

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.

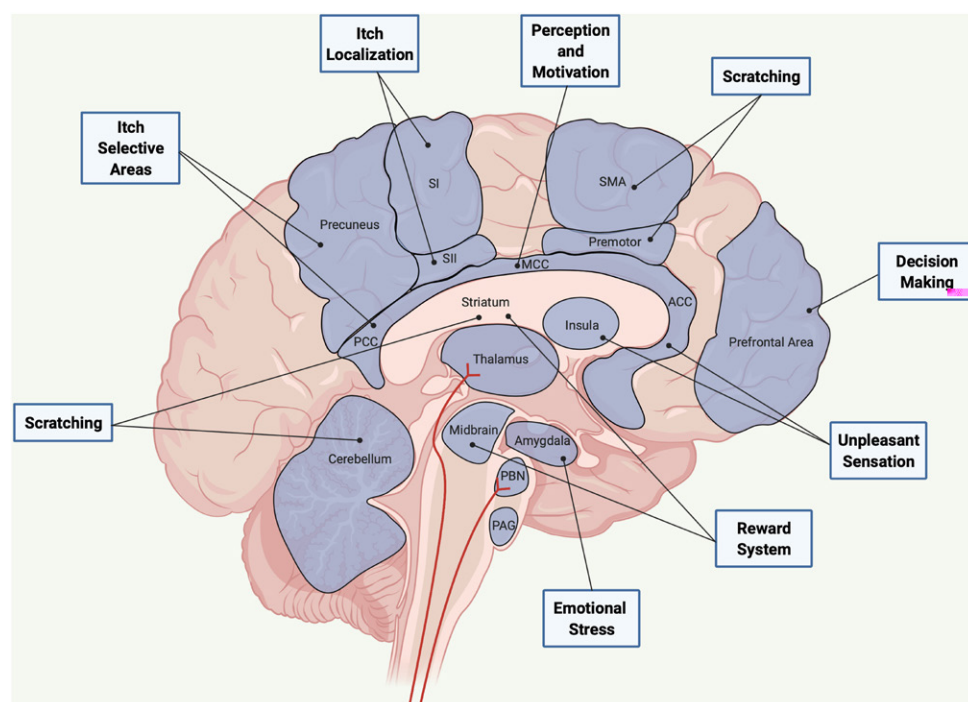
De diagnose PN wordt in het overgrote deel van de gevallen klinisch gesteld, maar histopathologisch onderzoek laat ook bijpassende weefselveranderingen zien. Huidige therapieën zijn gericht op het verlichten van de symptomen door middel van topicale en systemische middelen, maar zijn helaas in vele gevallen 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

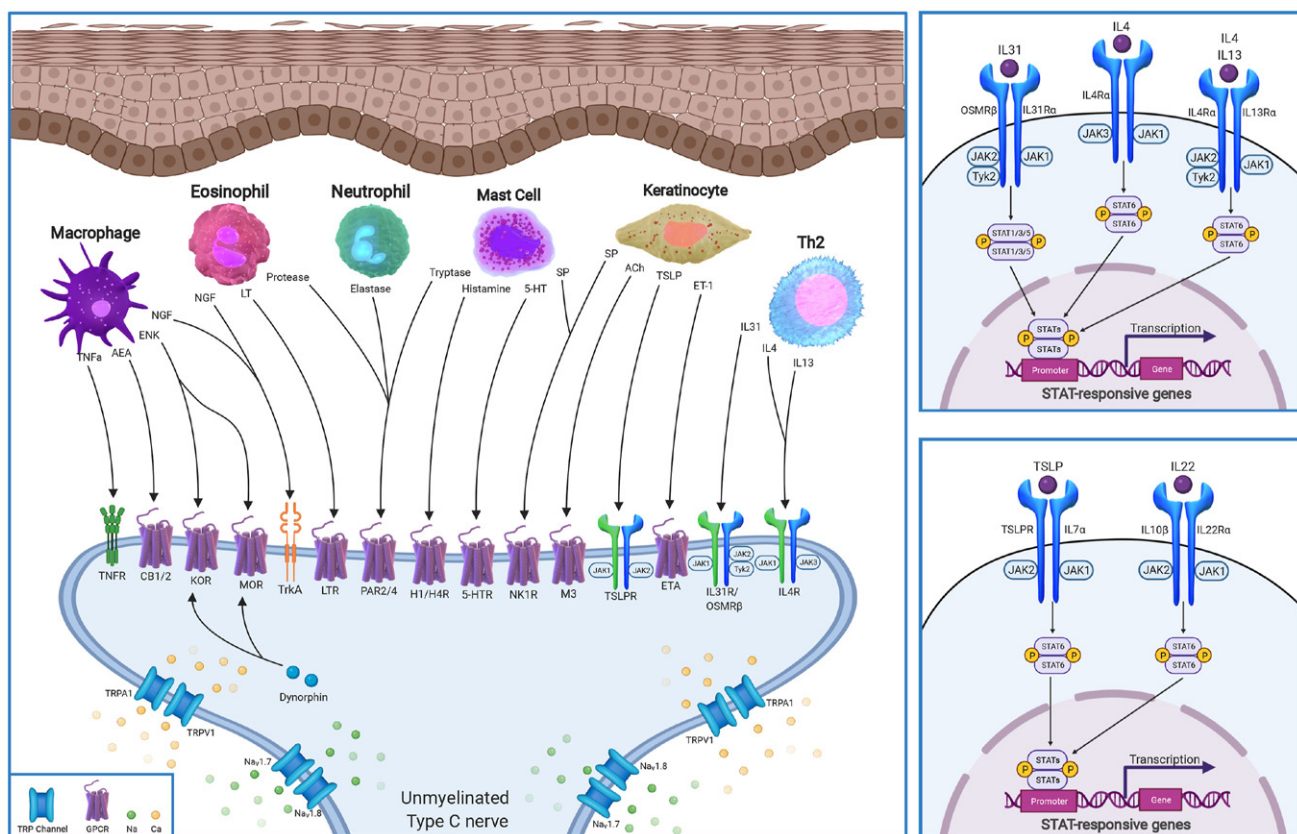
² Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

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 hogere 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 sensitisatie 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 sensitisatie 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-sensitisatie 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 sensore neuronen 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-HTR, serotonin receptor; Ach, acetylcholine; AEA, anandamide; CB1/2, cannabinoid receptor type 1 and 2; ENK, enkephalin; ET-1, endothelin 1; ETA, endothelin A receptor; H1/4R, 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; NK1R, neurokinin 1 receptor; OSMRβ, 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; TNFα, 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 ongemijeliseerde C-vezels en dun gemijeliseerde 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