



Aangeboren jeuk

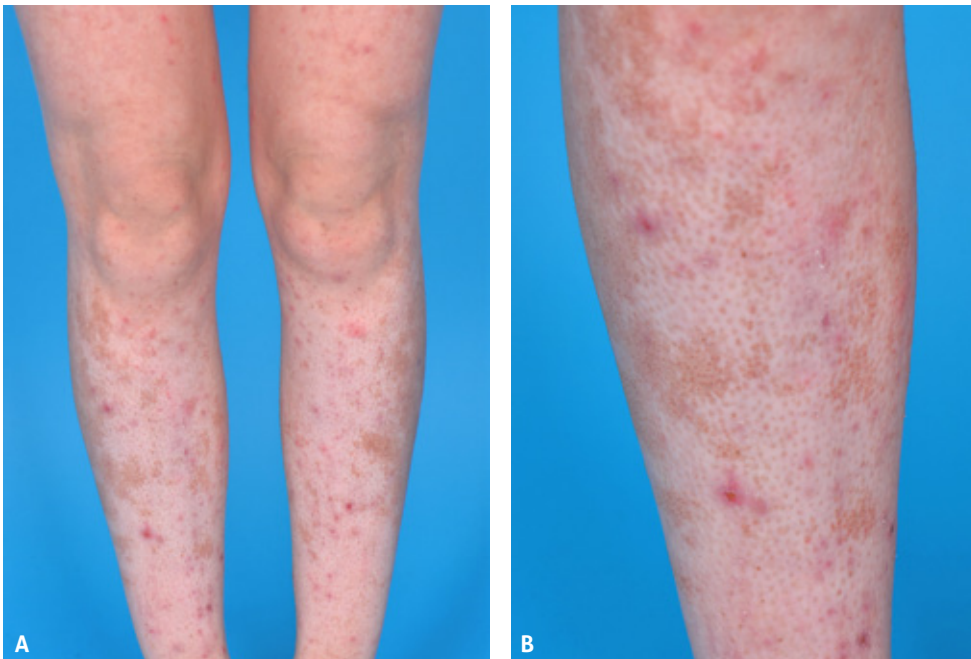
D. Dittmar¹, J.M. Meijer², P.C. van den Akker³, G.F.H. Diercks⁴, M.C. Bolling²

Jeuk is een van de meest genoemde klachten in de spreekkamer van de dermatoloog, enerzijds als primaire klacht, anderzijds als symptoom van een dermatose. De differentiële diagnose van de klacht jeuk is zeer uitgebreid en de behandeling vaak moeizaam. Hieronder presenteren wij meerdere mensen binnen één familie met van jongs af aan dezelfde klacht: chronische en permanente jeuk. In tegenstelling tot de meeste patiënten met jeuk, was het bij deze personen mogelijk de exacte oorzaak van de jeuk te achterhalen, namelijk primaire gelokaliseerde cutane amyloïdose.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

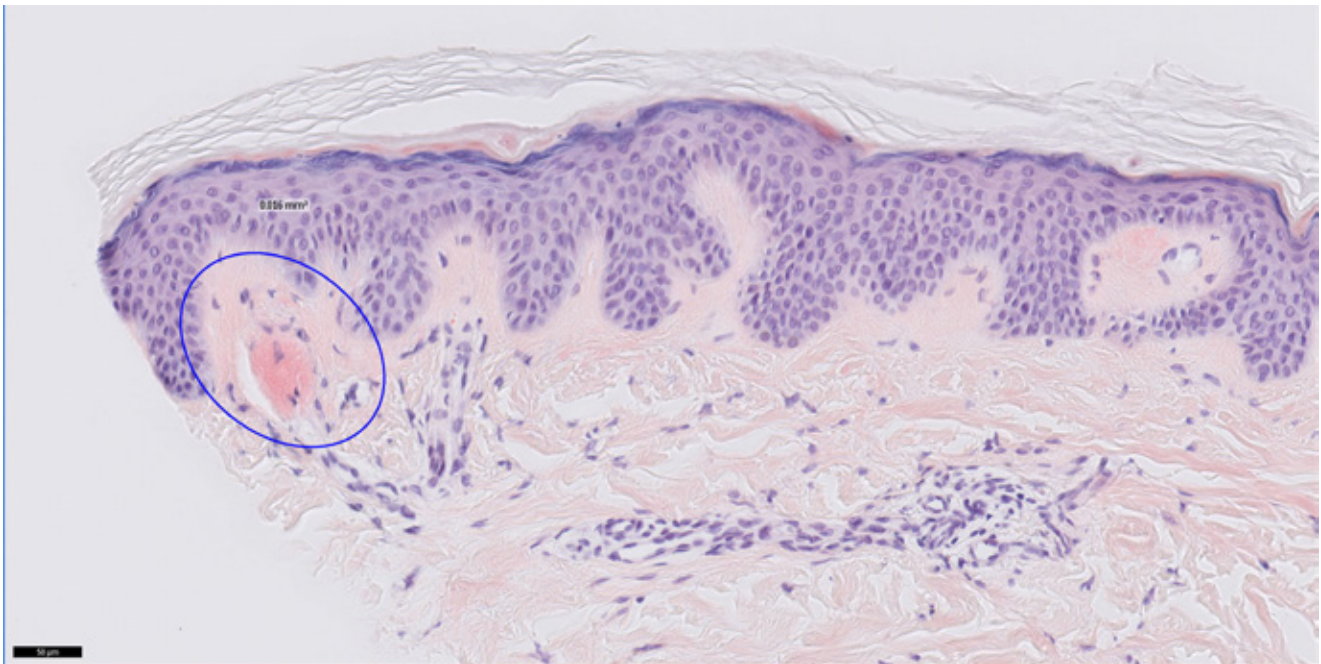
Een 19-jarige vrouw werd door de perifere dermatoloog verwezen vanwege chronische jeuk en sinds 4 jaar progressieve hypo- en hyperpigmentatie en verdikking van de huid van de onderbenen, die zich uitbreidde naar de bovenbenen (figuur 1). Zij had vanaf de vroege kinderleeftijd al een droge huid en veel jeuk, geduid als eczeem. Reeds uitgevoerde behandeling met onder andere emolliëns, topicale corticosteroiden (sterkte tot klasse III) en zinklijmverband hadden geen effect. Opvallend was een familieanamnese met jeuk vanaf zeer jonge leeftijd. Tot de 'jeukclub' binnen de familie behoorden de broer, de moeder van patiënte en een oom en tante aan

moederskant. Bij de moeder en de zus van moeder waren ook vergelijkbare huidafwijkingen aanwezig. De overige atopie-anamnese was negatief bij patiënte en familie. Bij dermatologisch onderzoek waren op de onderbenen pre-tibiaal gedepigmenteerde handpalmgrote maculae zichtbaar met tevens multipale miliaire hyperkeratotische papels, doordlopend tot op de bovenbenen. Perifolliculair was opvallend nog wel pigment aanwezig. Daarnaast was een algehele xerosis cutis zichtbaar met multipale krabeffecten. Bij de moeder van patiënte werd een vergelijkbaar beeld gezien van grillige gedepigmenteerde maculae op onderbenen met miliaire hyperkeratotische papels.



Figuur 1 a en b. Depigmentatie en hyperkeratotische papels op de onderbenen beiderzijds.

- ¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ³ Klinisch geneticus, afdeling Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 2. Histopathologie van gedepigmenteerde huid met Congo-rood kleuring, met links in de dermale papil een amyloid depositie

Er werd differentiaal diagnostisch gedacht aan lichen nitidus vanwege de multipale miliaire papels, cutane amyloidose vanwege de aangeboren jeuk, en lichen simplex chronicus. Bipten afgenomen van hyperkeratotische papels lieten amyloid in de papillaire dermis zien, wat enigszins aankleurde in de Congo-rood kleuring. In een huidbiopt afgenomen van de gedepigmenteerde macula was duidelijk amyloid zichtbaar (figuur 2). Gezien de familieanamnese met jeuk werd DNA-onderzoek ingezet naar familiale primaire gelokaliseerde cutane amyloidose (FPLCA). Dit toonde een heterozygote pathogene variant in het *OSMR*-gen (c.1891G>T, p.(Val631Leu)), eerder beschreven bij families met FPLCA. Dit bevestigde de diagnose FPLCA. Bij moeder en tante werd dezelfde variant aangetoond. Mutatieanalyse van het *FLG*-gen, coderend voor filaggrine en sterk geassocieerd met atopisch eczeem, liet geen afwijkingen zien. Symptomatische behandeling met koelzalf en triamcinolon 0,1% zalf eenmaal daags gaf geen verbetering van de klachten van jeuk. Tijdens het vervolg werd behandeling gestart met tacrolimuszalf, pimecrolimus-crème en hydroxyzine, waarbij echter enkel hydroxyzine een verbetering gaf van de slaapproblemen door de jeuk. Een meer centraal werkend jeuk-remmend middel als gabapentine of amitriptyline wilde patiënte vooralsnog niet proberen.

BESPREKING

Jeuk is een onaangename sensatie die een neiging tot krabben uitlokt. Jeuk kent vele oorzaken en kan op verschillende niveaus ontstaan zoals de huid zelf, de perifere zenuwen, het centrale zenuwstelsel, systemisch, of psychogeen. [1] Er bestaan ook zeldzame, erfelijke aandoeningen die jeuk veroorzaken, zoals FPLCA. [2] FPLCA is een vorm van cutane amyloidose, hetgeen een primair cutane aandoening is zonder relatie met systemische amyloidose. Naast chronische en permanente jeuk die zich vaak presenteert als eerste

symptoom, bestaat het klinisch beeld uit hyperkeratotische papels (lichen amyloidosis) en/of gehypigmenteerde maculae (maculaire amyloidosis of amyloidosis cutis dyschromica). Histopathologisch wordt een eosinofiel materiaal gezien in de dermale papillen, bestaande uit amyloid en colloïd lichaampjes ontstaan uit apoptotische keratinocyten, met soms ook immuuglobulines, kabda en lamda lichte ketens en complement. Dit amorfe materiaal kleurt aan in de Congo-rood kleuring.

Kenmerkend voor de jeuk bij FPLCA is dat deze al vanaf de kinderleeftijd aanwezig is, voordat huidafwijkingen ontstaan. De huidafwijkingen ontstaan in de loop van de tijd en kunnen zeer variëren per patiënt en binnen families. De huidafwijkingen bevinden zich typisch op de schenen en de strekzijde van de onderarmen, maar kunnen ook elders ontstaan. FPLCA erft over het algemeen dominant over, alhoewel recent ook een recessief overervingspatroon is gerapporteerd. [3] Heterozygote mutaties in twee aan elkaar gerelateerde genen, *OSMR* en *IL31RA*, zijn gevonden als oorzaak van FPLCA. *OSMR* codeert voor oncostatin-M receptor β (*OSMR* β) en *IL31RA* voor de interleukine-31 receptor α unit (*IL31RA*). [4] *OSMR* β vormt onder andere samen met *IL31RA* de *IL31* receptor. Het merendeel van de genmutaties in FPLCA bevindt zich in het *OSMR*-gen. Hoe mutaties in deze genen precies leiden tot jeuk en wat de rol is van amyloid (waarschijnlijk secundair) en de betrokkenheid van huidzenuwen hierbij, is nog niet geheel duidelijk. [5,6] Interessant is de relatie met *IL31*, een cytokine dat een belangrijke rol speelt bij jeuk. Een monoklonaal antilichaam (nemolizumab) tegen *IL-31* heeft in studieverband een goed effect op jeuk laten zien. [7]

Vooralsnog is de behandeling van FPLCA moeizaam. De veelheid aan 'mogelijke' behandelingen reflecteert het gebrek aan

effectiviteit ervan. Lokale anti-pruritica, lichttherapie, antihistaminica en systemische immunosuppressiva hebben nauwelijks effect. Centraal jeuk dempende middelen als anti-epileptica en SSRI's lijken wel enig effect te hebben. Voor deze groep patiënten met jeuk zou IL-31 (en mogelijke ook OSM-II) gerichte behandelingen een interessante optie kunnen zijn in de toekomst.

Alhoewel er voor de jeuk bij FPLCA-patiënten voornamelijk geen gerichte behandeling is, is het bij deze groep patiënten wel mogelijk een gerichte diagnose te stellen. Denk dus bij ongegrepen jeuk vanaf de kinderleeftijd, met of zonder huidafwijkingen, ook aan FPLCA, zeker met het zicht op meer doelgerichte behandelingen in de nabije toekomst.

SAMENVATTING

Jeuk is een veel voorkomende klacht in de dermatologische praktijk waarbij zowel het achterhalen van de origine als de behandeling een uitdaging kunnen zijn. Wij presenteren een 19-jarige vrouw met jeuk vanaf de kinderleeftijd waarbij tevens andere familieleden van jongs af aan dezelfde chronische en permanente jeuk hebben. Een huidbiopt toonde amyloïde deposities. De oorzaak van de jeuk in deze familie bleek te berusten op een heterozygote pathogene variant in het OSMR-gen, waarop de diagnose familiale primaire gelokaliseerde cutane amyloïdose (FPLCA) werd gesteld. Deze mutatie veroorzaakt afwijkende signalering in de IL-31 receptor pathway.

TREFWOORDEN

jeuk – pruritus – amyloïdose – genodermatosen - familiair

SUMMARY

Itch is a frequent complaint in the dermatology practice and poses challenges to finding the cause as well as for effective treatment. We present a 19-year-old female with itch from early childhood, with other family members also affected by lifelong, chronic and permanent itch. A skin biopsy showed amyloid deposition. Genetic analysis revealed a heterozygous pathogenic variant in the OSMR-gene, upon which the diagnosis familial primary localized cutaneous amyloidosis (FPLCA) was made. This mutation causes aberrant signaling in the IL-31 receptor pathway.

KEYWORDS

itch – pruritus – amyloidosis – genodermatosis - familial

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, et al. European S2k guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2019 Apr;99(5):469-506. doi: 10.2340/00015555-3164. PMID: 30931482.
2. Tanaka A, Arita K, Lai-Cheong JE, et al. New insight into mechanisms of pruritus from molecular studies on familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Br J Dermatol.* 2009 Dec;161(6):1217-24. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09311.x. Epub 2009 May 26. PMID: 19663869.
3. Wali A, Liu L, Takeichi T, et al. Familial primary localized cutaneous amyloidosis results from either dominant or recessive mutations in OSMR. *Acta Derm Venereol.* 2015 Nov;95(8):1005-7. doi: 10.2340/00015555-2104. PMID: 25792357.
4. Arita K, South AP, Hans-Filho G, et al. Oncostatin M receptor-beta mutations underlie familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Am J Hum Genet.* 2008 Jan;82(1):73-80. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.09.002. PMID: 18179886; PMCID: PMC2253984.
5. Tanaka A, Arita K, Lai-Cheong JE, et al. New insight into mechanisms of pruritus from molecular studies on familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Br J Dermatol.* 2009 Dec;161(6):1217-24. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09311.x. Epub 2009 May 26. PMID: 19663869.
6. Tanaka A, Lai-Cheong JE, van den Akker PC, et al. The molecular skin pathology of familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Exp Dermatol.* 2010 May;19(5):416-23. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01083.x. PMID: 20507362.
7. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al. Anti-interleukin-31 receptor antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2017 Mar 2;376(9):826-835. doi: 10.1056/NEJMo1606490. PMID: 28249150.

CORRESPONDENTIEADRES

Daan Dittmar

E-mail: d.dittmar@umcg.nl