



Arteriolitis (vasculitis) allergica cutis superficialis: 'ziekte van Ruiter'

H.B. Thio

De wetenschappelijke interesse van Maximiliaan Ruiter lag vooral op het gebied van de dermatologische ziektebeelden die gerelateerd zijn met de interne geneeskunde. Zijn naam is dan ook verbonden aan de stapelingsziekte (thesaurismosis) van Ruiter-Pompen-Wyers. Al in 1951 beschreef Ruiter in de *NTvG* in de rubriek 'Clinische lessen' de allergische "vasculitides" van de huid met uitvoerige en nauwkeurige klinische en histopathologische beschrijvingen. Vele jaren van klinisch en fundamenteel wetenschappelijk onderzoek volgden. Dit resulteerde in de publicatie in *Dermatologica* (1964;129: 217- 231), waarin hij een nieuw dermatologisch concept internationaal poneerde over Arteriolitis (Vasculitis) 'Allergica' Cutis (Superficialis). Sindsdien is de naam Ruiter verbonden aan dit ziektebeeld.

In het kort luidde zijn theorie dat de oorzaak van vasculitis allergica een bacteriële infectie is, waarbij er sprake is van een "allergische" reactie op bacteriële antigenen. Hierdoor ontstaan purpura in de huid. Op 27 oktober 1965 promoveerde collega F.H. Oswald op dit onderwerp, onder de bezielenleiding van promotor Ruiter. Dit proefschrift van 193 pagina's bevat een nauwkeurige beschrijving van 21 klinische patiënten waaronder patiënten met purpura van Schönlein-Henoch (tegenwoordig bekend onder de naam IgA vasculitis).

VASCULITIS

Vasculitis is een immuun-gemedieerde inflammatie van de bloedvaten. De basis van de huidige primaire indeling van vasculitis berust op de grootte van de bloedvaten: grote vaten, middelgrote vaten en kleine vaten vasculitis. Deze internationale classificatie werd vastgesteld in het Amerikaanse Chapel Hill in 1994, en kreeg in een conferentie in diezelfde plaats een update in 2012. De dermatoloog heeft voornamelijk te maken met de vasculitis van de kleine bloedvaten, in de vorm van meestal aan de onderbenen en voeten gelokaliseerde purpura. Vasculitis kan optreden waarbij uitsluitend de huid betrokken is, de zogenaamde cutane vasculitis, oorspronkelijk beschreven in 1964 door Ruiter; maar in de andere gevallen moet men bedacht zijn op een systemische vorm van vasculitis waarbij meerdere organen zijn betrokken zoals de nieren, de ogen, het maag-darmstelsel, de longen, het hart, de hersenen. Dit kan soms aanleiding geven tot ernstige en levensbedreigende aandoeningen. Zoals Ruiter oorspronkelijk stelde, kan een infectieus agens vaak de veroorzaker zijn van een kleine vaten vasculitis. Zo wordt IgA kleine vaten vasculitis gezien in de huidige COVID-pandemie. Maar ook geneesmiddelen kunnen dit beeld induceren. De bekendste vorm van kleine bloedvaten vasculitis is de ANCA-geassocieerde kleine vaten vasculitis (AAV). Deze vroegere

ziekte van Wegener noemt men nu granulomatosis met polyangiitis. Het syndroom van Churg-Strauss is de eosinofiele variant van granulomatosis met polyangiitis. Bij deze eosinofiele granulomatosis met polyangiitis (EGPA) speelt IL-5 een cruciale pathogenetische rol. IL-5 is immunologisch gezien de verantwoordelijke cytokine voor de proliferatie en de rijping in het beenmerg, het rekruteren en het activeren in eindorganen van eosinofielen. Vasculitis is of een primair ziekteproces of een secundair ziektebeeld ten gevolge van een andere immunologisch gemedieerde inflammatoire aandoening, zoals lupus erythematosus of reumatoïde artritis. Er zijn verscheidene pathofysiologische mechanismen in vasculitis betrokken waarbij de primair initiërende gebeurtenis(en) meestal onbekend zijn. Infectieuze en andere 'triggerende' omgevingsfactoren en een basis van genetisch bepaalde gevoeligheid vormen het pathogenetische proces dat uiteindelijk leidt tot vasculaire schade. Epigenetische mechanismen zoals methylatie van DNA, histonveranderingen in de vorm van acetylatie en niet-coderende RNA, miRNA, zijn biologisch belangrijk om specifieke omgevingsfactoren cellulair om te zetten in fenotypische effecten. Hierdoor worden het niet-specifieke aangeboren ('innate') en het specifieke adaptieve immuunsysteem geactiveerd om bloedvaten inflammatoir aan te vallen. Dit leidt tot een immunologisch gemedieerde inflammatoire vasculaire schade die uiteindelijk een dysfunctie veroorzaakt van de huid en andere organen. Systemische vasculitis wordt dan ook gekenmerkt door een gevarieerd klinisch ziektebeeld met diverse klinische manifestaties. De systemische vasculitiden zijn in de beginfase vaak moeilijk te herkennen en te classificeren. Verder diepergaand begrip van de (immuno)pathogenese van vasculitis zal moeten leiden tot vroegere ziekteherkenning en uiteindelijk ook tot de ontdekking van nieuwe, effectievere (biologische) therapieën met een goed veiligheidsprofiel.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

IMMUNOLOGIE VAN VASCULITIS

De geactiveerde leukocyten en het bloevatendotheel vormen de basis van alle inflammatoire processen in vasculitis. Cytokine-geïnduceerde endotheelcel-activering en leukocyten-endotheel-interacties zijn nauwkeurig gecoördineerde ontstekingsprocessen. Vorming en depositie van immuuncomplexen zijn essentieel in de pathogenese van de kleine vaten vasculitis in immunoglobuline A vasculitis (de vroegere Henoch-Schönlein purpura), anti-glomerulaire basaalmembraanziekte, cryoglobulinemische vasculitis, en hypocomplementaire urticariële vasculitis. Het is nog niet volledig opgehelderd of antineutrofiel cytoplasma antilichamen (ANCA's) gericht tegen proteïnase-3 en myeloperoxidase dawerkelijk pathogenetisch zijn in de ANCA-geassocieerde kleine vaten vasculitiden (AAV). Hoewel ANCA effecten uitoefent via neutrofielenactivatie, is er steeds meer bewijs dat monocyten, lymfocyten en de alternatieve route van het complementsysteem alle eveneens betrokken zijn bij de immunopathogenese van AAV. Bij AAV zijn er steeds meer aanwijzingen voor een pathogenetische rol van het complementsysteem. Het blokkeren van C5a is gebleken een effectieve strategie te zijn voor de behandeling van AAV. Onder de lymfocyten hebben B-cellen een centrale positie in de pathogenese van AAV omdat ze verantwoordelijk zijn voor de ANCA-productie. De AAV-ziekteactiviteit lijkt gecorreleerd te zijn met de hoeveelheid geactiveerde B-cellen. Depletie van B-cellen met de anti-CD20 rituximab is een effectieve therapie bij het induceren en onderhouden van AAV-ziekteremissie. Het is aangetoond dat na inductie van remissie met rituximab en cyclofosfamide, de terugkeer van B-cellen een terugval van AAV kan inluiden.

NEUTROFIELEN EN NETOSIS IN VASCULITIS

Neutrofielen extracellulaire traps" (NET) zijn geïdentificeerd als onderdeel van het antimicrobiële wapenarsenaal van de neutrofielen. NETosis is een belangrijk instrument van de aangeboren immuniteit, in eerste instantie bedoeld om microbiële agentia sneller en effectiever te bestrijden. NETosis is belangrijk in het veroorzaken van vasculaire schade in AAV deels via een aantal directe mechanismen, zoals het induceren van apoptosis in endotheelcellen, en deels via indirecte mechanismen, zoals het initiëren van immuuncomplex en autoantilichamenvorming. NETosis is ook belangrijk bij geneesmiddel-geïnduceerde vasculitis. Er zijn momenteel geen klinisch toepasbare, betrouwbare laboratoriummethodes beschikbaar om NETosis bij de AAV-patiënt adequaat te kunnen onderzoeken en monitoren.

RUITERLIJKE LOF

Het belang van de oorspronkelijke publicatie van Ruiter uit 1964 is dat hij voor het eerst dit beeld van kleine vaten vasculitis in de huid zo minutieus had beschreven. De kleine huidbloedinkjes waren volgens hem het gevolg van een "allergi-

sche" inflammatoire reactie op een bacteriële infectie. De oorspronkelijke histopathologische beschrijvingen zijn eigenlijk nog steeds in de kliniek belangrijk voor de clinico-histologische correlatie. Ten aanzien van de therapie moet men beseffen dat de ontdekking van hydrocortison als anti-inflammatoire medicatie pas dateert uit 1949. Decennia later kwamen de andere systemische immuunmodulerende behandelingen beschikbaar voor de behandeling van vasculitis. Met steeds meer nieuwe effectieve, veilige 'immune targeted' therapieën kunnen we nu een patiënt met vasculitis behandelen met de inzet van een 'personalized medicine' precisiestrategie.

LITERATUUR

- David RW, Jayne MD, Merkel PA, Thomas MPH, Schall J, Bekker P for the ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384:599-609. DOI: 10.1056/NEJMoa2023386
- Frangou E, Vassilopoulos D, Boletis J, Boumpas DT. An emerging role of neutrophils and NETosis in chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus (SLE) and ANCA-associated vasculitides (AAV): Implications for the pathogenesis and treatment. *Autoimmun Rev*. 2019;18(8):751-60. doi: 10.1016/j.autrev.2019.06.011. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31181324.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994 Feb;37(2):187-92. doi: 10.1002/art.1780370206. PMID: 8129773.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715. PMID: 23045170.
- Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, et al. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019(15):91-101.
- Oswald FH. Arteriolitis (vasculitis) 'allergica' cutis superficialis [diss]. Universiteit van Groningen, Groningen 195. Citation for published version (APA): Oswald, F. H. (1965). Arteriolitis (vasculitis) 'allergica' cutis superficialis. [S.n.]
- Ruiter M. Allergische vasculitides van de huid (clinische les). *Ned Tijdschr Geneesk*. 1951(95):111:840-50.
- Ruiter M. Arteriolitis (vasculitis) 'allergica' cutis (superficialis): a new dermatological concept. *Dermatologica*. 1964;129:217-31. doi: 10.1159/000254629. PMID: 14234635.
- Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: dermatologic addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(2):171-84. doi: 10.1002/art.40375. PMID: 29136340.

CORRESPONDENTIEADRES

Hok Bing Thio

E-mail: h.thio@erasmusmc.nl