



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]

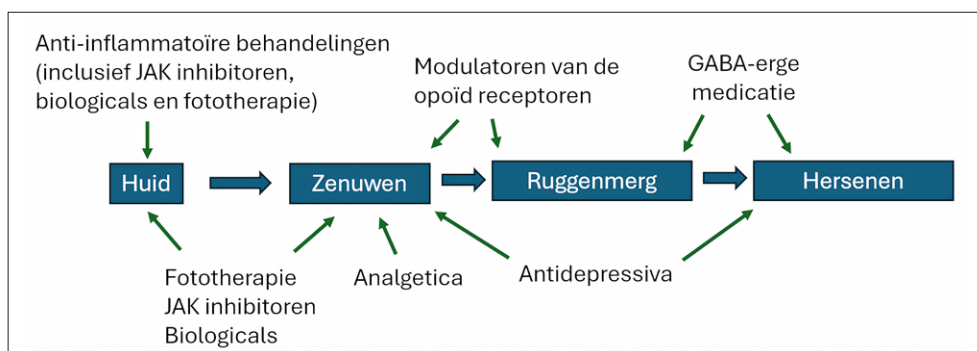
NIERFALEN

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 melden 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 cholestatische 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-

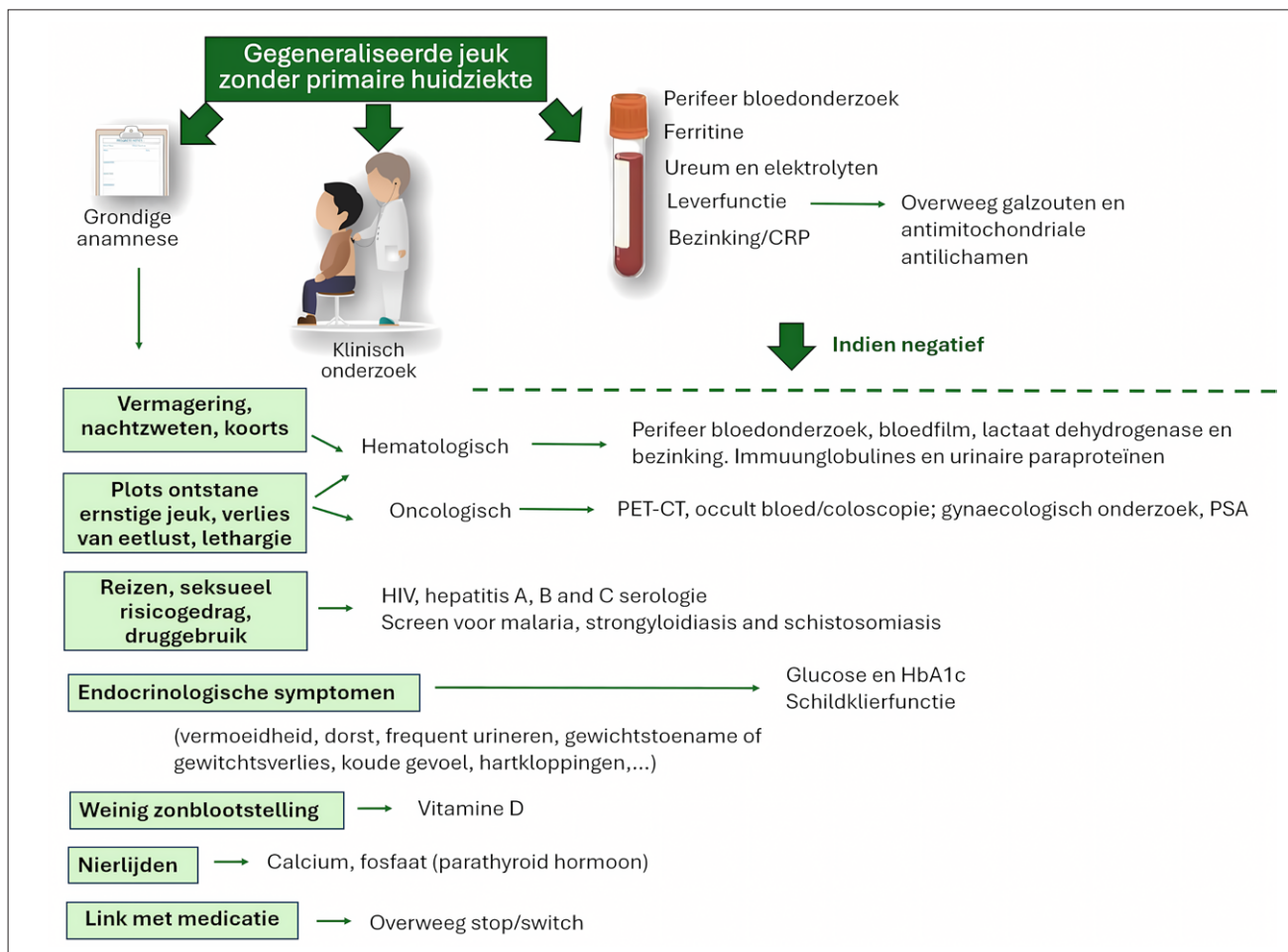
tiële tromocytose en primaire myelofibrose. Polycythemia vera vertoont vaak karakteristieke klachten bij blootstelling aan water binnen enkele minuten. De prevalentie bedraagt tot 70%. Heet water lokt meer intense jeuk uit dan koud water en het ontstaan van de jeuk gaat de diagnose van polycythemia vera 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. Immuuglobulines 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