

Die effek van steroïed-terapie op die sitologiese en histopatologiese veranderinge tydens eksperimentele ekstrinsieke allergiese alveolitis (hipersensitiwiteitspneumonitis)

D. J. ROSSOUW, C. C. CHASE, J. C. E. SCHEEPERS, J. J. VAN DER WALT, J. R. JOUBERT

Summary

Acute extrinsic allergic alveolitis was experimentally induced in rabbits using horseradish peroxidase (HRP) as antigen. Broncho-alveolar lavage was performed on the excised lungs and total and differential cellular yields determined, and correlated with the histopathological changes in the lungs as well as the total and differential white blood cell counts.

After a single parenteral immunization with HRP without adjuvants, and weekly aerosol challenges with nebulized HRP solution for 3 consecutive weeks, a 3-fold increase in the total cell count as well as a very pronounced rise in the percentage of lymphocytes was noticed. Histopathologically, the bronchi-associated lymphoid tissue (BALT) became more prominent, an increase in the number of foreign body giant cells was noticed and a focal interstitial and intra-alveolar accumulation of lymphocytes, granulocytes and macrophages could be demonstrated, as well as a mild hyperplasia of type 2 alveolar epithelial cells.

Intramuscular injections of methylprednisolone acetate (Depo-Medrol) every 72 hours induced a pronounced peripheral lymphopenia, thymic involution and an almost complete disappearance of the BALT in both the control and HRP-challenged rabbits. Similarly, a marked decrease in the total cell count and percentage of lymphocytes was noticed in the broncho-alveolar fluid of the animals with hypersensitivity pneumonitis. No signs of interstitial or intra-alveolar reactions were seen in the lungs of the experimental animals after 3 weeks of aerosol antigen challenge when treated with steroids.

Collectively, these data suggest that the development of hypersensitivity pneumonitis was,

at least in part, due to a cell-mediated immunological reaction in the lung.

This animal model in which steroid suppression of experimental allergic alveolitis has been demonstrated, may be employed to elucidate the cellular pathogenesis of this disease process.

S. Afr. med. J., 60, 159 (1981).

Ekstrinsieke allergiese alveolitis in pasiënte gaan gepaard met 'n sellulêre mobilisasie en granulomateuse inflammasie in die distale longparenchium.^{1,2} Hierdie immunopatologiese veranderinge is heelwaarskynlik die gevolg van direkte blootstelling aan die etiologiese agense van hipersensitiwiteitspneumonitis,³ maar die presiese aard van die immunologiese meganismes wat hierby betrokke mag wees, is nog onbekend.

Vanweë die logiese beperkinge op navorsingsprojekte met pasiënte word daar van veral 3 tipes eksperimentele proefdiermodelle gebruik gemaak in die ondersoek van die immuunpatogenese van ekstrinsieke allergiese alveolitis, nl. (i) studies van soortgelyke siektes in die laer soogdiersoorte; (ii) ondersoekinge deur gebruik te maak van welbekende antigene om die siektebeeld op te wek; en (iii) studies wat daarop gemik is om die siekte eksperimenteel te indueer deur bekende etiologiese agense (bv. ekstrakte van die ekskrete van duive) te gebruik.⁴

Die parenterale immunisasie van konyne in die teenwoordigheid van volledige Freund-adjuvant, en die daaropvolgende per tragea-blootstelling aan 'n genebuliseerde oplossing van peperwortel-peroksidase (horseradish peroxidase — HRP; Sigma), gee aanleiding tot die ontstaan van 'n akute hipersensitiwiteitspneumonitis in konyne wat in sommige opsigte ooreenstem met die akute sindroom in pasiënte.⁵ Resultate verkry met hierdie en ander modelle, dui daarop dat die humorale komponent nie 'n bepalende rol speel in die immunopatogenese van ekstrinsieke allergiese alveolitis nie, en dat voldoende bewyse van 'n suiwer selbemedelde respons nog ontbreek. Intendeel, die beskikbare informasie kan nie die moontlikheid van 'n koöperatiewe werking tussen die humorale en selbemedelde immuunreaksies in die ontstaan van ekstrinsieke allergiese alveolitis uitskakel nie.⁶

'n Analise van die totale en differensiële seltellings op die vry selle soos verkry met brongeo-alveolêre spoelings van die longe, mag 'n aanduiding van verskillende tipes siekteprosesse in die long wees.^{1,2,7} Daar is egter nog heelwat tekortkominge ten opsigte van die diagnostiese en prognostiese waarde van brongeo-alveolêre spoelresultate in kliniese geneeskunde, omdat dit

MNR-Navorsingsgroep vir die Diffuse Obstruktiewe Pulmonêre Sindroom, Departemente Anatomie, Histologie, Patologie en Interne Geneeskunde, Universiteit van Stellenbosch en Tygerberg-hospitaal, Parowvallei, KP

D. J. ROSSOUW, M.Sc., M.B. CH.B.

C. C. CHASE, M.Sc.

J. C. E. SCHEEPERS, B.Sc. HONS.

J. J. VAN DER WALT, M.D.

J. R. JOUBERT, M.D.

onmoontlik is om 'n direkte korrelasie tussen die sitologiese en histopatologiese veranderinge onder alle omstandighede te ondersoek. Derhalwe is die daarstelling van eksperimentele modelle ook in hierdie konteks 'n groot uitdaging.

Die doel van die huidige ondersoek was dus om die steroïed-afhanklikheid van die brongus-geassosieerde limfoïede weefsel (bronchus-associated lymphoid tissue, BALT) te ondersoek. Verder is gepoog om die sitologiese en histopatologiese veranderinge tydens eksperimentele allergiese alveolitis te korreleer, en ook om die morfologiese veranderinge wat deur steroïedbehandeling in proefdier met hipersensitiwiteits-pneumonitis veroorsaak mag word, te bestudeer.

Materiaal en metodes

Vyf-en-dertig Nieu-Seeland Wit konyne wat gemiddeld 1,5 kg geweg het, is in die ondersoek gebruik. Gedurende die eerste 2-3 weke na aankope by 'n teelplaas in Kaapstad is die diere in 'n proefdierkamer in konynhokke geplaas en het hulle 'n standaard instandhoudingsrantsoen en water *ad libitum* ontvang. Teen die tyd wat die diere opgeoffer is, het hulle tussen 2,5 en 3,5 kg geweg.

Die diere is vir die doeleindes van die eksperiment in 5 groepe ingedeel. Ses diere in groep I het geen behandeling of ingrepe gehad nie en is gebruik as kontrole. Groep II ($N=8$) het elke 3de dag 'n binnespiers inspuiting van metielprednisoloon-asetaat (MPA — Depo-Medrol) in 'n dosis van 1,2 mg/kg liggaamsgewig, ontvang. 'n Derde groep van 11 diere het 1-3 per tragea-blootstellings met genebuliseerde HRP-antigeen oor 'n tydperk van 3 weke gehad. Vyf diere in groep IV het vooraf 'n binnespiers dosis van HRP 6 mg in fisiologiese soutoplossing ontvang en is 'n week daarna, soos die diere in groep III, weekliks vir 3 weke aan aërosol HRP per tragea blootgestel. Groep V-proefdier ($N=5$) het presies dieselfde behandeling as groep IV ontvang, maar het addisionele MPA-inspuitings ontvang — die eerste dosis 1 dag na die eerste per tragea-blootstelling en daarna elke 3de dag vir 3 weke (1,2 mg/kg liggaamsgewig binnespiers).

'n DeVilbiss Nebulizer (model 65) is gebruik om 'n oplossing van HRP 300 mg in 150 ml soutoplossing te nebuliseer (partikelgrootte 4-5 μm) en oor 'n tydperk van 50-60 minute per tragea aan die diere toegedien. Die proefdier is tydens die blootstelling in 'n spesiaal ontwerpte houer geplaas wat verseker het dat hulle die genebuliseerde dampe vir die volle tydspanne inasem.

Tussen 24 en 48 uur ná die laaste blootstelling is die diere opgeoffer deur 'n dodelike dosis intraveneuse pentobarbitoon-inspuiting. Die longe, hart en timus is *en bloc* verwyder en op ys in 'n bak geplaas. Met behulp van 'n endotracheale kannule is 40 ml yskoue 0,15M soutoplossing in die longe ingespuut. Nadat dit 4 keer in- en uitgespoel is, is die herwonne spoelvloeistof op ys bewaar. Hierdie prosedure is 6 keer herhaal sodat die totale spoelvloeistof 240 ml bedra het.

Nadat die buise goed geskud is, is 'n monster van elke buis geneem vir 'n duplikaat totale seltekening. Indien die duplikaat tellings met meer as 20% verskil het, is 'n derde telling gedoen en die gemiddeld van die drie bereken. Sitologiese smere is voorberei deur 'n paar druppels van die spoelvloeistof op 'n voorwerpglas te drup, na 3 minute die oortollige vloeistof met filterpapier af te filtreer, en dan die lugdroog smere met die volgende standaard prosedures te fikseer en te kleur: Leishman; May-Grünwald-Giemsa; hematoksilien en eosien; Papanicolaou; Oil Red O; Perl se tegniek vir ferri-yster; en Gomori se metaal-presipitasie tegniek vir suurfosfatases.⁸ 'n Totaal van 500 selle is op die Leishman-smere van elke spoel getel met behulp van die olie-objektief lens met 'n totaal van 3000 selle per proefdier. In die differensiële telling is die volgende selteipes onderskei: (i) makrofage (groot selle $> 20 \mu\text{m}$, middelslag selle 16 - 20 μm , klein makrofage 10 - 16 μm); (ii) limfosiëte; (iii) neutrofiële (heterofiële); (iv) eosinofiële; en (v) basofiële. Die teenwoordigheid van rooiselle en epteelselle is slegs op 'n semi-kwantitatiewe wyse genoteer.

Nadat die sesde spoel se vloeistof onttrek is, is die longe per tragea gevul met ongeveer 40 ml Bouin-fikseermiddel, en ook in Bouin-fikseermiddel geplaas vir 'n verdere 24 uur. Daarna is 'n verteenwoordigende monster van die bokwab, middelkwab en onderkwab van die regterlong geneem vir verdere prosessering vir roetine histologie.⁹

Snitte met 'n dikte van 3 - 4 μm is gemaak en met die volgende tegnieke gekleur: (i) hematoksilien en eosien; (ii) Verhoeff-van Gieson vir elastiese en kollageenvesels; (iii) Gomori se metode vir retikulêre vesels; en (iv) die PAS-metode. Gedeeltes van die longmonsters, asook gekonsentreerde selsuspensies, is terselfdertyd vir ultradun snitte vir elektronmikroskopie voorberei.⁹

Net voordat die proefdier opgeoffer is, is ongeveer 5 ml veneuse bloed uit die marginale oorene onttrek vir totale en differensiële witseltellings met behulp van 'n Spencer-Bright-Line-hemositometer. Perifere bloedsmere is met Leishman en May-Grünwald-Giemsa kleurtegnieke gekleur.

Die vergrotings van die foto-illustrasies is die oorspronklike totale mikroskoopvergroting (objektief x okulaar).

Resultate

Die resultate van die brongus-alveolêre spoel in die verskillende proefdiergroepe word in Tabel I aangegee. 'n Merkwaardige konstante gemiddeld van 94,75% van die spoelvloeistof is in die 5 groepe herwin, sodat korreksies vir volumeverskille nie nodig was om die verskillende groepe se totale en differensiële selteellings met mekaar te vergelyk nie.

Die totale seltekening op die spoel van die groep IV-proefdier (binnespiers HRP-sensitisasie met 3 daaropvolgende aërosol HRP-blootstellings) is opvallend hoër as dié van die kontrolediere ($158,2 \times 10^6 \pm 123,0$ teenoor $43,3 \times 10^6 \pm 17,4$; $P <$

TABEL I. TOTALE EN DIFFERENSIËLE SELTELLINGS OP DIE BRONGUS-ALVEOLÊRE SPOELE VAN KONTROLEDIERE EN PROEFDIERE MET EKSPERIMENTEEL-GEÏNDUSEERDE EKSTRINSIEKE ALLERGIESE ALVEOLITIS MET EN SONDER STEROÏEDBEHANDELING*

Groep	Volume spoel- vloeistof herwin (van 'n totaal van 240 ml ingesit)	Totale selte- lings van 6 spoel- ($\times 10^6$)	Differensiële selteellings op totale spoelvloeistof		
			Makrofage (%)	Limfosiëte (%)	Granulosiëte (%)
I	228,5 \pm 2,2	43,3 \pm 17,4	95,7 \pm 1,4	2,8 \pm 1,0	1,4 \pm 0,5
II	230,4 \pm 6,1	34,2 \pm 11,4	97,0 \pm 3,7	1,6 \pm 2,8	1,2 \pm 1,0
III	225,2 \pm 6,4	59,7 \pm 25,6	90,1 \pm 2,9	6,1 \pm 1,4	3,7 \pm 2,4
IV	228,4 \pm 2,0	158,2 \pm 123,0	80,0 \pm 3,1	13,7 \pm 2,1	6,3 \pm 1,1
V	226,4 \pm 2,0	52,6 \pm 21,0	96,9 \pm 1,3	1,6 \pm 1,5	1,4 \pm 1,1

* Alle waardes is die gemiddeld van duplikaatbepalings in 6, 8, 11, 5 en 5 proefdier in groep I tot V respektiewelik, ± 1 standaardafwyking. Vir die beskrywing van die verskillende groepe, sien teks.

0,01). Alhoewel die gemiddelde totale seltelling van die groep III-proefdier (59,7 x 10⁶ ± 25,6) hoër was as dié van die kontrolediere, blyk dit dat herhaalde HRP-aërosolblootstelling sonder voorafgaande sistemiese sensitisasie nie 'n statisties beduidende verskil in die totale selmobilisasie induseer nie. Die totale seltellings van beide groepe wat steroïede ontvang het (groep II en groep V) verskil nie beduidend ($P > 0,05$) van die kontrolegroep nie, maar die totale seltelling van die steroïed-behandelde allergiese alveolitis-konyne is hoogs beduidend ($P < 0,01$) laer as die onbehandelde groep IV-proefdier (52,6 x 10⁶ ± 21,0 teenoor 158,2 x 10⁶ ± 123,0).

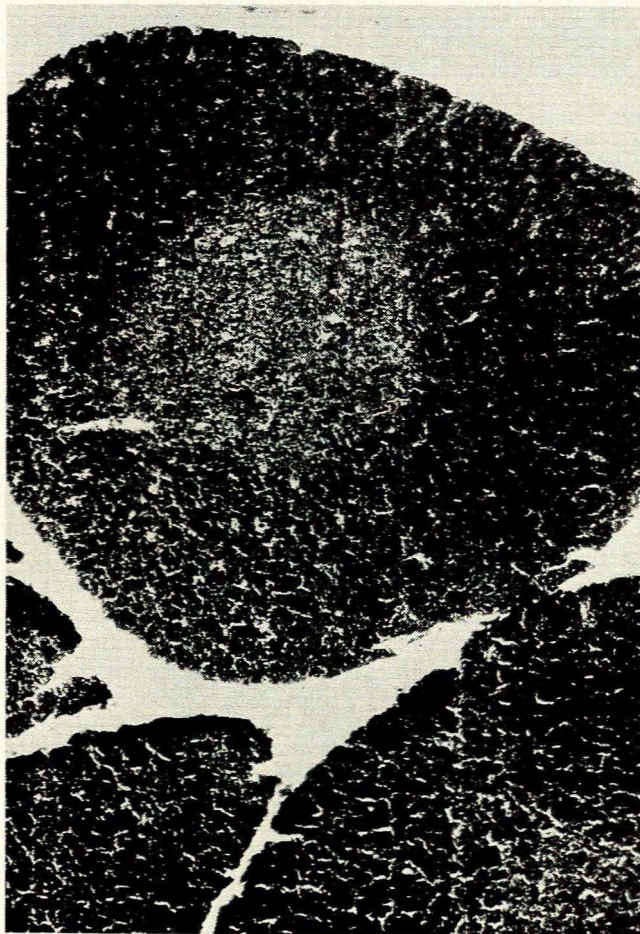
Die mees opvallende kenmerk van die differensiële seltellings was die hoër persentasie limfosiëte en granulosiëte in groepe III en IV, wat goed gekorreleer het met die tipe sellulêre infiltrate in die interstisium van die longe (sien Afb. 5 - 9). Die steroïed-behandelde groepe toon egter weer limfosiëte- en granulosiëteverhoudings in die brongio-alveolêre spoel wat eensins verskil van kontrolediere nie (Tabel I).

Die totale en differensiële witseltellings van die verskillende diere net voordat hulle opgeoffer is aan die einde van die eksperiment, word in Tabel II aangegee. Behalwe die opvallende limfopenie in beide steroïed-behandelde groepe, en die laer

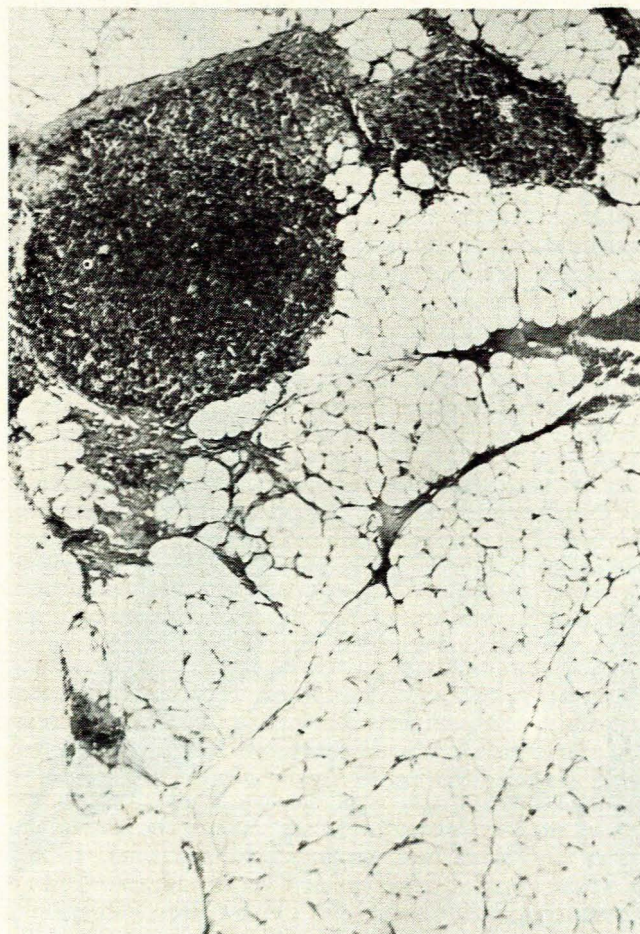
TABEL II. TOTALE EN DIFFERENSIËLE WITSELTELLINGS (PERIFERE BLOED) VAN KONTROLEDIERE EN PROEFDIERE MET EKSPERIMENTEEL-GEÏNDUSEERDE EKSTRINSIEKE ALLERGIESE ALVEOLITIS MET EN SONDER STEROÏEDBEHANDELING*

Groepe	Totale witseltelling (x 10 ³ /mm ³)	Differensiële witseltellings				
		Limfosiëte (%)	Neutrofiële (%)	Monosiëte (%)	Eosinofiële (%)	Basofiële (%)
I	9,3 ± 2,6	63,0 (45-78)	27,8 (16-43)	8,0 (2-12)	2,0 (1-5)	2,0 (0-3)
II	6,2 ± 2,7	19,0 (6-34)	77,0 (64-89)	4,0 (0-6)	0	0
III	8,6 ± 2,6	61,5 (46-80)	29,5 (14-47)	7,2 (4-12)	1 (0-2)	1 (0-2)
IV	6,9 ± 4,0	57,2 (30-76)	33,0 (22-59)	5,0 (1-8)	3,0 (1-7)	2,0 (0-4)
V	8,3 ± 0,1	12,4 (6-47)	86,6 (46-92)	1 (0-2)	0	0

* Alle waardes is die gemiddeld van duplikaatbepalings in 6, 8, 11, 5 en 5 proefdier in groep I tot V respektiewelik, ± 1 standaardafwyking of die grense van variasie. Vir die beskrywing van die groepe, sien teks.



Afb. 1. Die timus van 'n normale kontrolekonyne (H en E x 40).



Afb. 2. Uitgesproke involusie/atrofie van die timus met stromale vetinfiltrasie in steroïed-behandelde kontrolekonyne (H en E x 40).

persentasie monosiete in groep V, kon geen noemenswaardige veranderinge in die perifere witselbloedbeeld aangetoon word nie.

Geen opvallende makroskopiese veranderinge was in die longe van die verskillende groepe proefdiere sigbaar nie. Mikroskopiese ondersoek van die timus en longe van kontrolediere toon in die timus 'n normale korteks en medulla (Afb. 1) en in die long normale bloedvate, brongi met BALT, brongioli en distale alveolêre longparenchium (Afb.3). Behandeling met steroïede in kontrolekonynne veroorsaak 'n opvallende atrofie van die timus met uitgesproke stromale vetinfiltrasie (Afb. 2), terwyl die longe 'n opvallende uitputting en vermindering van die BALT getoon het (Afb. 4).

Histologies toon die longe van proefdiere wat slegs HRP-aërosol-blootstelling gehad het (groep III) fokale areas van verdikking van die alveolêre wande, 'n matige limfosiet- en neutrofielinfilasie, 'n geringe toename in die intra-alveolêre makrofage en hiperplasie van die tipe 2-alveolêre epiteelselle (Afb. 5). Geen noemenswaardige veranderinge is rondom bloedvate en kleiner lugweë waargeneem nie, en geoordeel aan die totale longoppervlak wat bestudeer is, was die veranderinge in hierdie groep minimaal.

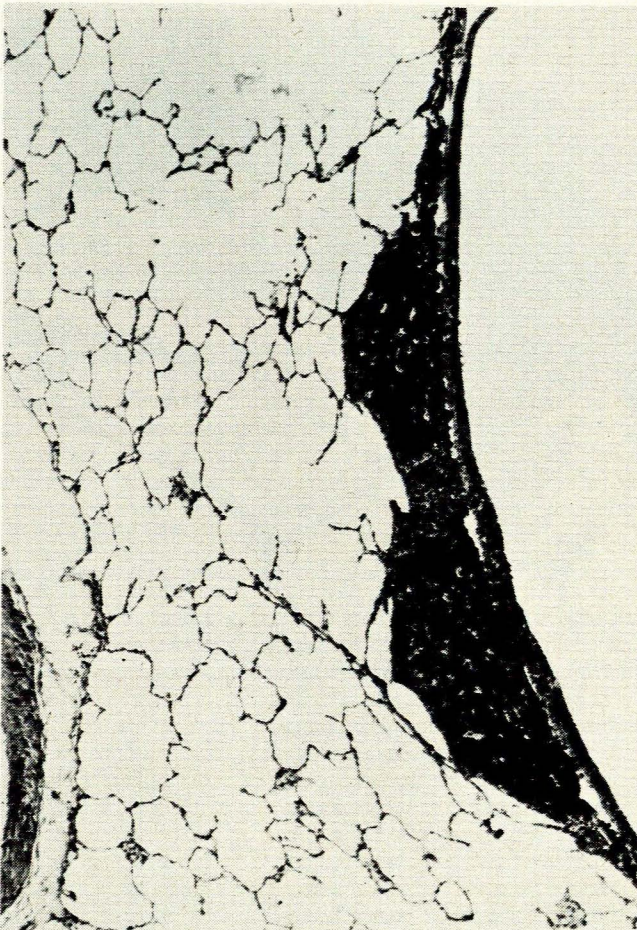
Mikroskopiese ondersoek van die longe van die groep IV-proefdiere toon duidelike histopatologiese veranderinge (Afb. 6-9). Daar was fokale areas van digte sellulêre infiltrate wat baie dikwels 'n peribrongiôlêre en perivaskulêre verspreiding getoon het. Die BALT was besonder prominent (Afb. 6) en het in die meeste gevalle tekens van blas-seltransformasie getoon, sonder enige aanduiding van 'n toename in die plasmassel. Die peribrongiôlêre, perivaskulêre en interstisiële infiltrate het hoofsaaklik uit limfosiete bestaan, maar in sommige infiltrate

was daar 'n opvallende toename in die eosinofiele en heterofiele (Afb. 7). In die intra-alveolêre ruimtes was daar 'n toename in die aantal selle — veral limfosiete, enkele neutrofiële en kenmerkende vreemde voorwerp-tipe reuseselle (Afb. 8). In sommige areas was die toename in vry selle geassosieer met digte interstisiële infiltrate wat soms soos granulome rondom reuseselagtige strukture gevorm het (Afb. 9). Daar was geen opvallende tekens van vaskulitis of 'n pleurale reaksie in enige van die blokke wat bestudeer is nie.

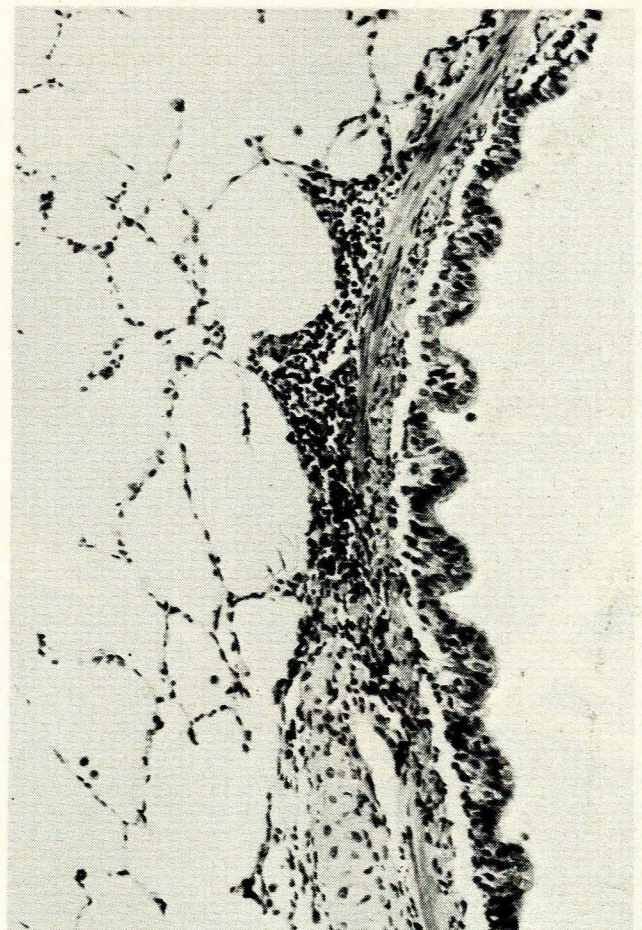
'n Negatiewe maar baie interessante en hoogs betekenisvolle mikroskopiese beeld is in dié diere waargeneem wat dieselfde blootstelling gehad het as die voorafgaande groep, maar met steroïede behandel is vanaf die eerste HRP-aërosol-blootstelling (Afb. 10). Daar was geen tekens van interstisiële, peribrongiôlêre of perivaskulêre infiltrate in die longe nie. Die BALT was, soos in die groep II-proefdiere, beperk tot slegs enkele oorblyfsels van limfoïede weefsel in die wand van die brongi, en geen tekens van blas-seltransformasies is waargeneem nie.

Bespreking

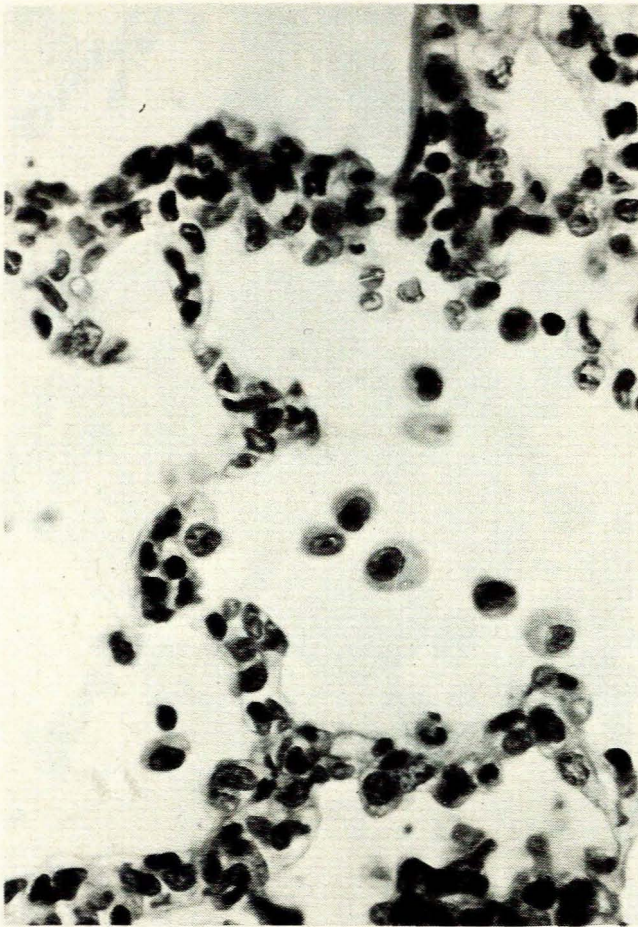
Ekstrinsieke allergiese alveolitis of hipersensitiwiteits-pneumonitis is 'n sindroom wat in 5 - 15% van die pasiënte voorkom wat vir 'n verlengde tyd aan 'n groot verskeidenheid van natuurlike organiese omgewingsantigene blootgestel word.⁴ Die presiese molekulêre struktuur en biochemiese en antigeniese determinante van die ingeasemde antigene blyk nie 'n bepalende spesifisiteit aan die reaksie te verleen nie.⁴ Die belangrikste histopatologiese veranderinge wissel na gelang van die hiperakute, akute of chroniese fase waarin die pasiënte



Afb. 3. Die wand van 'n intrapulmonale brongus met BALT en distale alveolêre longparenchium in 'n kontrolekonyn (H en E x 40).



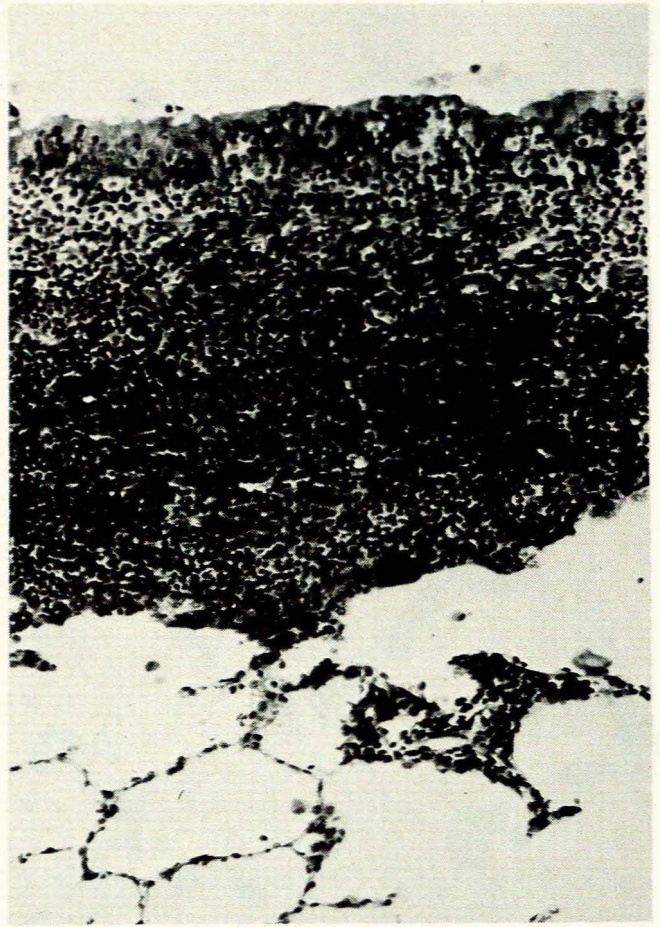
Afb. 4. 'n Intrapulmonale brongus met slegs oorblyfsels van die BALT in 'n steroïed-behandelde kontrolekonyn (H en E x 100).



Afb. 5. Die distale longparenchium van 'n konyne wat slegs aan HRP-aërosol blootgestel is. Daar is verdikte alveolêre wande met neutrofielinfiltasie, 'n toename in intra-alveolêre makrofage en tipe 2-alveolêre epiteelsel-hiperplasie (H en E x 400).

presenteer, maar behels meestal 'n chroniese interstiële en alveolêre inflammatoriese proses met of sonder granuloomformasie. Beskikbare kliniese data asook resultate verkry met proefdiermodelle dui daarop dat die immunopatogenese van die siekte beide die immuunkompleks en sel-bemiddelde hipersensitiwiteitsreaksies insluit.⁴ Hierdie groep siektes verteenwoordig verder immunologies geïnduseerde inflammatoriese reaksies in die long op ingesemde antigene, en stel ideale modelle daar vir studies in verband met die rol van lokale immuunmeganismes in die long en hul hantering van eksogene antigene. 'n Kwantitatiewe en kwalitatiewe analise van die vry selle verkry met brongio-alveolêre lavage in die kliniese praktyk^{7,10} sowel as in proefdiermodelle is 'n addisionele rasonale tegniek om die immunopatogenetiese meganismes te karakteriseer.

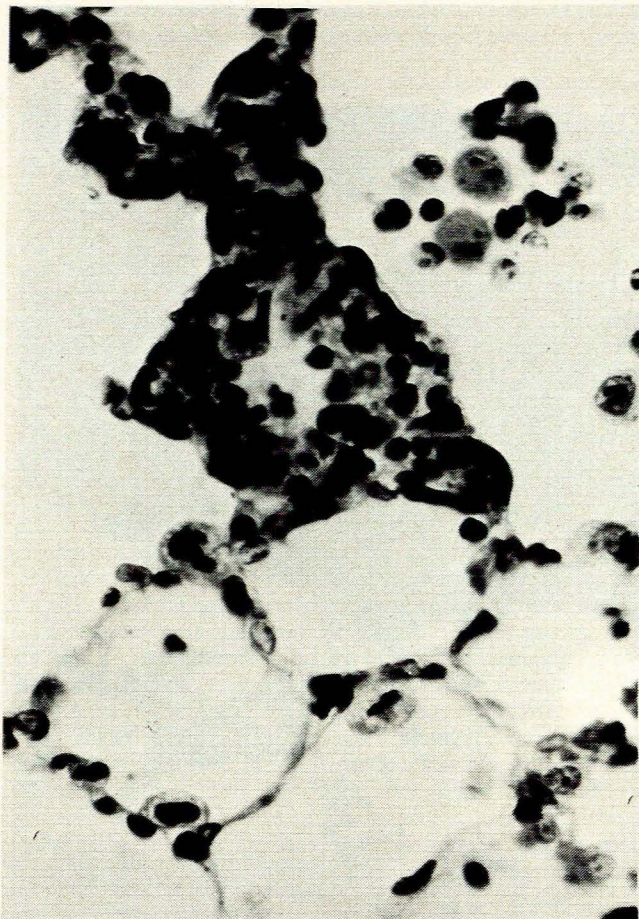
Die teenwoordigheid van 'n redelik prominente BALT in normale konyne (Afb. 3) bevestig die rol van die lokale mukosale limfoïede versamelings in die prosessering van antigeniese materiaal wat die lugweë binnedring.¹² Die afwesigheid van kiemsentra, die relatiewe gebrek aan plasmaselle in en om die BALT en die sitologiese voorkoms van die blas-selkomponent, dui daarop dat die BALT nie soos kortikale limfklierweefsel grootliks aangewys is op die klassieke patroon van B-sel-aktivering nie. 'n Verdere aanduiding dat BALT ook gevoelig moet wees vir timus-afhanklike immuunmeganismes, blyk duidelik uit die opvallende timusatrofie en perifere limfopenie wat gepaard gaan met die verdwyning van die peribrongiale limfoïede weefsel in proefdiere wat met langwerkende steroïede behandel is (Afb. 2 en 4). Die bewys dat BALT, soos GALT



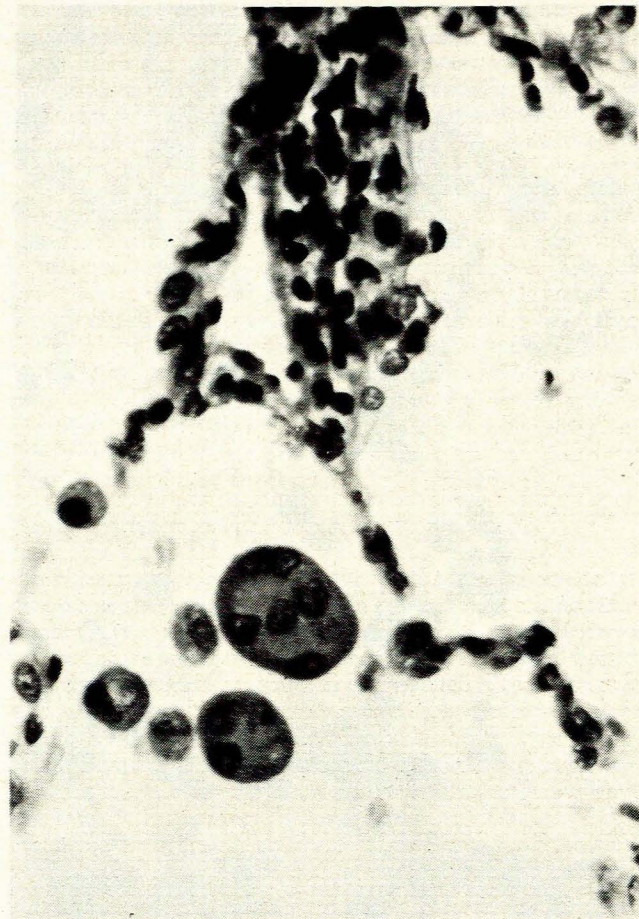
Afb. 6. Prominente BALT met limfo-epiteel en fokale interstiële infiltrate in 'n HRP-ge sensitiseerde aërosol-blootgestelde konyne (H en E x 100).

(gut-associated lymphoid tissue) en SALT (skin-associated lymphoid tissue), steroïed-sensitiewe limfoïede weefsel is, beklemtoon die ooreenkoms tussen die verskillende epiteel-geassosieerde limfoïede versamelings en hou dus sekere kliniese implikasies in.

Die uitgesproke toename in die totale en differensiële seltellings, veral ten opsigte van die makrofage, limfosiete en in 'n mindere mate granulose, op die brongio-alveolêre spoel van HRP-blootgestelde proefdiere (groepe III en IV in Tabel I), bevestig die aanduidings van soortgelyke response wat deur ander ondersoekers beskryf is.^{1,2,7,11} Die teenwoordigheid van redelik prominente BALT met die ontstaan van limfo-epiteel en migrerende limfosiete na die lumen van die lugweë, mag aanduidend wees van die inisiërende rol van BALT-limfosiete in die mobilisasie van selle as 'n respons op eksogene antigeenblootstelling. Die vrystelling van oplosbare faktore wat die mobilisasie en aktivering van alveolêre makrofage en moontlik granulose bewerkstellig, mag dus 'n belangrike funksie van die BALT-limfosiete wees. Die byna drievoudige styging in die totale selmobilisasie van vry selle in diere wat vooraf binnespiers geïmmuniseer is met HRP-antigeen (groep IV, Tabel I), dui daarop dat ander meganismes behalwe die BALT ook meewerk in die mobilisasiefase van die long se respons op ekstrinsieke antigene. Die uitsaai van ekstra-respiratoriese selle na die long, of die moontlike kontak tussen sirkulerende geheueselle van die primêre binnespiers immunisasie en die per tragea-blootgestelde HRP-antigeen moet ook in gedagte gehou word as 'n vroeë stap in die immuunrespons op die inaseming van antigeniese proteïene.



Afb. 7. Interstiële infiltrate van veral limfosiëte en eosinofiele en 'n toename in intra-alveolêre limfosiëte en alveolêre makrofage en tipe 2-hiperplasie in ekstrinsieke allergiese alveolitis (H en E x 400).



Afb. 8. 'n Toename in vreemde voorwerp-reuseselle in die alveoli tydens ekstrinsieke allergiese alveolitis (H en E x 400).

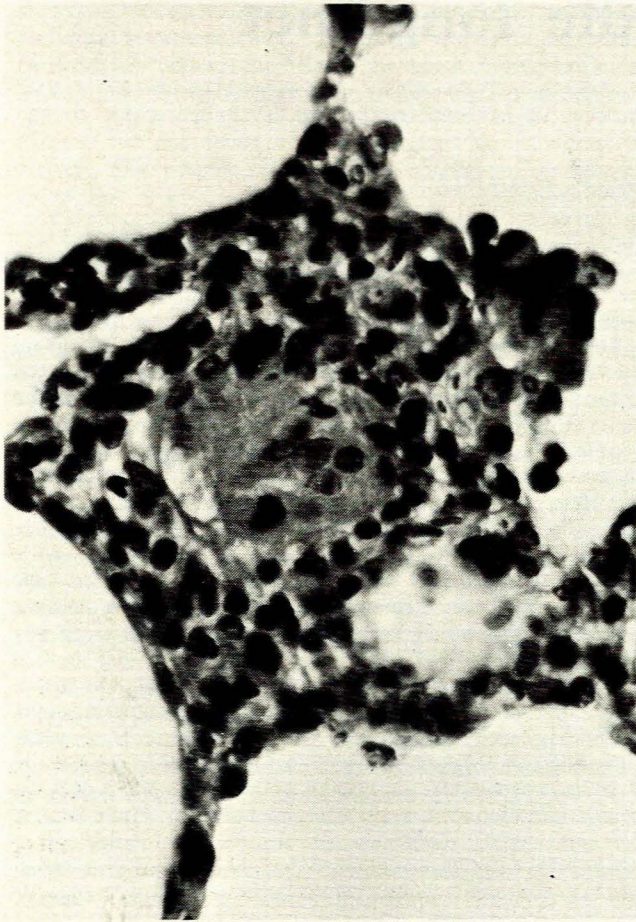
Alhoewel die histopatologiese veranderinge in die longe van diere wat nie vooraf binnespiers geïmmuniseer is nie, gering is, is die aard van die alveolêre veranderinge (Afb. 5) tesame met die geringe veranderinge in die totale en differensiële seltellings van die brongio-alveolêre spoel (Tabel I) tog biologies betekenisvol. Die moontlikheid dat volgehoue per tragea-blootstellings vir 'n langer tydperk tog volledige immunisasie en sensitisasie kan bewerkstellig, moet dus verder ondersoek word.

Vorige eksperimente met HRP-geïnduseerde hipersensitiwiteitspneumonitis het getoon dat die ontstaan sowel as die omvang van die histopatologiese veranderinge in die long deels afhanklik was van die teenwoordigheid van verskillende soorte adjuvante.⁷ In die huidige ondersoek is aangetoon dat die immunisering en per tragea-blootstellings van HRP alleen, die volle spektrum van die klassieke tipe-IV-immunreaksie (Gell en Coombs)^{1,13} kan veroorsaak (Afb. 6-9). Richerson¹³ beskryf die histopatologiese kenmerke van tipe-IV-reaksies in die long as bestaande uit sommige of al die volgende veranderinge: (i) verdikking van die alveolêre wande; (ii) limfositiese en neutrofiële infiltrate van die interalveolêre septae; (iii) 'n toename in veral die alveolêre makrofage en limfosiëte in die alveolêre ruimtes; (iv) die ontstaan van veelkernige reuseselle in die alveoli; (v) interstiële infiltrate van veral limfosiëte, histiosiete en granulose; (vi) die vorming van granulome met of sonder reuseselle en sonder nekrose; en (vii) tekens van tipe-2 alveolêre epiteelsel-hiperplasie. Alhoewel sommige van hierdie veranderinge as nie-spesifiek beskryf kan word, is die kombinasie van die veranderinge soos in die huidige ondersoek waargeneem is, aanduidend van 'n selbemedelde komponent in

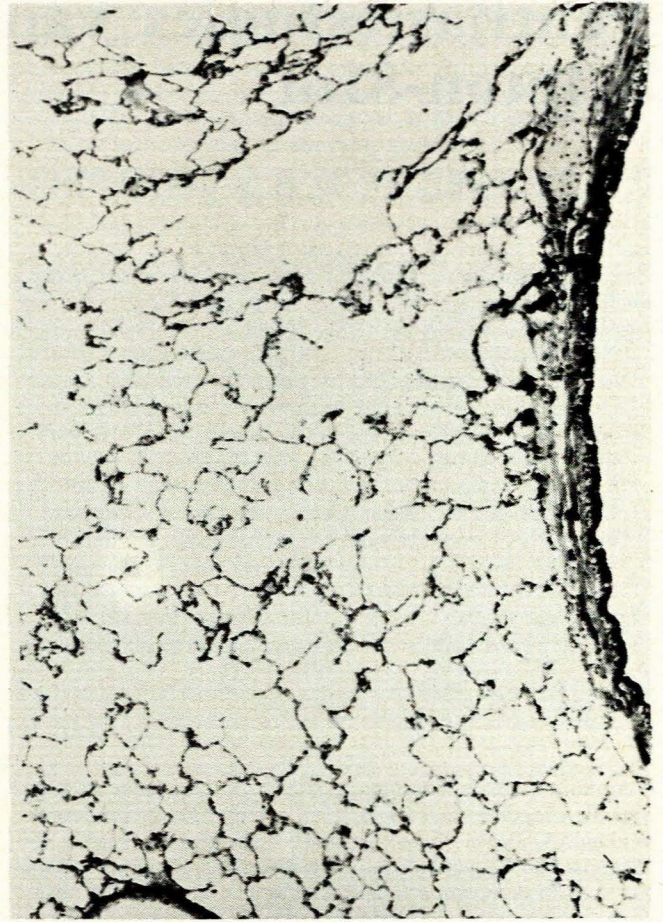
die immunopatogenese van ekstrinsieke allergiese alveolitis soos geïnduseer met oplosbare HRP-antigene.

Daar kan aanvaar word dat ná die binnespiers immunisasie met oplosbare HRP-antigene en die eerste per tragea-blootstelling aan aërosol HRP, die immunologies bemiddelde inflammatoriese proses reeds geïnisieer en gevestig is. Die toediening van steroïdes in die teenwoordigheid van volgehoue antigeenblootstelling sou dus 'n realistiese nabootsing van die situasie in die kliniese praktyk weergee. Die resultate van die brongio-alveolêre sitologie sowel as die histopatologiese bevindinge in die longe ná 3 weke, dui daarop dat die steroïede die ontwikkeling van 'n beeld van hipersensitiwiteitspneumonitis voorkom het en heelwaarskynlik ook die inisiële immuniserende reaksies op antigeentoediening omgekeer of blokkeer het. Die atrofie van die timus tesame met die byna totale verdwyning van die BALT asook die onderdrukking van die mobilisasie van selle in die long, dui daarop dat daar 'n beduidende selbemedelde komponent in die immunopatologiese reaksies in die ontstaan van eksperimentele allergiese alveolitis moet wees. Die permanensie van hierdie steroïed-afhanklike inhibisie is egter 'n aspek wat verdere ondersoek vereis.

'n Woord van dank aan professor M. A. de Kock, Direkteur van die DOPS-navorsingsgroep, en die Suid-Afrikaanse Mediese Navorsingsraad vir finansieële steun.



Afb. 9. Die vorming van 'n granuloom met reuseselformasie in die interstisium van die long tydens ekstrinsieke allergiese alveolitis (H en E x 400).



Afb. 10. 'n Intrapulmonale brongus en distale longparenchium van 'n konyng wat na HRP-sensitisasie en tydens aërosol-blootstelling met steroïede behandel is. Let op die afwesigheid van BALT en interstisiële infiltrate (H en E x 40).

VERWYSINGS

1. Turner-Warwick, M. (1978): *Immunology of the Lung* (Current Topics in Immunology Series No. 10), 1ste uitg. Londen: Edward Arnold.
2. Kirkpatrick, C. H. en Reynolds, H. Y. (1976): *Lung Biology in Health and Disease*, vol. 1, 1ste uitg. New York: Marcel Dekker.
3. Peterson, L. B., Braley, J. F., Calvanico, N. J. *et al.* (1979): *Amer. Rev. resp. Dis.*, **119**, 991.
4. Roberts, R. C. en Moore, V. L. (1978): *Ibid.*, **116**, 1075.
5. Joubert, J. R., Ascah, K., Moroz, L. A. *et al.* (1976): *Ibid.*, **113**, 503.
6. Barrios, R., Santos, G. G., Figueroa, J. *et al.* (1980): *Amer. J. Path.*, **99**, 731.
7. Joubert, J. R., Rossouw, D. J., Van der Walt, J. J. *et al.* (1980): *S. Afr. med. J.*, **58**, 435.
8. Bancroft, J. D. en Stevens, A. (1977): *Theory and Practice of Histological Techniques*, 1ste uitg. Londen: Churchill Livingstone.
9. Rossouw, D. J. en Engelbrecht, F. M. (1973): *S. Afr. med. J.*, **47**, 1460.
10. Reynolds, H. Y., Fulmer, J. D., Kazmierowski, J. A. *et al.* (1977): *J. clin. Invest.*, **59**, 165.
11. Holub, M. en Hauser, R. G. (1969): *Immunology*, **17**, 207.
12. Bienenstock, J. en Johnston, N. (1973): *Lab. Invest.*, **28**, 686.
13. Richerson, H. B. (1972): *J. Lab. clin. Med.*, **79**, 745.