

Clinical characterization of allergic sensitization patterns and the role of mucosal dendritic cells

S.M. Reinartz

Allergische rinitis is een IgE-gemedieerde inflammatie van het neusslijmvlies ten gevolge van blootstelling aan allergeen en kan leiden tot neusverstopping, loopneus, post nasal drip, jeuk in de neus en niezen. Kennis van de basaal immunologische principes die ten grondslag liggen aan het ontstaan van allergische rinitis zijn van belang voor het ontwikkelen en/of verbeteren van therapie.

In dit proefschrift karakteriseren we patiëntengroepen op basis van de verschillen in klinische respons op allergeenprovocatie, bij allergische rinitispatiënten met verschillende sensibilisatiepatronen. Patiënten met een monosensibilisatie voor graspollen hadden meer rinitissymptomen na allergeenprovocatie dan patiënten met monosensibilisatie voor huisstofmijt en patiënten met polysensibilisatie (graspollen, huisstofmijt en overige sensibilisaties). Dit verschil werd niet verklaard door serumlevels allergeenspecifiek IgE, IgG4 of biologische activiteit van IgE. Tevens onderzochten we het effect van behandeling met desloratadine bij allergische rinitispatiënten met verschillende sensibilisaties. Het aantal eosinofielen in de circulatie daalde na behandeling met desloratadine en we vonden een significante reductie in bronchiale klinische respons, maar geen verandering in inflammatie in respiratoire mucosa. Subgroepanalyse toonde een verbetering van de klinische symptomen na desloratadine-behandeling bij patiënten met polysensibilisatie, met name minder last van neusverstopping en jeukende neus, lagere totale nasale symptoomscore en betere peak nasal inspiratory flow, vergeleken met patiënten met graspollenmonosensibilisatie.

Dendritische cellen in het neusslijmvlies spelen een belangrijke rol bij het sturen van de immuunrespons. Immunohistochemische kleuringen voor myeloïde (mDC), plasmacytoïde (pDC) en Langerhans-type DC's (LDC) werden verricht op neusslijmvliesbiopsen, afgenomen voor en na allergeenprovocatie. In respiratoire mucosa hebben mDC's veelal een pro-

inflammatoire functie, terwijl pDC's tolerantie induceren. De ratio mDC/pDC is op baseline gelijk bij allergische en gezonde personen, maar neemt af na allergeenprovocatie bij gezonde personen terwijl de ratio bij allergische patiënten nauwelijks verandert. Dit duidt op een gebrek aan immunosuppressie bij allergische patiënten. Aantallen mDC's, pDC's en LDC's verschillen tussen allergische personen met verschillende sensibilisaties.

De weefseldistributie van mDC's, pDC's en LDC's in het neusslijmvlies werd vergeleken met de verdeling hiervan in het mondslijmvlies bij dezelfde proefpersonen. Blootstelling aan een antigeen via de orale mucosa leidt sneller tot tolerantie dan via de respiratoire mucosa. Het is echter niet duidelijk of en hoe dendritische cellen hierbij een rol spelen. Wij vonden zeer lage aantallen CD303+ pDC's in het mondslijmvlies van gezonde en allergische personen. We vonden significant meer CD141+ mDC's in het epitheel en CD1a+ LDC's in de lamina propria van allergische patiënten.

Gezien de complexiteit en heterogeniteit in functie van de dendritische cellen en de flexibiliteit van DC-subtypes in de expressie van de functie, hebben we geprobeerd om meer inzicht te krijgen in hun rol door het bestuderen van verschillende modellen van immunologische disfunctie. De verdeling van DC-subtypes werd bestudeerd in neusslijmvlies van IgA-nefropathie patiënten, in longslijmvlies bij COPD (chronic obstructive pulmonary disease)-patiënten en in colonslijmvlies en mesenterische lymfeklieren bij patiënten met de ziekte van Crohn. In elke mucosa lijkt er een gezonde balans te bestaan tussen de verschillende DC-subtypes. Een verstoring van deze balans kan leiden tot ziekte, zelfs nadat de prikkel waardoor de balans is verstoord al is verdwenen.

Verdedigd op 31 januari 2014 te Amsterdam

Promotor: prof. dr. W.J. Fokkens

Copromotor: dr. C.M. van Drunen



Dr. S.M. Reinartz
KNO-arts, AMC
Amsterdam, afd. KNO.
E-mail: s.m.reinartz@
amc.uva.nl