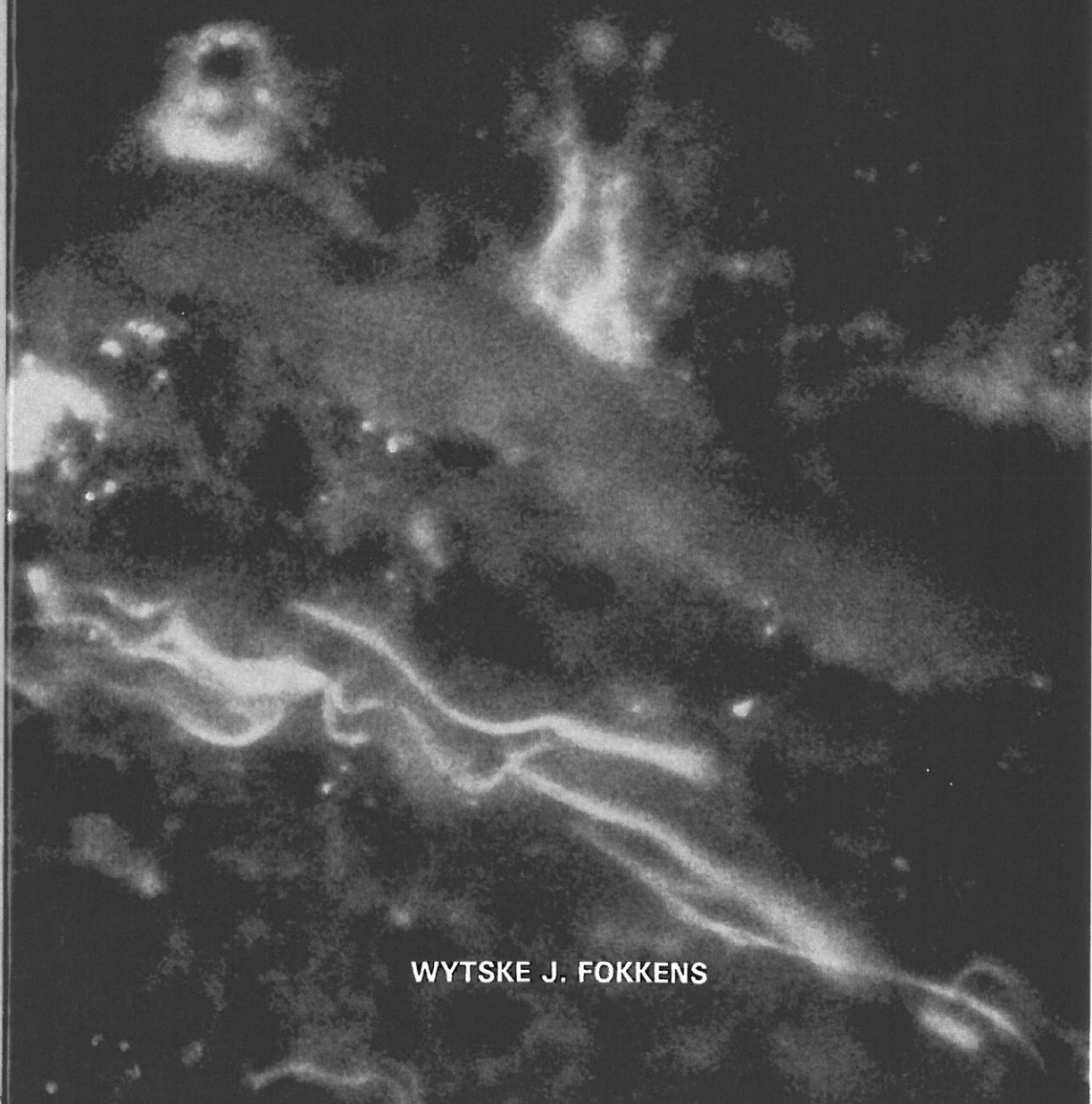


THE PATHOGENESIS OF ALLERGIC RHINITIS
CELLULAR ASPECTS WITH SPECIAL EMPHASIS ON
LANGERHANS CELLS



WYTSKE J. FOKKENS

SAMENVATTING

Kennis over de pathogenese van allergische rhinitis is tot nu toe grotendeels ontleend aan systemische studies en onderzoeken in de huid en in de long. Studies over allergische rhinitis betreffen meestal klinische aspecten en biochemische, humorale en cellulaire karakteristieken van het oppervlakkige epitheel en het neussecreet.

Het doel van het onderzoek, beschreven in dit proefschrift, was de pathogenese van allergische rhinitis te onderzoeken, door toepassing van immunohistochemische kleuringstechnieken op bipten van neusslijmvlies.

In hoofdstuk 1 wordt een kort historisch overzicht van de kennis omtrent allergische rhinitis gegeven. De huidige kennis over cellulaire aspecten van allergische rhinitis, grotendeels ontleend aan studies van oppervlakkig epitheel en neussecreet, wordt beschreven. Bovendien worden verschillende methoden ter verkrijging van cellulair materiaal besproken. Ten slotte wordt de histologie van het neusslijmvlies en het gebruik van immunohistochemische kleuringstechnieken aan de orde gesteld.

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van kenmerken en functies van Langerhans cellen (LC) in de huid. Epidermale Langerhans cellen spelen een belangrijke rol in het immuun systeem van de huid, vooral wat betreft de verwerking van antigeen. Ook het voorkomen van LC in andere organen wordt besproken. In de humane gastrointestinale mucosa zijn LC nog niet definitief aangetoond. Wel zijn in dierexperimenten antigeen-presenterende cellen (APC) aangetoond in het darmslijmvlies. Dendritische APC en waarschijnlijk ook LC zijn aanwezig in de menselijke long en in het bronchiaal epitheel. De rol van APC en LC in allergisch asthma is niet duidelijk. In atopische dermatitis spelen IgE^+ LC een belangrijke rol in antigeen presentatie aan T lymphocyten. Deze (geactiveerde) T lymphocyten produceren een aantal cytokinen die de IgE produktie en de lokale inflammatoire reactie stimuleren.

In hoofdstuk 3 wordt het doel van het onderzoek omschreven.

In hoofdstuk 4 wordt een instrument geïntroduceerd dat speciaal is ontwikkeld voor het onderzoek. Deze Gerritsma forceps maakt het mogelijk bipten van het neusslijmvlies te nemen zonder noemenswaardige beschadiging van het weefsel en met een minimale belasting voor de patiënt.

In hoofdstuk 5 zijn cellulaire infiltraten bestudeerd in het neusslijmvlies van patiënten met een geïsoleerde graspollen allergie tijdens het graspollen seizoen, van niet-allergische patiënten met polyposis nasi en mensen zonder luchtwegproblemen. In alle groepen wordt een opvallend grote variatie gezien. Significante verschillen tussen de drie groepen zijn gevonden t.a.v. het aantal $CD1a^+$, IgE^+ , $IgG4^+$ cellen en neutrofiële granulocyten. Geen significante verschillen zijn gevonden t.a.v. het aantal $CD4^+$, $CD8^+$, $CD1a4^+$, $CD22^+$, $HLA-DR^+$, $IgG1-3^+$ cellen of eosinofiele granulocyten.

In hoofdstuk 6 wordt de rol van de mestcel in het neusslijmvlies tijdens allergeen provocatie verder geanalyseerd. Quantitatieve studies t.a.v. mestcellen in het neusslijmvlies na allergeen expositie hadden tot nu toe ver uiteenlopende resultaten opgeleverd,

uiteenlopend van een algemene afname, via een redistributie naar het epitheel, tot een algemene toename. In biopten van het neusslijmvlies van patiënten met allergische rhinitis zijn alle mestcellen aangetoond met het monoclonale antilichaam anti-IgE en de niet (geheel) gedegranuleerde mestcellen aangetoond met toluidine blauw. De studie bestaat uit 2 delen. In het eerste deel zijn 12 controles en 23 patiënten met een geïsoleerde graspollen allergie onderzocht. De resultaten van dit deel van de studie tonen aan dat patiënten met een geïsoleerde graspollen allergie zonder klachten (in de winter) en niet-allergische controles het zelfde aantal mestcellen hebben, en dat alleen de allergische patiënten IgE⁺ mestcellen hebben. Tijdens allergen provocatie in de zomer neemt het aantal mestcellen toe in de lamina propria en mogelijk ook in het epitheel. Tijdens allergen provocatie zijn bijna alle mestcellen in het epitheel en de meeste mestcellen in de lamina propria gedegranuleerd.

In het tweede deel van de studie zijn 17 patiënten met een geïsoleerde graspollen allergie en 4 controles, gedurende 2 weken in de winter, dagelijks geprovoceerd met allergen extract. De studie toont aan dat, tijdens allergen provocatie, mestcellen naar het oppervlak van het neusslijmvlies migreren, waar zij degranuleren. De "pool" van mestcellen in de lamina propria wordt blijkbaar aangevuld door migratie van (voorlopers van) mestcellen vanuit de bloedvaten in de lamina propria. Tijdens de allergen provocatie periode degranuleerden ook de meeste mestcellen in de lamina propria.

In hoofdstuk 7 wordt het voorkomen van CD1a⁺/HLA-DR⁺ dendritische cellen (DC) in het epitheel en de lamina propria van het neusslijmvlies beschreven. Deze CD1a⁺/HLA-DR⁺ cellen, waarschijnlijk LC, komen significant vaker voor in biopten van neusslijmvlies van allergische patiënten dan van niet-allergische controles. Op sommige CD1a⁺ cellen in het neusslijmvlies van de allergische patiënten kan IgE op het oppervlak worden aangetoond.

In hoofdstuk 8 zijn biopten van neusslijmvlies van allergische patiënten electronen-microscopisch bestudeerd. De aanwezigheid van Birbeck granules in de meeste DC in het epitheel toont aan dat dit LC zijn. Ook in de lamina propria zijn in een klein aantal van de DC Birbeck granules gevonden. De ultrastructuur van LC en DC wordt besproken.

In hoofdstuk 9 zijn biopten van het neusslijmvlies van patiënten met een geïsoleerde graspollen allergie bestudeerd om te kijken of het aantal LC afhankelijk is van het seizoen waarin het biopt is genomen (wel of geen allergen expositie). Tijdens het graspollen seizoen worden in het epitheel van patiënten met een geïsoleerde graspollen allergie significant meer LC aangetoond dan voor of na het seizoen. Buiten het seizoen is het aantal LC bij patiënten met een geïsoleerde graspollen allergie niet significant hoger dan bij niet-allergische controles zonder neusklachten.

In hoofdstuk 10 wordt de dynamiek van LC in het epitheel en de lamina propria van het neusslijmvlies van patiënten met een geïsoleerde graspollen allergie verder bestudeerd gedurende een 2 weken durende provocatie studie in de winter. De studie toont aan dat het aantal LC toeneemt op de eerder genoemde plaatsen in de eerder genoemde condities. Het is opvallend dat reeds in de acute fase, ½ uur na de eerste provocatie, een drievoudige toename van het aantal LC in het epitheel wordt gevonden. De toename van LC in de lamina

propria wordt pas later gezien, ongeveer 24 uur na de eerste provocatie. Tijdens de provocatie periode wordt ook een significante toename van het aantal IgE^+ LC gezien maar het percentage IgE^+ LC verandert niet.

In hoofdstuk 11 zijn DC bestudeerd in het epitheel en de lamina propria van het neusslijmvlies in een 2 weken durende provocatie studie in de winter. DC met verschillende kenmerken worden gevonden in het epitheel en de lamina propria van het neusslijmvlies. Het aantal HLA-DR⁺ DC neemt significant toe tijdens de provocatie periode. Er is geen merker gevonden die exclusief aanwezig is op DC en tegelijkertijd niet op LC. De hypothese dat macrophagen een rol spelen in de pathogenese van allergische aandoeningen wordt door de bevindingen niet gesteund.

In hoofdstuk 12 is bestudeerd of LC en HLA-DR⁺ cellen in het neusslijmvlies van 22 patiënten met een perenniale allergische rhinitis beïnvloed worden door een nieuwe corticosteroid neusspray, Fluticasone. Deze behandeling vermindert het aantal CD1a⁺ cellen en HLA-DR⁺ cellen in het neusslijmvlies significant. Dit suggereert dat behandeling met fluticasone propionate leidt tot een vermindering van antigeen stimulatie in allergische rhinitis.

Concluderend, kunnen we stellen dat de studies, beschreven in dit proefschrift, aantonen dat LC en DC aanwezig zijn in het neusslijmvlies en dat hun aantal toeneemt tijdens allergeen provocatie. Bovendien, kunnen LC in het neusslijmvlies IgE binden, en zijn LC en DC in staat clusters te vormen met T cellen in de lamina propria. Deze bevindingen suggereren dat naast mestcel degranulatie, T cel afhankelijke reactiemechanismen, geïnitieerd door IgE^+ LC, een rol spelen in allergische rhinitis. Het feit dat corticosteroid neusspray een invloed heeft op LC/DC in het neusslijmvlies kan een eerste aanwijzing zijn dat nieuwe medicamenten die aangrijpen op de binding van allergeen op de APC of op de APC-T-cel interactie, een gunstige invloed kunnen uitoefenen op de symptomatologie van allergische rhinitis.