermatologie, UZ Leuven

² Dermatoloog, dienst dermatologie, UZ Leuven

³ Dermatoloog, dienst huid- en haarziekten, AZ Delta Torhout

Op basis van het klinisch beeld, in combinatie met de herhaaldelijke setting van zwembadomgeving werd de diagnose pool palms gesteld. Dit is een goedaardige frictiedermatitis die ontstaat door herhaaldelijk schrapend of wrijvend contact met ruwe oppervlakken van zwembadboorden in combinatie met hyperhydratatie van de corneale laag. [1] Gewoon zwemmen of in bad gaan volstaat dus niet voor het ontwikkelen van pool palms aangezien hierbij veelvuldig contact met de boord ontbreekt en/of deze boord voornamelijk glad is. Meestal betreffen het jonge kinderen in de leeftijdscategorie 3-12 jaar. [1-3] De hypothese hierbij is enerzijds dat de huid van kinderen nog fragieler is en anderzijds dat zij al spelende meer contact maken met de zijkant van het zwembad. [1] De letsels manifesteren zich op de handpalmen als erythemateuze (papulo)plaques met of zonder blaren en dan hoofdzakelijk op de vetkussentjes en contactplaatsen. Munshi et al. rapporteren gelijkaardige letsels op de voeten ten gevolge van de ondergrond van het zwembad. [3] De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld. De behandeling bestaat in de eerste plaats uit herkenning van het fenomeen zodat ouders en kinderen gerustgesteld kunnen worden. Spontane resolutie zonder littekens treedt op binnen enkele dagen na het vermijden van zwembaden. Eén case report vermeldt een positief effect bij het preventief gebruik van een chemische barrière-crème met dimethicone. [1] Differentieel diagnostisch kan ook gedacht worden aan juveniele plantaire dermatose, allergische contactdermatitis of fytofotodermatitis. Juveniele plantaire dermatose komt in de juiste leeftijdscategorie voor, hoofdzakelijk bij jongens. Het wordt gekenmerkt door chronisch erytheem, schilfering en/of pijnlijke kloven op de voetzolen en huidplooien van de tenen. Typisch is het erger in de winter en bij atopische patiënten. De handen zijn zeldzaam betrokken. [4] Allergische contactdermatitis of fytofotodermatitis zijn typisch meer symptomatisch en kunnen met behulp van expositie-anamnese onderscheiden worden.

We maken graag de brug met een tweede aandoening waarbij een 65-jarige patiënte een deterioratie vermeldde bij contact met water. Ze consulteert omwille van jarenlang bestaande persisterende, gelige harde, asymptomatische keratotische papels op de handpalmen. Bij onderdompeling in water worden deze prominenter aanwezig. Dit beeld past bij hereditair papulotranslucent acrokeratoderma, een autosomale dominante aandoening die meestal rond de puberteit of jongvolwassen leeftijd start. Andere namen zijn punctate palmoplantar hyperkeratosis type 3 of focal acral hyperkeratosis. [5] Het wordt gekenmerkt door asymptomatische stevig gelige doorzichtige papels van 1 tot 3 mm op handpalmen en voetzolen. (figuren 7-11) De papels zijn persisterend en worden geaccentueerd door expositie met water. Histologisch wordt hyperkeratose, hypergranulose en acanthose gezien zonder afwijkingen aan zweetklierafvoergangen of elastisch weefsel. [5,6] Dit laatste in tegenstelling tot acrokeratoelastoïdose waarbij abnormale elastinevezels (elastorrhesis) gezien worden. Klinisch zijn beide aandoeningen moeilijk van elkaar te onderscheiden. Al heeft acrokeratoelastoïdose de neiging zich ter hoogte van de marginale zijdes van vingers en handpalmen te situeren en wordt er geen accentuatie door contact met water vermeld. [7]



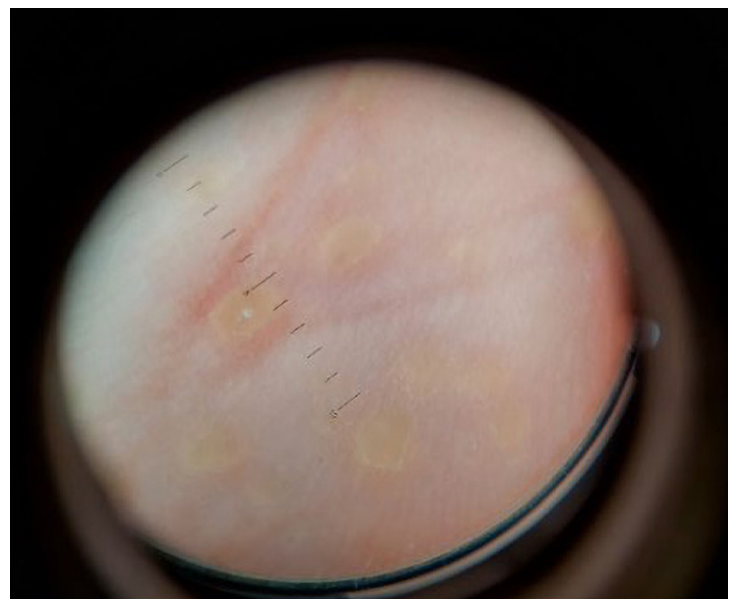
Figuur 7. Klinisch beeld handpalmen vóór waterexpositie.



Figuur 8. Klinisch beeld handpalm rechts na waterexpositie.



Figuur 9-10. Detailfoto van figuren 7 en 8 met gelige harde keratotische papels op beide handpalmen.



Figuur 11. Dermatoscopisch beeld.



Figuur 12. Klinisch beeld handpalmen met witte tot huidkleurige gemacereerde papels. (Medhus EJ, DeVore AC, DeVore K. Aquagenic palmoplantar keratoderma therapeutic response to topical glycopyrronium. JAAD Case Reports. 2021;13:17-9).

Recent identificeerde een Chinese groep een pathogene splicing mutatie op chromosoom 12 binnen 1 familie met acroelastoidose. [8] Therapie is optioneel, maar veelal onsuccesvol. Topische corticosteroïden en meerdere lokaal keratolytische middelen worden beschreven, met name ureum, salicylzuur, ammoniumlactaat, retinoïden etc. [5]

Ten slotte, treden bij aquagenic syringaal acrokeratoderma transiënt brandende witte tot huidkleurige gemacereerde papels op ter hoogte van de handpalmen na kort contact met water, onafhankelijk van temperatuur of wrijving. (figuur 12) Deze verdwijnen volledig bij vermijden van waterexpositie. Histologisch onderzoek toont gedilateerde zweetklierafvoergangen en hyperkeratose. De aandoening kan geassocieerd zijn met mucoviscidose, waarbij 40 tot 84% van de patiënten met mucoviscidose dit fenomeen vertonen. [9,10] Zeker bij positieve (familiale) anamnese zijn een zweetest en/of genetische counseling te overwegen ter verdere investigatie. Ook medicatie kan gelijkaardige klachten uitlokken, waarbij NSAID's meest beschreven zijn. [9-11] De oorzaak is tot nog toe onduidelijk, maar er circuleren verschillende hypothesen, waarbij verhoogde wateropname in het stratum corneum door toegenomen natriumretentie de meeste gesuggereerde is. [9,10] Een tweede hypothese is een structureel of functioneel defect van het stratum corneum. Ook verhoogde activiteit van het sympathisch zenuwstelsel en hun effect op de eccrine zweetklieren zou een rol spelen, wat het positief effect van orale en topische anticholinergica kan verklaren. [10] Andere

voorgestelde behandelingen zijn 20% aluminium chloride hexahydraat, iontoforese en botulinum toxine injecties. [9]

De drie beschreven klinische beelden, met name pool palms, hereditary papulotranslucent acrokeratoderma en aquagenic syringaal acrokeratoderma worden uitgelokt of geaccentueerd bij contact met water. Het betreffen goedaardige fenomenen. We onderstrepen dan ook het belang om deze entiteiten te herkennen zodat onnodige ongerustheid en diagnostische onderzoeken vermeden kunnen worden.

SAMENVATTING

We beschrijven drie klinische acrale beelden, met name pool palms, hereditary papulotranslucent acrokeratoderma en aquagenic syringaal acrokeratoderma, die uitgelokt of geaccentueerd worden bij contact met water.

Twee jonge patiëntjes vertonen erytheem en blaarvorming op de vetkussens van de handpalmen en vingers. De letsels treden steeds op na een zwempartij, passend bij pool palms. Deze frictiedermitis ontstaat door herhaaldelijk wrijven van de handpalmen tegen ruwe zwembadboorden. Spontane heling zonder littekens treedt op bij vermijden van dit contact. Bij hereditary papulotranslucent acrokeratoderma en aquagenic syringaal acrokeratoderma ontbreekt de frictiecomponent. In het geval van de eerste conditie, met

autosomaal dominante overerving, zijn de aanwezige harde gelige glazige papels persisterend. Aquagenic syringeal acrokeratoderma wordt gekenmerkt door transiënte gemacereerde papels op de handpalmen bij contact met water en kan geassocieerd zijn met mucoviscidose. Het betreffen goedaardige fenomenen waarbij we het belang van adequate herkenning onderstrepen om onnodige ongerustheid en diagnostische onderzoeken te vermijden.

TREFWOORDEN

Handpalmen – zwembad – frictiedermatitis – acrokeratose - waterexpositie

KEYWORDS

Palms - swimming pool - friction dermatitis – acrokeratosis - aquagenic

LITERATUUR

1. Cutrone M, Valerio E, Grimalt R. Pool palms : A case report. *Dermatology Case Reports*. 2019;4(2):4–5.
2. Mansilla-Polo M, Rodríguez-Serna M, Abril-Pérez C, Martín-Torregrosa D, Torres-Navarro I, Botella-Estrada R. Pool palms: children and swimming pool problems. *Int J Clin Investig Case Reports*. 2023;02(01):06–7.
3. Munshi M, Borradori L, Yawalkar N, Heidemeyer K. Pool toes: A case report. *Case Rep Dermatol*. 2023;15(1):31–4.
4. Van Dijk E, Van Ketel WG, Neering H. Juvenile plantar dermatosis: a new pathological condition? *Ned Tijdschr Geneesk*. 1978;122(7):223–8.
5. Kim BJ, Kim J, Oh SH. Hereditary papulotranslucent acrokeratoderma: prominent clinical presentation after water exposure. *Ann Dermatol*. 2019;31(Suppl):S52.
6. Sracic JK, Krishnan RS, Nunez-Gussman JK, Orengo IF, Hsu S. Hereditary papulotranslucent acrokeratoderma: A case report and literature review. *Dermatol Online J*. 2005;11(3).
7. Bogle MA, Hwang LY, Tschen JA. Acrokeratoelastoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(3):448–51.
8. Zhu Y, Bai Y, Yan W, Li M, Wu F, Xu M, et al. A mutation in CCDC91, Homo sapiens coiled-coil domain containing 91 protein, cause autosomal-dominant acrokeratoelastoidosis. *Eur J Hum Genet*. 2024;32(6):647–55.
9. Cemil BC, Gonul M, Gokce A, Bilen G. Aquagenic syringeal acrokeratoderma: Report of a case with dermoscopic findings. *Indian J Dermatol*. 2018 Jul 1;63(4):359.
10. Medhus EJ, DeVore AC, DeVore K. Aquagenic palmoplantar keratoderma therapeutic response to topical glycopyrronium. *JAAD Case Reports*. 2021;13:17–9.
11. Uyar B. Aquagenic syringeal acrokeratoderma. *Indian J Dermatol*. 2014 Nov 1;59(6):632.

CORRESPONDENTIEADRES

Emma Geerardyn

E-mail: emma.geerardyn@uzleuven.be



Als de inkt ontsteekt ...

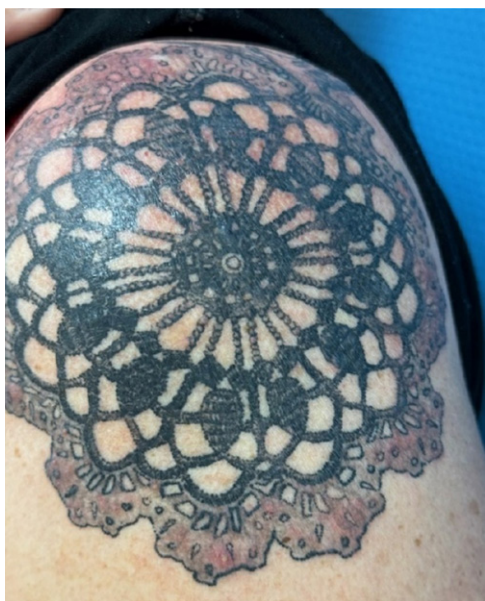
L. Nijman¹, N.A. Ipenburg²

Tatoeagegerelateerde dermatologische klachten komen frequent voor. [1] De meest voorkomende cutane reacties manifesteren zich acuut na het aanbrengen van een tatoeage en verdwijnen doorgaans spontaan binnen enkele weken. Chronische tatoeagegerelateerde huidproblemen omvatten een uitgebreide differentiële diagnose, waaronder infecties, allergische reacties op tatoeage inkt en sarcoïdose. In deze casus wordt een zeldzame vorm van een tattoo-geassocieerde infectie beschreven.

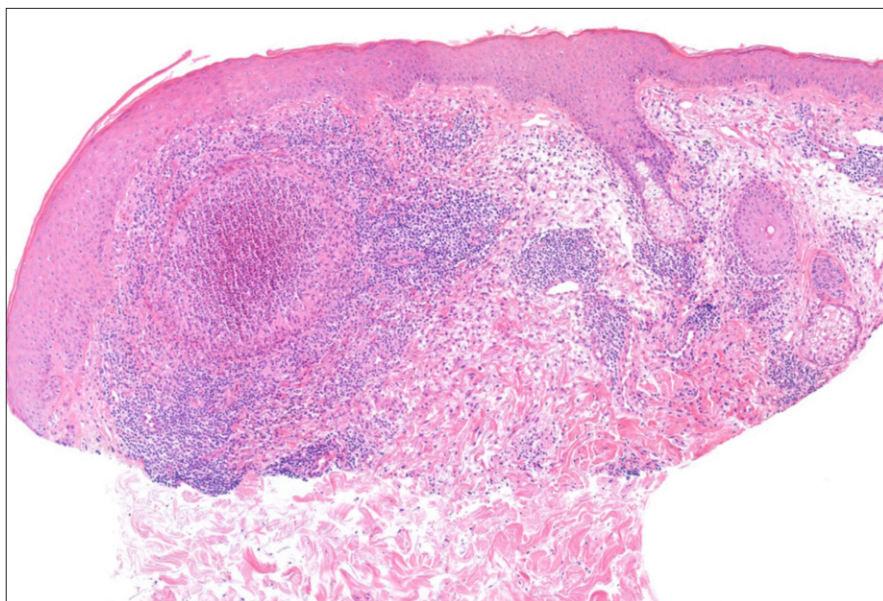
CASUS

Een gezonde 52-jarige vrouw werd door haar huisarts verwezen naar de tattoopoli van het Amsterdam UMC. Patiënte had een zwarte tattoo met schaduwpartijen op haar schouder laten zetten door een professionele tatoeëerder. Tijdens het genezingsproces ontwikkelde zij in de schaduwpartijen confluërende erythemateuze papels en pustels (afbeelding 1). De huidafwijkingen beperkten zich tot deze schaduwpartijen. Behandeling met clobetasolzalf door de huisarts was ineffectief. Op basis van de aanwezigheid van pustels in enkel de schaduwpartijen werd een (atypische) mycobacteriële infectie het meest waarschijnlijk geacht. Sarcoïdose, vreemdlichaamreactie op tatoeage inkt en een banale bacteriële infectie werden ook overwogen. Histopathologisch onderzoek toonde een perivasculaire lymfoplasmocellulaire ontstekingsreactie met een enkel granuloom, zonder aanwijzingen voor sarcoïdose (afbeelding 2). Wel werden enkele zuurvaste staven waargeno-

men, wat een atypische mycobacteriële infectie deed vermoeden. Initieel waren zowel de PCR op atypische mycobacteriën als het kweekbiopt negatief. Vanwege hoge verdenking op een atypische mycobacteriële infectie werden de biopten herhaald. De afgenomen PCR was nu positief voor *Mycobacterium avium* complex. Tijdens navraag meldde patiënte dat vier andere cliënten van dezelfde tatoeëerder vergelijkbare klachten hadden ontwikkeld na gebruik van dezelfde schaduwinkt. In overleg met patiënte werd een melding gedaan bij de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA). Inspecteurs van de NVWA hebben ook al de desbetreffende tattooshop bezocht. De schaduwinkt wordt nog geanalyseerd op aanwezigheid van *Mycobacterium avium* complex. Deze atypische mycobacterie veroorzaakt voornamelijk ziekte bij immuungecompromitteerde patiënten en bij patiënten met structurele longschade. [2] Patiënte werd verwezen naar de internist infectioloog. Uitgebreide laboratoriumdiagnostiek en



Afbeelding 1



Afbeelding 2

¹ Coassistent, afdeling Dermatologie Amsterdam UMC, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie Amsterdam UMC, Amsterdam

een CT-thorax toonden, afgezien van een licht verhoogd CRP, geen afwijkingen. Infecties met *Mycobacterium avium* complex vereisen vaak langdurige, complexe antibioticaregimes, die frequent gepaard gaan met bijwerkingen. Spontane klaring is mogelijk bij patiënten met een intact immuunsysteem. Vanwege de milde symptomatologie werd gekozen voor een nauwkeurige follow-up. Circa een jaar na het zetten van de tatoeage was patiënte klachtenvrij.

DISCUSSIE

Mycobacterium avium complex is een groep van atypische mycobacteriën die voorkomt in onder andere water en bodemgrond. [2] In de literatuur zijn slechts enkele casussen van cutane atypische mycobacteriële infecties gerelateerd aan tatoeages beschreven. Andere frequent geïsoleerde pathogenen in dergelijke gevallen zijn *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus* en *Mycobacterium fortuitum*. [3,4] Dergelijke infecties worden doorgaans gezien bij tatoeages waarin schaduwinkt is gebruikt en ontstaan door contaminatie van de inkt, onhygiënisch gebruik van apparatuur, of onvoldoende steriele omstandigheden tijdens het tatoeëren. Traditioneel wordt schaduwinkt bereid door zwarte inkt te verdunnen met water of andere vloeistoffen. In deze casus ging het echter om industrieel vervaardigde schaduwinkt. Klinisch manifesteren deze infecties zich vaak tussen één en vier weken na het aanbrengen van een tatoeage. [3] Typische klachten omvatten papels, pustels en erytheem. Histopathologisch onderzoek toont granuloomvorming zonder specifieke kenmerken. [5] Helaas blijken zowel de PCR als de kweken vaak negatief te zijn voor atypische mycobacteriën. [3] Het is essentieel om tijdens de anamnese na te vragen of andere personen, die met dezelfde inkt zijn getatoeëerd, soortgelijke klachten ervaren. Deze casus benadrukt het belang van een uitgebreide anamnese en het systematisch herhalen van huidbiopten bij verdenking op een tattoo-geassocieerde cutane atypische mycobacteriële infectie.

TREFWOORDEN

Tattoodermatitis - atypische mycobacterie - mycobacterium avium complex

KEYWORDS

Tattoo dermatitis - atypical mycobacteria - mycobacterium avium complex

LITERATUUR

1. Islam PS, Chang C, Selmi C, Generali E, Huntley A, Teuber SS, et al. Medical complications of tattoos: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(2):273–86.
2. To K, Cao R, Yegiazaryan A, Owens J, Venketaraman V. General overview of nontuberculous mycobacteria opportunistic pathogens: *Mycobacterium avium* and *mycobacterium abscessus*. *J Clin Med.* 2020;9(8):1–24.
3. Brooks J, Behrens E, Prickett K. Painful and pruritic papules in the gray shading of a tattoo. *JAMA Dermatol.* 2016;152(2):205–6.
4. Lobo Y, Lun K. Tattoo-associated cutaneous *Mycobacterium mageritense* infection: A case report and brief review of the literature. *Case Rep Dermatol.* 2021;13(3):513–20.
5. Griffin I, Schmitz A, Oliver C, Pritchard S, Zhang G, Rico E, et al. Outbreak of tattoo-associated nontuberculous mycobacterial skin infections. *Clinical Infectious Diseases.* 2019;69(6):949–55.

CORRESPONDENTIEADRES

Norbert Ipenburg

E-mail: n.ipenburg@amsterdamumc.nl



Eruptieve pseudoangiomatose bij klinisch opgenomen patiënten: een uitbraak?

J.I. Olydam¹, H.B. Thio², T.E.C. Nijsten³

Eruptieve pseudoangiomatose (EPA) is een acuut en self-limiting exantheem, gekenmerkt door angiomateuze papels van enkele millimeters, vaak omgeven door een bleke halo. De diagnose werd voor het eerst beschreven bij 4 kinderen in 1969 door Cherry et al. met het ECHO (enteric cytopathogenic human orphan) virus. [1] EPA komt zowel bij kinderen als volwassenen voor. De exacte pathogenese is nog niet bekend. Er lijkt er een relatie te zijn met virusinfecties (o.a. COVID en ECHO), insectenbeten, immuungecompromitteerde status en medicatie. [2-6] Daarnaast is er een seizoensgebonden trend, waarbij de meeste gevallen in de zomerperiode optreden. Wij beschrijven vier klinisch opgenomen patiënten op de afdeling interne geneeskunde in de periode augustus met een exantheem passend bij eruptieve pseudoangiomatose.

CASUÏSTIEK

Casus 1

Een 62-jarige patiënte werd opgenomen op de afdeling cardiologie in verband met progressieve dyspneu bij chronisch hartfalen op basis van een gedilateerde cardiomyopathie. Tijdens haar opname ontwikkelde zij rode bultjes over de armen en benen, die geen jeuk of pijnklachten gaven. Patiënte was niet ziek en had geen koorts of bovenste luchtwegklachten.

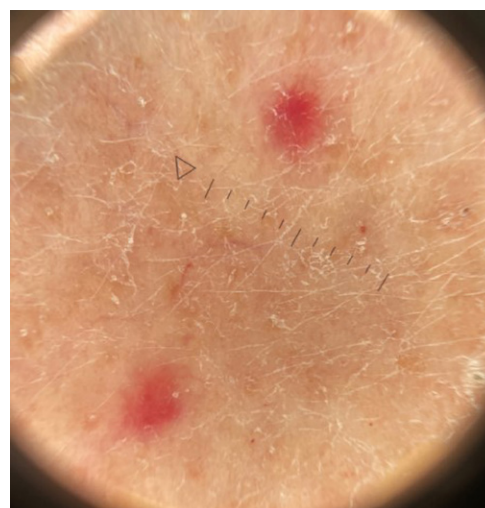
Verspreid over de extremiteiten werd een veertigtal erythematuze niet geheel wegdrukbare papels met rondom witte hof gezien (afbeelding 1 en 2). Bij dermatoscopie werd het beeld van angiomateuze papels gezien (afbeelding 3). Het huidbiopt van het onderbeen rechts liet een perivascuair lymfocytair infiltraat zien, met erythrocytenextravasatie. Er was geen sprake van eosinofilie of fibrinoïde necrose. Binnen twee weken waren alle papels spontaan verdwenen.



Afbeelding 1. Ter plaatse van het rechter onderbeen multiple erythemateuze papels van enkele millimeters omgeven door een bleke halo.



Afbeelding 2. Ter plaatse van de binnenzijde van het rechter onderbeen multiple erythemateuze papels van 2-4 mm omgeven door een bleke halo.



Afbeelding 3. Beeld bij dermatoscopie van een tweetal niet geheel wegdrukbare erythemateuze papels, gelijkend op angiomen.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog en afdelingshoofd, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Casus 2

76-jarige patiënte was opgenomen op de afdeling interne in verband met urosepsis met bij een gemetastaseerd bijnierschorscarcinoom. Er was sprake van plots ontstane rode bultjes op het gelaat en de arm aan de rechterzijde, welke geen klachten gaven. De huidafwijkingen zijn niet duidelijk voorafgegaan door koorts. Bij onderzoek werden wegdrukbare erythemateuze papels van 1-3 mm gezien op de rechterhelft van het gelaat en rechterarm inclusief de handrug. Vanwege haar slechte algehele conditie werd afgezien van verdere diagnostiek via huidbiopten.

Casus 3

Een 33-jarige patiënte werd opgenomen op de MPU in verband met anti-NMDAR encefalitis bij waarschijnlijk een teratoom van haar rechter adnex. Patiënte werd hiervoor uitgebreid behandeld met methylprednisolon, IVIG en rituximab. Tijdens de opname ontwikkelde zij plots ontstane rode bultjes op de rechterzijde van het gelaat doorlopend naar de extremiteiten, zonder jeuk of pijnklachten. Er was sprake van multiple erythemateuze geheel wegdrukbare papels van 2-3 mm verspreid over de extremiteiten en het gelaat. Gezien patiënte haar klinische conditie werd afgezien van huidbiopten. Het huidbeeld verdween gedurende de opname binnen tien dagen.

Casus 4

Een 88-jarige patiënte werd opgenomen op de afdeling interne in verband met decompensatio cordis bij een gemetastaseerd midgut neuro-endocriene tumor. Er was sprake van plots ontstane rode papels ter plaatse van het gelaat, inclusief het oor en de handpalmen. Er was geen sprake van koorts of bovenste luchtwegklachten. Ter plaatse van met name de rechterhelft van het gelaat doorlopend tot het rechteroog werden wegdrukbare erythemateuze papels van 1-3 mm gezien met rondom een bleke halo. Er werd afgezien van verder onderzoek via huidbiopten. Het huidbeeld verdween spontaan binnen twee weken.

DISCUSSIE

Eruptieve pseudoangiomatose is een relatief zeldzaam en self-limiting exantheem dat bij zowel bij kinderen als volwassenen kan voorkomen. Hoewel de etiologie onduidelijk blijft, zijn er aanwijzingen dat EPA mogelijk een virale oorsprong heeft. Er zijn case reports beschreven waarbij een associatie met het SARS-Covid en parvo B19 virus wordt gesuggereerd. [3,5] Waarbij de huidafwijkingen optreden na prodromale verschijnselen zoals koorts en of bovenste luchtwegklachten.

Een recente translationele studie laat zien dat het STING-signaling pathway als onderdeel van het aangeboren immuunsysteem, een rol speelt bij de antivirale en antitumor respons. [7] De bevindingen suggereren daarnaast dat hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) de activiteit van STING-signalering kan onderdrukken, wat mogelijk de gevoeligheid voor virale infectie verhoogt. Dit zou een rol kunnen spelen in de pathogenese van eruptieve pseudoangiomatose bij patiënten die al immuungecompromiteerd zijn.

In drie van de vier beschreven gevallen was er sprake van een verminderde immuun status, tweemaal als gevolg van gemetastaseerde carcinomen en eenmaal door immunosuppressieve medicatie. De klinische kenmerken binnen onze casussen waren vergelijkbaar, namelijk erythemateuze wegdrukbare papels van enkele millimeters in diameter, zonder jeuk, met name ter plaatse van de extremiteiten en het gelaat. Er was geen sprake van prodromale symptomen. Ondanks de verschillende comorbiditeiten was er in alle gevallen sprake van spontane genezing binnen 14 tot 21 dagen.

Histopathologisch onderzoek laat doorgaans een normale epidermis zien gedilateerde bloedvaten met plompe endotheel cellen en een perivascuair lymfocytair infiltraat, zoals ook in onze eerste casus werd beschreven. Het papulaire aspect zou kunnen worden verklaard door perivascuair oedeem. [8] Er wordt gedacht dat capillaire dilatatie het gevolg is van een direct viraal effect op de endotheel cellen dan wel een secundair gevolg van antigeen-antilichaam binding op vasculair niveau.

Eruptieve pseudoangiomatose is een relatief zeldzame huidaandoening, waarschijnlijk van virale origine, waarbij de immuunstatus van de patiënt ook een belangrijke rol lijkt te spelen. Het is mogelijk dat deze diagnose vaker voorkomt dan wordt gerapporteerd, gezien het plots ontstaan en het zelflimiterende karakter.

SAMENVATTING

Eruptieve pseudoangiomatose (EPA) is aan plots ontstaan en self-limiting exantheem gekenmerkt door angiomateuze papels van enkele millimeters, vaak omgeven door een bleke halo. De exacte pathogenese is onbekend, maar er lijkt er een verband zijn met virale infecties, insectenbeten en immuungecompromiteerde status.

Wij zagen vier opgenomen patiënten met een vergelijkbare huidafwijkingen, waarvan drie met een verminderde immuunstatus. Alle patiënten vertoonden erythemateuze wegdrukbare papels van enkele millimeters in diameter, voornamelijk gelokaliseerd op de extremiteiten en het gelaat, zonder jeuk. Histopathologisch onderzoek toonde een perivascuair lymfocytair infiltraat, met erythrocytenextravasatie. Er was sprake van spontane genezing binnen 2-3 weken.

Eruptieve pseudoangiomatose is een relatief zeldzame huidaandoening, mogelijk van virale origine, echter lijkt de immuunstatus van een patiënt een rol te spelen. Door het acute begin en zelflimiterende beloop wordt de aandoening waarschijnlijk vaak niet herkend. Was er sprake van een uitbraak of wordt eruptieve pseudoangiomatose simpelweg ondergerapporteerd?

TREFWOORDEN

Eruptieve pseudoangiomatose - papuleus exantheem - immuungecompromiteerde patiënten

LITERATUUR

1. Cherry JD, Bobinski JE, Horvath FL, Comerci GD. Acute hemangioma-like lesions associated with ECHO viral infections. *Pediatrics*. 1969;44(4):498-502. PMID: 5346628.
2. Alonzo Caldarelli A, Barba P, Hurtado M. Eruptive pseudoangiomatosis and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Int J Dermatol*. 2021;60(8):1028-1029. doi: 10.1111/ijd.15598. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33846968; PMCID: PMC8251449.
3. Gutiérrez-Meré R, Soto-García D, Álvarez-Álvarez C, Flórez Á. Eruptive pseudoangiomatosis and SARS-CoV-2 infection, a case series. *Int J Dermatol*. 2023;62(6):e363-e364. doi: 10.1111/ijd.16599. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36708126.
4. González Saldaña S, Mendez Flores RG, López Gutiérrez AF, et al. Eruptive pseudoangiomatosis in adults with immune system disorders: A report of two cases. *Dermatol Reports*. 2020;12(3):8836. doi: 10.4081/dr.2020.8836. PMID: 33408842; PMCID: PMC7772766.
5. Maqsood F, Vassallo C, Derlino F, Croci GA, Ciolfi C, Brazzelli V. Eruptive pseudoangiomatosis: Clinicopathological report of 20 adult cases and a possible novel association with Parvovirus B19. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(2):adv00398. doi: 10.2340/00015555-3761. PMID: 33554264; PMCID: PMC9366690.
6. Restano L, Cavalli R, Colonna C, Cambiaghi S, Alessi E, Caputo R. Eruptive pseudoangiomatosis caused by an insect bite. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:174-175.
7. Gao C, Xiao C, Wang M, Liang X, et al. HIF-1 transcriptionally regulates basal expression of STING to maintain cellular innate immunity. *J Immunol*. 2024;213(4):494-505, Yang JH, Kim JW, Park HS, Jang SJ, Choi JC. Eruptive pseudoangiomatosis. *J Dermatol*. 2006;33(12):873-6. doi: 10.1111/j.1346-8138.2006.00199.x. PMID: 17169093.
8. Kim JE, Kim BJ, Park HJ, Park YM, et al. Clinicopathologic review of eruptive pseudoangiomatosis in Korean adults: report of 32 cases. *Int J Dermatol*. 2013 Jan;52(1):41-5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05404.x. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23113694.

CORRESPONDENTIEADRES

Jill Olydam

E-mail: j.olydam@erasmusmc.nl



Vismodegib behandeling bij locally advanced basaalcelcarcinoom

A.N. Shifai¹, T.V.M. Bruijn², M.W. Bekkenk³, L.A. van der Velden⁴, B. Zupan-Kajcovski⁵, Y.S. Elshot⁶

CASUS

Een 80-jarige vrouw werd verwezen naar de polikliniek Dermatologie van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis vanuit de polikliniek Hoofd-halschirurgie vanwege multipele basaalcelcarcinomen in het gelaat. Haar medische voorgeschiedenis vermeldde meerdere basaalcelcarcinomen die geëxcideerd waren. De huidige laesies waren al maanden tot jaren

aanwezig en vertoonden geleidelijke groei. Bij lichamelijk onderzoek werden er tien ulcererende en erosieve plaques in het gelaat waargenomen. De grootste laesie bevond zich op de mediale zijde van de rechter wang doorlopend tot de ala nasi en cutane bovenlip en was 6 x 4,5 cm (figuur 1).

Vanwege de uitgebreidheid en locaties van de laesies werd beeldvorming met MRI verricht, waarbij een cutaan en subcutaan ruimte-innemend proces ter hoogte van de rechterwang werd vastgesteld. Er waren geen aanwijzingen voor botaantasting of intra-orbitale uitbreiding.

De behandeling loopt via een gespecialiseerd, multidisciplinair spreekuur van dermatologen en hoofd-halschirurgen. Er werd gekozen voor een behandeling met vismodegib 150 mg eenmaal daags oraal. Gedurende de behandeling rapporteerde de patiënte als bijwerkingen dysgeusie en milde alopecia. Na drie maanden behandeling was er sprake van sterke remissie van de tumor op de rechterwang, echter met forse retractie van het gelaat en geringe orale incontinentie. De overige laesies waren klinisch volledig in remissie (figuur 2). Patiënte was tevreden over de behandeling en het voorlopige resultaat.

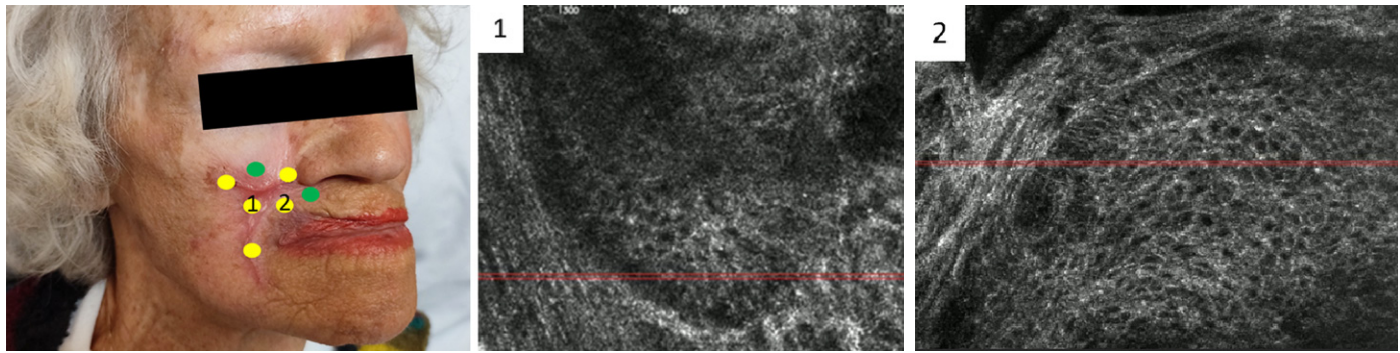


Figuur 1. Multipele basaalcelcarcinomen bij eerste klinische presentatie.



Figuur 2. Restlitteken na 3 maanden behandeling met vismodegib 1dd 150mg per os.

- ¹ Anios dermatologie, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis
- ² Anios en promovendus dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC & Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC & Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis.
- ⁴ Hoofd-hals chirurg, afdeling Hoofd-hals Oncologie en Chirurgie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis
- ⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis
- ⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC & Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis



Figuur 3. Resultaten van beoordeling via LC-OCT. De groene cirkels geven aan waar geen rest van het basaalcelcarcinoom gezien is. De gele cirkels tonen waar er wel resten van basaalcelcarcinoom zichtbaar was. Met cijfers zijn corresponderende LC-OCT beelden weergegeven.

Om te beoordelen of nog sprake was van resten van het basaalcelcarcinoom welke geëxcideerd konden worden, werd LC-OCT (Line-Field Confocal Optical Coherence Tomography) ingezet. Hieruit bleek dat er rondom het litteken nog uitgebreide tumorale resten aanwezig waren (figuur 3). Gezien de verwachting dat een chirurgische excisie zou leiden tot aanzienlijke cosmetische mutilatie, werd besloten de behandeling met vismodegib voort te zetten. De laesie op de wang zal vervolgd worden met MRI-scans en eventueel LC-OCT onderzoek.

DISCUSSIE

Het basaalcelcarcinoom is de meest voorkomende vorm van huidkanker bij mensen met lichte huidtypen. [1] Deze maligniteit wordt gekarakteriseerd door een langzaam groeiend gedrag en is voornamelijk lokaal destructief. Karakteristieke moleculaire veranderingen die ten grondslag liggen aan ontwikkeling van basaalcelcarcinomen zijn inactiverende mutaties in PTCH1 (70-90%) of activerendes mutatie in SMO (20%) in de Hedgehog-pathway, of een algeheel hoge mutatie last als gevolg van UV-radiatie. [2]

De standaardbehandelingen voor basaalcelcarcinomen zijn chirurgisch. [3] Voor patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd basaalcelcarcinoom kan systemische therapie worden overwogen. Hierbij zijn de Hedgehog-pathwayremmers vismodegib en sonidegib de eerste keuze. [4] Indien sprake is van intolerantie of progressie van het basaalcelcarcinoom tijdens behandeling met Hedgehog-pathwayremmers, is Cemiplimab, een anti-PD-1 checkpoint remmer, geregistreerd als tweedelijns therapie. [5]

De effectiviteit van vismodegib is geëvalueerd in de STEVIE-studie. [6] 1119 patiënten met lokaal gevorderd basaalcelcarcinoom werden behandeld met vismodegib 150 mg eenmaal daags oraal. Een objectieve respons (i.e. regressie van de tumor) werd bereikt bij 69% van de proefpersonen. Verder werd de werkzaamheid van sonidegib onderzocht in de BOLT-studie. [7] Hierbij werden 194 patiënten met lokaal gevorderde basaalcelcarcinomen behandeld met een dagelijkse dosering van 200 mg of 800 mg sonidegib. Een objectieve respons werd waargenomen bij respectievelijk 58% en 44% van de patiënten. In beide studies werden spierspasmen, alopecia,

smaakstoornissen en misselijkheid het vaakst gerapporteerd als bijwerkingen. Bijwerkingen resulteerden in een voortijdige stop van de behandeling bij ongeveer 30% van de deelnemers. Ook retractie van de huid bij behandeling met Hedgehog-inhibitoren is beschreven. [8]

Behandeling met Hedgehog-pathwayremmers wordt beschouwd als palliatieve therapie. In de beschreven studies bedroeg de mediane duur van respons tot progressie 23-26 maanden bij lokaal gevorderd basaalcelcarcinoom. [4] Derhalve zijn er studies opgesteld om te evalueren of Hedgehog-inhibitoren als neoadjuvante behandeling ingezet kunnen worden. De achterliggende hypothese is dat de systemische behandeling de grootte van de tumor drastisch zou kunnen laten inslinken, waarna een (meer) eenvoudige, curatieve excisie kan plaatsvinden. De VISMONEO-studie, een multicenter fase 2 klinische trial, onderzocht dit behandelregime. [9] Er werden 55 patiënten met lokaal gevorderd basaalcelcarcinoom geïncludeerd. Gedurende 4-10 maanden werden ze behandeld met vismodegib 150 mg eenmaal daags oraal, totdat het maximale klinische effect was bereikt. De primaire uitkomstmaat betrof reductie van functionele en esthetische morbiditeit van de chirurgische ingreep na vismodegib-behandeling, in vergelijking met de baseline situatie. Dit omvatte bijvoorbeeld de mogelijkheid om na vismodegib behandeling te volstaan met een partiële resectie van de neusvleugel in plaats van een totale neusamputatie. Bij 80% van de patiënten bleek een minder mutilerende chirurgische procedure mogelijk na behandeling met vismodegib. Echter, bij een follow-up van drie jaar werd bij 36% van de patiënten een recidief vastgesteld. Een mogelijke verklaring voor het hoge recidiefpercentage is dat basaalcelcarcinomen niet concentrisch krimpen tijdens behandeling met Hedgehog-pathwayremmers. Dit kan leiden tot het overblijven van zogenoemde (subklinische) skip-laesies, die tijdens de chirurgische excisie onopgemerkt blijven en op termijn uitgroeien tot klinisch zichtbare basaalcelcarcinomen.

Een LC-OCT-apparaat zou mogelijk een waardevolle rol kunnen spelen bij het detecteren van klinisch onzichtbare skip-laesies tijdens chirurgische excisie. LC-OCT is een in vivo beeldvormingstechniek die real-time zowel horizontale als verticale doorsneden van de huid met cellulaire resolutie

kan weergeven. De beelden hebben een penetratiediepte van ongeveer 0,5 mm in de huid. [10] In 2021 werd een pilotstudie uitgevoerd waarbij twintig oppervlakkige basaalcelcarcinomen werden behandeld met imiquimod 5%. Na zes weken behandeling waren er drie basaalcelcarcinomen die klinisch verdwenen leken, terwijl er met het LC-OCT apparaat wel nog resten van basaalcelcarcinoom werden gedetecteerd. [11] Tot op heden zijn er geen studies uitgevoerd om te beoordelen in hoeverre LC-OCT eventuele skip-laesies kan detecteren bij patiënten die behandeld zijn met systemische therapieën zoals vismodegib en sonidegib.

CONCLUSIE

Hedgehog-remmers kunnen effectief worden ingezet voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde basaalcelcarcinomen. Bij de meerderheid van de patiënten met lokaal gevorderd basaalcelcarcinoom wordt een objectieve respons bereikt, hoewel bijwerkingen frequent optreden met als gevolg voortijdig staken van de behandeling in 30%. De mediane duur van het effect van de behandeling bedraagt ongeveer 2 jaar, waarna vaak progressie optreedt. Ten tweede biedt het gebruik van Hedgehog-remmers als neoadjuvante therapie de mogelijkheid om minder functioneel invaliderende chirurgische excisies uit te voeren, maar het leidt tot op heden vaak tot locoregionale recidieven. Het inzetten van

LC-OCT als diagnosticum zou de follow-up kunnen verbeteren en beeldvorming-gerichte chirurgie mogelijk kunnen maken.

LITERATUUR

1. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2262-9. doi: 10.1056/NEJMra044151. PMID: 16306523.
2. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(10):743-54. doi: 10.1038/nrc2503. PMID: 18813320; PMCID: PMC4457317.
3. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Bijlagedocument Richtlijn Basaalcelcarcinoom (Herziening) 2024. Definitieve versie 28-03-2024.
4. Migden M, Farberg AS, Dummer R, Squitieri N, Hanke CW. A Review of hedgehog inhibitors sonidegib and vismodegib for treatment of advanced basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(2):156-165. doi: 10.36849/JDD.5657. PMID: 33538567.
5. Peris K, Fargnoli MC, Kaufmann R, Arenberger P, et al. EADOTM, EDFTM, ESTROTM, UEMSTM and EADVTM. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *Eur J Cancer*. 2023;192:113254. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113254. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37604067.
6. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017;86:334-348. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.022. Epub 2017 Nov 5. PMID: 29073584.
7. Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, et al. The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):113-125.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1226. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27067394.
8. Kahana A, Unsworth SP, Andrews CA, Chan MP, et al. Vismodegib for preservation of visual function in patients with advanced periocular basal cell carcinoma: The VISORB Trial. *Oncologist*. 2021;26(7):e1240-e1249. doi: 10.1002/onco.13820. Epub 2021 May 31. PMID: 33988881; PMCID: PMC8265335.
9. Bertrand N, Guerreschi P, Basset-Séguin N, Saiag P, et al. Vismodegib in neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma: First results of a multicenter, open-label, phase 2 trial (VISMONEO study): Neoadjuvant vismodegib in locally advanced basal cell carcinoma. *EClinicalMedicine*. 2021;35:100844. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100844. PMID: 33997740; PMCID: PMC8093898.
10. Boostani M, Bozsányi S, Suppa M, Cantisani C, et al. Novel imaging techniques for tumor margin detection in basal cell carcinoma: a systematic scoping review of FDA and EMA-approved imaging modalities. *Int J Dermatol*. 2024. doi: 10.1111/ijd.17496. Epub ahead of print. PMID: 39358676.
11. Verzi AE, Micali G, Lacarrubba F. Line-field confocal optical coherence tomography may enhance monitoring of superficial basal cell carcinoma treated with imiquimod 5% Cream: A pilot study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4913. doi: 10.3390/cancers13194913. PMID: 34638396; PMCID: PMC8507996.

SAMENVATTING

Een 80-jarige vrouw werd verwezen vanwege multipole basaalcelcarcinomen in het gelaat waarvan de grootste 6 x 4,5 cm was. Wegens de lokalisatie en uitgebreidheid werd patiënte behandeld met vismodegib eenmaal daags 150mg oraal. Hedgehog-remmers zoals vismodegib kunnen effectief worden ingezet voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde basaalcelcarcinomen. Bij de meerderheid van de patiënten wordt een objectieve respons bereikt, hoewel bijwerkingen frequent optreden met als gevolg voortijdig staken van de behandeling in 30% van de gevallen. De mediane duur van het effect van de behandeling bedraagt tot ongeveer 2 jaar, waarna vaak progressie optreedt. Het gebruik van Hedgehog-remmers als neoadjuvante therapie biedt theoretisch de mogelijkheid om minder, functioneel invaliderende excisies uit te voeren, maar het leidt tot op heden vaak tot locoregionale recidieven. Het inzetten van beeldvormende technieken zoals linefield confocale optical coherence tomography zou de kans op recidieven kunnen verminderen, echter hiervoor is meer onderzoek nodig.

TREFWOORDEN

Locally advanced basaalcelcarcinoom - Hedgehog-pathway remmers - LC-OCT

KEYWORDS

Locally advanced basal cell carcinoma - Hedgehog inhibitors - LC-OCT.

CORRESPONDENTIEADRES

Naweed Shifai

E-mail: a.shifai@nki.nl



It's never lupus

L. Vandermeersch¹, S. Lanssens², K. Vossaert², S. De Schepper³, J. Dehoorne⁴, M. Haspeslagh⁵, E. Coussens²

Een 7-jarig meisje kwam bij de dermatoloog in verband met jeukende erythemateuze plaques op handpalmen en voetzolen. Verder had ze een wit reticulair netwerk op lippen en wangslimvlies, suggestief voor Wickhamse striae. Er werd aan lichen planus gedacht. Anderzijds had ze een zalmroze patch op het verhemelte, wat in de richting van lupus kan hinten. Gezien de diagnostische twijfel werd een huidbiopsie uitgevoerd, hierin werden opvallende CD123 clusters gezien. De zeldzame diagnose van een palmoplantaire lichen planus-like lupus erythematosus keratoderma werd gesteld. Belangrijk om hierbij te onthouden is dat bij één op drie patiënten bij diagnose nog geen systeemlupus aanwezig is, maar deze zich wel kan ontwikkelen met een mediane vertraging van 4,5 jaar. Blijven screenen naar systeemlupus is van cruciaal belang.

CASUS

Een 7-jarig meisje meldt zich aan op de consultatie dermatologie omwille van een jeukende dermatose ter hoogte van de handen en voeten sinds enkele maanden (figuur 1) en letsels rondom en op de lippen sinds één week (figuur 2).

Bij klinisch onderzoek zagen we hyperkeratotische plaques die vooral op de drukplaatsen op de handpalmen en voetzolen aanwezig zijn. Verder is er een wit reticulair netwerk op de lippen en op het wangslimvlies te zien, wat zeer suggestief is voor Wickhamse striae. Dit alles doet ons in de richting van lichen planus denken. Anderzijds is er echter een zalmroze



Figuur 1. Erythemateuze plaques ter hoogte van de handpalmen en voetzolen passend bij de zeldzame diagnose: palmoplantaire lichen planus-like lupus erythematosus keratoderma.



Figuur 2. Wit reticulair netwerk dat aanwezig is op de lippen, passend bij Wickhamse striae. Dit kenmerk zou kunnen passen bij de diagnose van lichen planus.

patch aanwezig op het zacht verhemelte, dit is een hint om in de richting van systeemlupus te denken. Differentiaal diagnostisch wordt aldus aan lichen planus of lupus gedacht.

VOORGESCHIEDENIS

Op 5 maanden oude leeftijd consulteerde het meisje omwille van aanhoudende plaques op de voetzolen en de handpalmen (figuur 3) die reeds enkele maanden aanwezig waren. Toen werd lichen planus of een acropustulosis of infancy vermoed. Een huidbiopt ter histologische bevestiging werd niet uitgevoerd. Een belangrijk element in de familiale voorgeschiedenis is dat de moeder van het meisje sinds 14-jarige leeftijd gekend is met systeemlupus, dit is een aanvullend argument om zeker aan lupus te denken.

¹ Dermatoloog in opleiding, Dermatologie Maldegem

² Dermatoloog, Dermatologie Maldegem

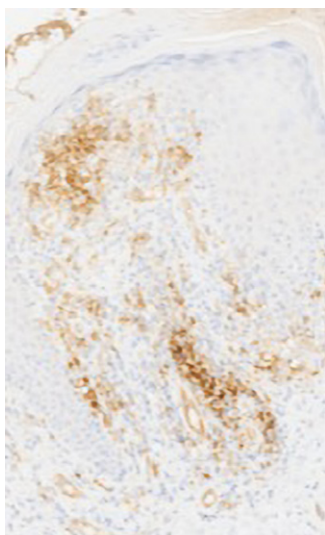
³ Dermatoloog, UZ Gent

⁴ Kinderreumatoloog, UZ Gent

⁵ Anatomopatholoog, Dermopat Gent



Figuur 3. Plaques op handpalmen en voetsohlen op 5 maanden oude leeftijd; toen werd lichen planus of een acropustulosis of infancy vermoed.



Figuur 4. In de huidbiopsie vielen bij de CD123 kleuring talrijke CD123 clusters op, deze zijn in het bruin te zien.

BIJKOMENDE ONDERZOEKEN

Er werd een huidbiopsie genomen ter hoogte van de linkerwijsvinger. Dit toont een oppervlakkige lichenoïde interfasedermatitis met premature differentiatie, wat passend is bij lichen planus. Na clinicopathologische correlatie werd een tamelijk zeldzame diagnose gesteld: een palmoplantaire lichen planus-like lupus erythematosus keratoderma. Het voorkomen van CD123 clusters ondersteunt deze diagnose (figuur 4). Een aanvullende bloedafname toont initieel geen bijzonderheden, behalve een mild positieve ANF van 1/80. Verdere anti-ENA en anti-DNA typering is negatief.

DIAGNOSE

Mucosale aantasting bij lupus is zeldzaam, maar mag niet worden miskend als lichen planus (LP). [1] De zalmroze patch op het verhemelte was een diagnostische clue om richting lupus te denken.

De palmoplantaire lichen planus-like lupus erythematosus keratoderma is een ondergediagnosticeerde en kenmerkende cutane manifestatie van systemische of subacute lupus erythematosus. Het dient te worden onderscheiden van palmoplantaire discoïde lupus erythematosus (LE), chillblain LE of lupus erythematosus/lichen planus overlap syndroom. [2] Palmoplantaire lichen planus-like lupus erythematosus keratoderma treedt in één derde van de gevallen op voorafgaand aan de ontwikkeling van systeemlupus met een mediane vertraging van 4,5 jaar. [2]

EVOLUTIE

Initieel werd een behandeling ingesteld met een klasse IV topisch corticosteroïd zonder voldoende beterschap. In de literatuur werd een behandeling met acitretine als succesvol beschreven. [3] De behandeling met acitretine 10 mg per dag werd bij dit meisje opgestart met gunstig effect: een afname van de plaques werd geobserveerd (figuur 1 en 5).

Een jaar later, op 8-jarige leeftijd, ontwikkelt het meisje een vlindervormig erytheem in het gelaat en een vasculitis van vinger- en teentoppen. In de bloedafname wordt een milde leukopenie en een oplopend ANF vastgesteld. Hierdoor wordt de diagnose van systeemlupus gesteld en wordt hydroxychloroquine opgestart. Op 9-jarige leeftijd zijn de huidlaesies quasi volledig verdwenen onder behandeling met hydroxychloroquine en stelt ze het goed (figuur 6).



Figuur 5. Afname van hypertrofie en inflammatie van de plaques op de handpalmen en voetsohlen twee maanden na start van acitretine 10 mg per dag.

DISCUSSIE

Palmoplantaire lichen planus-like lupus erythematosus keratoderma wordt in de literatuur slechts sporadisch vermeld. Het is belangrijk om LE/LP overlap syndroom, wat een overkoepelende term is waarbij er geen éénduidige diagnose van LP of LE wordt gesteld, te onderscheiden. [4] Volgens een cross-sectionele studie zou LP-like/LE PPK slechts voorkomen bij 2,5% van de systeemlupus patiënten. [5]

Bij 1 op 3 patiënten is bij diagnose geen systeemlupus aan-



Figuur 6. Quasi volledig verdwijnen van de plaques op 9-jarige leeftijd onder behandeling met hydroxychloroquine.

wezig, maar deze kan zich wel ontwikkelen met een mediane vertraging van 4,5 jaar, dit benadrukt het belang van te blijven screenen naar systeemlupus. [2] Concrete richtlijnen over de frequentie van screening ontbreken, al is zeker het optreden van een nieuw klinisch beeld, zoals bijvoorbeeld een vasculitis, een reden voor nieuwe screening.

CONCLUSIE

Bij dit 7-jarige meisje werd de zeldzame diagnose van palmo-plantaire lichen planus-like lupus erythematosus keratoderma vastgesteld. Bij klinisch onderzoek werden kenmerken passend bij zowel lichen planus als lupus waargenomen. Deze casus benadrukt het belang van het blijven screenen naar systeemlupus, aangezien bij één op drie patiënten systeemlupus initieel afwezig is. Tot slot herinnert deze casus ons dat bij het

zien van kenmerken die enerzijds bij lichen planus en anderzijds bij lupus passen, een huidbiopt en clinicopathologische correlatie essentieel zijn voor de juiste diagnostiek.

TREFWOORDEN

Lupus - systemische lupus erythematosus - lichen planus - palmo-plantaire keratoderma

LITERATUUR

1. Rekik M, Sellami K, Baklouti M, Bahloul E, Turki H. Oral involvement in lupus erythematosus: A report of three cases. *Our Dermatol Online*. 2022;13(4):467-468.
2. Bergeret B, Secco L-P, Pallure V, Daien C, et al. Palmoplantar lichen planus-like lupus erythematosus keratoderma: an underrecognized and distinctive cutaneous manifestation of systemic or subacute lupus erythematosus. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venerology*. 2020 Aug.
3. Lospinoso DJ, Fernelius C, Edhegard KD, Finger DR, Arora NS. Lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome: successful treatment with acitretin. *Lupus*. 2013;22(8):851-4.
4. Copeman PW, Schroeter AL, Kierland RR. An unusual variant of lupus erythematosus or lichen planus. *Br J Dermatol*. 1970;83(2):269-72.
5. Mowla MR, Alam M, Hoque MG, Islam AS, et al. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus: The tertiary hospital experience. *J Chittagong Med Coll Teachers Ass [Internet]*. 2011;21(1):34-9.

CORRESPONDENTIEADRES

Laure Vandermeersch

E-mail: Laure.Lieve.Vandermeersch@vub.be



Zwarte zwanen

I.C. Terra – Janse

Tien jaar geleden publiceerde ik mijn eerste wetenschappelijke artikel. Dit artikel kwam voort uit een wetenschapsstage waarbij ik de rol van apoptose bij pemphigus onderzocht. De hypothese was dat apoptose geen rol speelde bij deze auto-immuun blaarziekte. Een hypothese die niet gemakkelijk te bewijzen was; want hoe bewijs je iets dat niet waar is?

We besloten alle mogelijke markers voor geprogrammeerde celdood los te laten op gezonde huid, perilesionale huid en lesionale huid van patiënten met pemphigus vulgaris en foliaceus. Eindeloze uren bracht ik door in het immunodermatologie lab om telkens tot dezelfde conclusie te komen: alleen de positieve controles kleurden aan voor apoptose.

Met vertrouwen diende ik het manuscript in bij de *Journal of Investigative Dermatology* en na enkele revisies werd het geaccepteerd. De oorspronkelijke titel 'Apoptosis is not involved in pemphigus' hield geen stand maar moest wijken voor 'No evidence of apoptotic cells in pemphigus acantholysis'. De nuancering van de titel zette mij aan het denken over de obstakels van negatieve bewijsvoering. Mijn begeleiders hadden me toentertijd er al op voorbereid dat binnen de wetenschap er vooral aandacht uitgaat naar positieve resultaten.

INVALSHOEK

Maar nog interessanter is een wetenschapsfilosofische invalshoek. Volgens wetenschapsfilosoof Karl Popper mag een theorie alleen wetenschappelijk heten, als deze falsificeerbaar is. Falsificatie betekent: oog hebben voor de uitzondering die zich niet zomaar laat inpassen in de argumentatie. Stel dat je wilt aantonen dat alle zwanen wit zijn. Witte zwanen turven is een tijdrovende aanpak, want na nummer honderd vind je er moeiteloos nog honderd, net zoals al mijn negatieve apoptose kleuringen op pemphigus huid. De vondst van één zwarte zwaan weerlegt de claim dat zwanen altijd wit zijn. Evenzo zal één apoptotische cel mijn theorie kunnen weerleggen dat apoptose geen rol speelt bij pemphigus.

Tien jaar later kom ik via de FMS Raad Wetenschap en Innovatie in aanraking met hedendaagse vraagstukken omtrent het omgaan met 'wetenschappelijke waarheden'. De Federatie Medisch Specialisten heeft recent in samenwerking met het Kennisinstituut en ZE&GG ('Zorgevaluatie en Gepast Gebruik') het 'Less is More' initiatief ontwikkeld. Het is de basis voor de beweging binnen de medisch specialistische zorg die wenst te stoppen met zorg die niet bewezen effectief is.

De Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen heeft haar kennisagenda ingezet om niet-bewezen zorg direct te staken en vervolgens de effecten daarvan evalueren: dus eerst stoppen, dan bewijzen, in plaats van het traditionele model van eerst bewijzen, dan stoppen. Zo worden laag-risico Barrett-patiënten niet langer vervolgd en niet meer onnodig belast met gastroscopieën en biopsieën in de slokdarm.

Voor onze vereniging is het een brug te ver om de gehele kennisagenda te wijden aan het reduceren van niet-bewezen zorg. Zomaar schrappen lijkt simpel, maar dat is het niet. Een verantwoorde de-implementatie brengt nauwkeurige en bewerkelijke dataregistratie en monitoring met zich mee. Vanuit de update trial hebben we geleerd dat de capaciteit voor multicenter dataregisteren een uitdaging is.

WELOVERWOGEN SCHRAPPEN

Tijdens de Ledendag kwam het 'Less is More' principe aan bod. Het project gericht op reduceren van onnodige basaalcelcarcinoom controles door middel van aanbieden van gepersonaliseerde ontslagbrief blijkt een 'Less is more' avant la lettre. En ook de veranderingen in het chlamydiatest- en behandelbeleid zullen leiden tot reductie van onnodige zorg. In de nieuw geformuleerde kennisvragen klinkt vooral de behoefte door om periodieke controles te schrappen. Dit geldt zowel op dermato-oncologisch gebied maar ook op het gebied van het monitoren van systemische therapieën bij dermatologische aandoeningen.

Het tot vervelens aan toe knabbelen aan vermeende zekerheden is in lijn met het gedachtegoed van Popper. En om in de analogie van de zwanen te blijven; met de huidige en aankomende zorgvraag is het niet meer houdbaar om de verpracht van alle witte zwanen te blijven napluizen.

CORRESPONDENTIEADRES

Ineke Terra - Janse

E-mail: IC.Terra@meandermc.nl



NVDV-standpunt

Lebrikizumab bij patiënten ≥ 12 jaar met matig tot ernstig constitutioneel eczeem

Domeingroepen Allergie en eczeem en Kinderdermatologie

Deze plaatsbepaling is tot stand gekomen uit de samenwerking van de domeingroepen Allergie en eczeem en Kinderdermatologie, en bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van lebrikizumab bij patiënten van 12 jaar en ouder met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE).

ACHTERGROND

Lebrikizumab is een IgG4 monoklonaal antilichaam dat met hoge affiniteit bindt aan interleukine-13. Het geneesmiddel neutraliseert de biologische activiteit van IL-13 door blokkering van de interactie met het IL-13R α 1/IL-4R α -receptorcomplex. IL-13 speelt een belangrijke rol bij type II ontstekingen, zoals CE. (Ebglyss: EPAR – product information, 21-11-2023) Op 14 september 2023 is een positieve CHMP opinie aangenomen voor het voorschrijven van dit geneesmiddel aan volwassenen met matige tot ernstig CE (CHMP summary of positive opinion for Ebglyss – 14-09-2023). Voor een specifieke groep patiënten is het gewenst dat er een uitbreiding komt van het behandelarsenaal gezien er tot op heden een beperkt aantal therapeutische opties beschikbaar zijn.

AANBEVELINGEN

De plaatsbepaling van lebrikizumab binnen de richtlijn CE is nog niet vastgesteld en zal meegenomen worden in een eerstvolgende modulaire herziening van de module systemische therapie. Gezien de vergelijkbare positie als dupilumab en tralokinumab (add-on geneesmiddelen) adviseert de domeingroep voor lebrikizumab dezelfde voorwaarden te hanteren.

Onderstaande voorwaarden zijn opgesteld om lebrikizumab te mogen voorschrijven bij volwassenen van 18 jaar en ouder. In principe kan elke dermatoloog lebrikizumab voorschrijven, mits aan de volgende voorwaarden zijn voldaan:

- De zorgverlener dient de diagnose CE te bevestigen en in het geval van klinische erythrodermie en/of snel progressieve ziekte de diagnose cutaan T-cellymfoom te overwegen.
- Het ziekenhuis/behandelcentrum geeft aantoonbaar instructie en begeleiding bij zalftherapie door verpleegkundigen en/of doktersassistenten tijdens aparte spreekuren.
- De dermatoloog heeft ervaring met het voorschrijven en monitoren van minstens twee van de volgende systemische medicatie: ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil (MMF)/mycofenolzuur (MPA) en dupilumab.
- Het ziekenhuis/behandelcentrum/dermatoloog evalueert het effect van de behandeling en legt dit vast in het dossier.

Onderstaande voorwaarde is als aanvulling op de hierboven genoemde voorwaarden opgesteld om lebrikizumab te mogen voorschrijven bij adolescenten van 12 jaar en ouder:

- De domeingroepen Allergie en eczeem en Kinderdermatologie adviseren indicatiestelling en start van lebrikizumab bij adolescenten te beperken tot centra met aantoonbare ervaring met de behandeling van adolescenten met ernstig eczeem met systemische immunosuppressieve/immunomodulerende behandeling.

Indicatiestelling

Volwassenen van 18 jaar en ouder: de beroepsgroep beveelt aan om lebrikizumab voor te schrijven bij patiënten van 18 jaar en ouder met een matige tot ernstige vorm van CE waarbij het eczeem niet goed genoeg onder controle is ondanks optimale zalftherapie én een periode van minimaal 4 maanden behandeling met een of meer orale immunosuppressiva (ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil/mycofenolzuur) in een afdoende dosis, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.

Adolescenten van 12 jaar en ouder: de beroepsgroep beveelt aan om lebrikizumab voor te schrijven bij patiënten van 12 jaar en ouder met een matige tot ernstige vorm van CE waarbij het eczeem niet goed genoeg onder controle is ondanks intensieve lokale therapie die gepaard is gegaan met goede instructie en begeleiding.

Dosering

De aanbevolen dosis lebrikizumab is 500 mg (twee injecties van 250 mg) in zowel week 0 als week 2, gevolgd door 250 mg om de week subcutaan toegediend tot week 16.

Er moet worden overwogen om de behandeling stop te zetten bij patiënten die na 16 weken behandeling geen klinische respons hebben vertoond. Sommige patiënten met een initiële gedeeltelijke respons kunnen verder verbeteren door de behandeling om de week voort te zetten tot week 24. Zodra klinische respons is bereikt, is de aanbevolen onderhoudsdosis lebrikizumab 250 mg elke vier weken. De domeingroep adviseert om het label te volgen en na 24 weken de

behandeling voort te zetten met de genoemde onderhoudsdosis. Wanneer de klinische respons na 24 weken onvoldoende is om over te gaan op de onderhoudsdosis, is het advies om van behandeling te switchen. Na 24 weken betreft het doorzetten van de behandeling met lebrikizumab 250 mg elke twee weken een off-label behandeling en brengt dit extra kosten met zich mee ten opzichte van andere targeted therapieën. Het is daarom van belang om enkel bij specifieke patiënten een off-label behandeling te overwegen.

Registratie in landelijk register

De beroepsgroep beveelt aan om, waar mogelijk, patiënten te registreren in een landelijke database, zoals BioDay (www.BioDay.nl) of TREAT (www.treatregister.nl).

ONDERBOUWING

CE is een veel voorkomende chronische inflammatoire huidaandoening en treft 15-20% van de kinderen en 1-3% van de volwassenen. Het grootste deel van de patiënten is goed te behandelen met lokale therapie. Er is een klein percentage CE-patiënten waarbij het eczeem niet voldoende onder controle is met lokale therapie. Voor deze groep patiënten kan systemische therapie een goede optie zijn.

Lebrikizumab is de derde biological dat geregistreerd is voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig CE. De werkzaamheid van lebrikizumab bij CE-patiënten van 12 jaar en ouder is uitgebreid onderzocht in grote studies waarbij het middel effectiever is gebleken dan placebobehandeling. Het bijwerkingsprofiel is relatief mild. Er zijn geen data met betrekking tot vergelijkende studies met de bestaande systemische behandelopties voor CE.

Gezien de nog beperkte systemische behandelopties voor patiënten met matig tot ernstig CE is lebrikizumab een belangrijke aanvulling op het therapeutisch arsenaal bij deze patiëntengroep.

Gelet op de vergelijkbare positie met dupilumab en tralokinumab (biologicals geregistreerd voor CE) adviseert de beroepsgroep lebrikizumab nevens geschikt te positioneren naast dupilumab en tralokinumab in het behandelalgoritme voor systemische therapie voor CE. Voor het voorschrijven gelden dus dezelfde voorwaarden als voor dupilumab en tralokinumab.

EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID

De positieve CHMP opinie is gebaseerd op twee identieke multicenter dubbel geblindeerde placebo gecontroleerde fase III studies (ADvocate1 NCT04146363, ADvocate2 NCT04178967) die zijn uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid van lebrikizumab bij adolescenten ≥ 12 jaar en volwassenen met matig tot ernstig CE. (Silverberg 2023, Blauvelt 2023)

Adolescenten ≥ 12 jaar (≥ 40 kg) en volwassenen ≥ 18 jaar werden geïnccludeerd wanneer zij matig tot ernstig CE hadden met een EASI score van ten minste 16 (range 0-72), een IGA van ten minste 3 (0= geen huidafwijkingen tot 4= ernstige ziekte), een aangedaan huidoppervlak van ten minste 10% en chronisch CE voor ten minste 1 jaar waarbij topicale therapie onvoldoende werkzaam bleek of niet mogelijk was.

De patiënten werden 2:1 gerandomiseerd in de lebrikizumab 250 mg groep (met 500 mg oplaaddosis in week 0 en week 2) of de placebogroep, beide elke 2 weken subcutaan toegediend voor 16 weken. Tot en met week 16 werd er in principe geen andere therapie toegepast tenzij het als noodmedicatie ingezet diende te worden. Wanneer andere systemische therapie geïndiceerd was, werd de therapie met lebrikizumab gestaakt.

De patiënten die na de 16e week een goede respons hadden (gedefinieerd als een IGA score van 0 of 1 met een reductie van ≥ 2 punten of een verbetering van de EASI score van 75%, zonder het gebruik van noodmedicatie) werden opnieuw gerandomiseerd in de lebrikizumab elke 2 weken of elke 4 weken groep, of placebogroep tot en met week 52.

Uitkomstmaten week 0-16 (Silverberg, 2023)

De primaire uitkomstmaat was een IGA van 0 of 1 met een reductie van ≥ 2 punten. De secundaire uitkomstmaten waren onder andere een EASI-75 respons, EASI-90 respons, reductie van ≥ 4 punten op de NRS, reductie van ≥ 2 punten op de Sleep-Loss Scale.

Effectiviteitsdata week 0-16 (Silverberg, 2023)

In ADvocate1 werd de primaire uitkomstmaat behaald in 43,1% van de 283 patiënten in de lebrikizumab groep en in 12,7% van de 141 patiënten in de placebogroep ($p < 0,001$). Een EASI-75 respons werd gezien in respectievelijk 58,8% en 16,2% van de patiënten ($p < 0,001$).

In ADvocate2 werd de primaire uitkomstmaat behaald in 33,2% van de 281 patiënten in de lebrikizumab groep en in 10,8% van de 146 patiënten in de placebogroep ($p < 0,001$). Een EASI-75 respons werd gezien in respectievelijk 52,1% en 18,1% van de patiënten ($p < 0,001$).

In beide trials werd een verbetering gezien in de jeuk en slaapmeetinstrumenten.

Veiligheidsdata week 0-16 (Silverberg, 2023)

In ADvocate1 werd bij 7,4% van de patiënten in de lebrikizumab groep conjunctivitis gerapporteerd ten opzichte van 2,8% in de placebogroep.

In ADvocate2 werd bij 7,5% van de patiënten in de lebrikizumab groep conjunctivitis gerapporteerd ten opzichte van 2,1% in de placebogroep.

De ernst van de conjunctivitis was gemiddeld genomen mild tot matig. Eén patiënt in de ADvocate 2 trial staakte de therapie vroegtijdig in verband met deze bijwerking en één patiënt in verband met het optreden van keratitis.

Uitkomstmaten week 16-52 (Blauvelt, 2023)

De primaire uitkomstmaat was het aantal patiënten dat een EASI-75 behield tot aan week 52. De secundaire uitkomstmaat was het aantal patiënten dat een IGA van 0 of 1 met een reductie van ≥ 2 punten behield. De tertiaire uitkomstmaten waren onder andere het aantal patiënten dat een reductie van ≥ 4 punten op de NRS behield, en het percentage verschil in EASI van start tot eind.

Effectiviteitsdata week 16-52 en 0-52 (Blauvelt, 2023)

157 patiënten (55,5%) in ADvocate1 en 134 patiënten (47,7%) in ADvocate2 die lebrikizumab elke 2 weken kregen toegediend tot aan week 16 behaalden een goede respons zoals gedefinieerd in het protocol. Zij werden opnieuw gerandomiseerd (2:2:1 lebrikizumab elke twee weken of elke 4 weken, of placebo (withdrawal arm)).

Na 52 weken behield 71,2% van de patiënten in de lebrikizumab elke twee weken groep, 76,9% van de patiënten in de lebrikizumab elke vier weken groep en 47,9% van de patiënten in de placebogroep (withdrawal arm) een IGA van 0 of 1 met een reductie van ≥ 2 punten. Na 52 weken werd een EASI-75 respons behouden door 78,4% van de patiënten behandeld met lebrikizumab elke twee weken, 81,7% van de patiënten behandeld met lebrikizumab elke vier weken en 66,4% van de patiënten in de placebogroep. Een EASI-90 respons werd respectievelijk gerapporteerd in 64,0%, 66,4% en 41,9% van de patiënten. Het percentage patiënten dat een reductie van ≥ 4 punten op de NRS rapporteerde was respectievelijk 84,6%, 84,7% en 66,3%. Ten opzichte van de start van de behandeling op week 0, was het gemiddelde verschil in EASI respectievelijk -78,6%, -84,4% en -67,6% na 52 weken.

Bij 14,0% van de patiënten in de ADvocate1 trial en bij 16,4% in de ADvocate2 trial was noodmedicatie geïndiceerd.

Veiligheidsdata week 0-52 (Blauvelt, 2023)

De meest voorkomende adverse events die werden toegeschreven aan de behandeling over de gehele behandelduur van 0-52 weken waren CE (8,9%), conjunctivitis (8,2%), nasop-

haryngitis (8,2%) en allergische conjunctivitis (6,0%). Een herpes infectie werd bij 5,0% van de patiënten gezien.

Er werden geen klinisch significante laboratoriumafwijkingen waargenomen.

Datum bestuurlijke vaststelling: 8 maart 2024

Datum publicatie NTvDV: nummer 2 (maart 2025)

LITERATUUR

1. Blauvelt A, Thyssen JP, Guttman-Yassky E, Bieber T, et al. (2023). Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol.* 2023;188(6):740-748. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad022>
2. CHMP summary of positive opinion for Ebglyss – 14-09-2023 – Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-ebglyss_en.pdf.
3. Ebglyss: EPAR – product information, versie 21 november 2023, beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information_en.pdf.
4. Silverberg JJ, Guttman-Yassky E, Thaçi D, Irvine AD, et al. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2023;388(12):1080-1091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206714>

CORRESPONDENTIEADRES:

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl



Aantekeningen

[illegible]