



Factoren in klinische expressie van allergische luchtwegaandoeningen

Promotie van
C.E. Lopuhaä

Samenvatting

Op 24 januari 2003 promoveerde Christa Lopuhaä op het proefschrift getiteld: 'Factors in clinical expression of allergic airways disease'. Het onderzoek vond plaats in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam op de afdeling Longziekten onder begeleiding van promotoren Prof. dr. H.M. Jansen en Prof. dr. R.C. Aalberse, en copromotor dr. J.S. van der Zee.

(*Ned Tijdschr Allergie* 2003;3:140-142)

Inleiding

Vershillende epidemiologische studies doen vermoeden dat er een relatie bestaat tussen astma en allergische sensibilisatie. Er is echter een aanzienlijke discrepantie tussen de prevalentie van sensibilisatie tegen inhalatie allergenen (40-50%) en de prevalentie van allergisch astma (5-10%) in de bevolking van geïndustrialiseerde landen.^{1,2} Van gesensibiliseerde personen ontwikkelt de meerderheid geen astma en sommigen blijven zelfs vrij van bovenste luchtwegsymptomen. Hoewel allergische sensibilisatie (productie van IgE antistoffen) een voorwaarde is voor de ontwikkeling van allergische ziekten, is de allergische 'effectorfase' een andere belangrijke bepalende factor. Onder effectorfase verstaat men de processen die volgen op de interactie van IgE antistoffen met inhalatie allergenen.

In dit proefschrift zijn verschillende aspecten bestudeerd van de processen tijdens de allergische effectorfase in gesensibiliseerde individuen. Deze processen kunnen een belangrijke rol vervullen bij de ontwikkeling van allergisch astma.

Vroege allergische bronchiale reactie

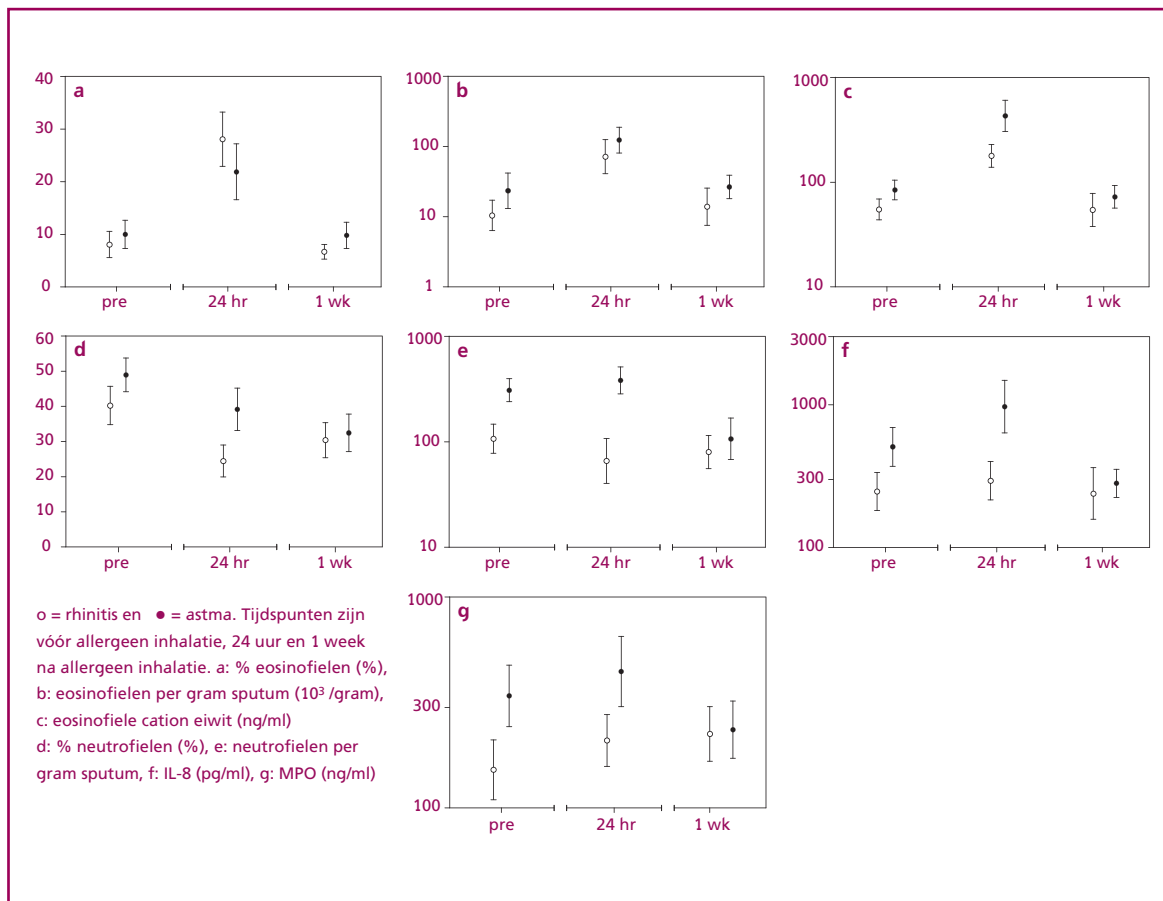
De effectorfase na de interactie van IgE antistoffen en geïnhaleerde allergenen op bronchiaal niveau is bestudeerd door middel van een onderzoeksmodel waarin bronchiale allergen provocatie werd uitgevoerd met geïsoleerde allergencomponenten van huisstofmijt (Der p1 en Der p2) in allergisch astmatische patiënten. Gebruik van geïsoleerde allergenen biedt de mogelijkheid om nauwkeurig IgE antistofspiegels en toegediende hoeveelheid inhalatie allergen vast te stellen.³ Er werd aangetoond dat de mate van bronchiale hyperreactiviteit de belangrijkste

voorspeller was van de onmiddellijke allergische bronchiale respons. Er bestond een zwak verband tussen spiegels van allergeenspecifiek IgE en bronchiale respons op allergeen, maar er was naast bronchiale hyperreactiviteit geen onafhankelijke bijdrage van de mate van allergische sensibilisatie (allergeenspecifiek IgE of huidreactiviteit tegen allergeen) aan de bronchiale reactie.

Astma versus rhinitis

De mate van allergische sensibilisatie, vastgesteld door IgE antistoffen in serum of huidreactiviteit tegen allergeen, lijkt het verschil tussen allergische individuen met of zonder astma niet te verklaren. Verschil in allergeen expositie doet dat evenmin.⁴ Dit suggereert dat astma wordt bepaald door verschillen in de effector fase van de allergische reactie. Bronchiale inflammatie, mogelijk een resultaat van continue expositie aan allergeen, en een toegenomen bronchiale reactiviteit zijn twee kenmerken van allergisch astma.^{5,6} In allergische personen zonder astma kan echter ook enige mate van specifieke bronchiale hyperreactiviteit en bronchiale inflammatie worden aangetoond.^{7,8}

Allergeen geïnduceerde bronchiale ontsteking en hyperreactiviteit in huisstofmijt allergische patiënten met astma of perenniale rhinitis zijn onderling vergeleken. De late fase bronchoconstrictie bleek meer uitgesproken te zijn in astmatische patiënten dan in niet-astmatische patiënten. Een vergelijkbare toename van indices voor eosinofiele bronchiale ontsteking (aantal eosinofiele granulocyten en eosinofiele cation eiwitten) werd in beide groepen in geïnduceerd sputum gevonden. Hoewel de verandering in eosinofiel geassocieerde parameters kwantitatief de



Figuur 1. Voorbeelden van eosinofiele (a-c) en neutrofielen (d-g) sputumparameters.

meest uitgesproken allergen geïnduceerde inflammatoire gebeurtenis was, discrimineerde het niet tussen astmatici en niet-astmatici. Er was evenmin een verschil in de toename in bronchiale hyperreactiviteit. Aantallen van neutrofielen en toename in spiegels van IL-8 en myeloperoxydase, waren meer uitgesproken in sputum van astmatici. De allergische ontsteking in de huid en de neus bij astma en niet-astmatische rhinitis werd onderling vergeleken door verschillende allergische ontstekingsparameters te meten, in neusspoelingen na een nasale provocatie, en kwaddel en erytheem te meten na een intracutane provocatie. In overeenstemming met de resultaten van de bronchiale allergen provocatie, werden er geen significante verschillen in allergen geïnduceerde eosinofiele nasale inflammatie tussen astmatische patiënten en niet-astmatische patiënten met rhinitis gevonden. In tegenstelling tot allergen geïnduceerde bronchiale inflammatie was de neutrofielen component van de allergen geïnduceerde nasale inflammatie volledig vergelijkbaar in beide groepen. De late fase reactie na allergen provocatie van de huid toonde geen significante verschillen tussen astma en niet-astmatische rhinitis.

Discussie

De beschreven studie laat zien dat de vroege astmatische reactie na allergen inhalatie in allergische astmatici voornamelijk bepaald wordt door de mate van bronchiale hyperreactiviteit. Het lijkt voor de hand liggend om de afwezigheid van astmatische symptomen in allergische rhinitis patiënten aan de lagere bronchiale reactiviteit te wijten. Desalniettemin induceert een bronchiale allergen provocatie een vroege astmatische reactie in astmatici en in de meerderheid van niet-astmatische rhinitis patiënten. Bovendien vertoont een significant deel van de niet-astmatische rhinitis patiënten eveneens een late fase bronchoconstrictie, die weliswaar minder uitgesproken is dan in astmatici. Uitgangswaarden bij bronchiale ontsteking in astma, beoordeeld aan de hand van onderzoek van geïnduceerd sputum, is vergelijkbaar ten aanzien van indices voor eosinofiele inflammatie, maar vertoont een hoger aantal neutrofielen evenals verhoogde IL-8 spiegels. Er is géén onderscheid te maken in uitgangswaarden bij nasale ontsteking tussen astma en niet-astmatische rhinitis voor alle parameters die zijn gemeten.

Na bronchiale allergenprovocatie persisteren de

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

1. Vroege allergische bronchiale reactie wordt voornamelijk bepaald door de mate van bronchiale hyperreactiviteit.
2. Er is mogelijk een discriminerende rol van neutrofiële granulocyten tussen allergische rhinitis en allergisch astma na bronchiale allergeenprovocatie.
3. Er is geen verschil tussen allergische rhinitis en allergisch astma in systemische processen onderliggend aan allergische inflammatie.

verschillen in aantallen neutrofiële granulocyten en is er alleen in astma een toename van concentratie IL-8 en myeloperoxidase na provocatie. De bevinding dat het verschil in allergeen geïnduceerde ontsteking tussen astma en niet-astmatische rhinitis afwezig is na provocatie van de neus en de huid lijkt er op te wijzen dat er geen systemisch verschil bestaat in de processen onderliggend aan allergische ontsteking. Lokale factoren, specifiek voor de bronchiaalboom, kunnen verantwoordelijk zijn voor een verhoogde of veranderde allergeengeïnduceerde ontstekingsreactie. Deze optie lijkt te worden ondersteund door onze bevinding dat er een verschil in allergeen geïnduceerde bronchiale inflammatie optreedt, zonder dat dit detecteerbaar is in de bovenste luchtwegen.

Conclusie

Het verschil in allergeen geïnduceerde bronchiale inflammatie, dat we tussen astma en niet-astmatische rhinitis hebben gevonden, reflecteert mogelijk een causale rol voor neutrofiële granulocyten in de ontwikkeling of het voortduren van een astmatische ziekte. Hoewel het niet kan worden uitgesloten dat dit verschil eerder een gevolg van astma is, dan een oorzaak, is verder onderzoek naar een mogelijke rol van neutrofiële granulocyten in de gecompliceerde ontstekingsreacties in de bronchiale mucosa in astma gewenst. De afwezigheid van vergelijkbare astma gerelateerde verschillen in de bovenste luchtwegen impliceert dat onderzoeksmodellen met allergeenprovocatie bij mensen, zich zouden moeten concentreren op de lagere luchtwegen, om de pathogenese van allergisch astma te ontrafelen.

Referenties

1. Burney P, Malmberg, E, Chinn S, Jarvis D, Luczynska C, Lai E. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:314-22.
2. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic

eczema: *ISAAC*. *Lancet* 1998;351:1225-32.

3. Van der Zee JS, Van Swieten P, Jansen HM, Aalberse RC. Skin tests and histamine release with P1-depleted Dermatophagoides pteronyssinus body extracts and purified P1. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:884-96.
4. Verhoeff AP, Van Strien RT, Van Wijnen JH, Brunekreef B. House dust mite allergen (Der p 1) and respiratory symptoms in children: a case-control study. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1061-9.
5. Woolley KL, Adelroth E, Woolley MJ, Ellis R, Jordana M, O'Byrne PM. Effects of allergen challenge on eosinophils, eosinophil cationic protein, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in mild asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;151:1915-24.
6. Hargreave FE, Dolovich J, Newhouse MT. The assessment and treatment of asthma: a conference report. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:1098-111.
7. Witteman AM, Sjamsoedin DH, Jansen HM, Van der Zee JS. Differences in nonspecific bronchial responsiveness between patients with asthma and patients with rhinitis are not explained by type and degree of inhalant allergy. *International Archives of Allergy & Immunology* 1997;112:65-72.
8. Polosa R, Ciamarra I, Mangano G, Prosperini G, Pistorio MP, Vancheri C, et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation markers in nonasthmatics with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 2000;15:30-5.

Correspondentie-adres auteur:

Mevrouw Dr. C.E. Lopuhaä

Academisch Medisch Centrum Amsterdam
Afdeling Longziekten
Meibergdreef 9
1105 AZ AMSTERDAM
E-mail: C.E.Lopuhaa@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: Nederlands Astma Fonds.