

## EOZYNOFILE W CHOROBYCH PASOŻYTNICZYCH – ZNACZENIE KLINICZNE I FUNKCJONALNE

BARBARA MACHNICKA-ROWIŃSKA I EWA DZIEMIAN

Instytut Parazytologii im. Witolda Stefańskiego, PAN, ul. Twarda 51/55, 00-818 Warszawa;  
E-mail: machbarb@twarda.pan.pl

**ABSTRACT. Eosynophils in parasitic infections – clinical and functional significance.** Eosinophils are multifunctional cells which contain and produce many biologically active substances. Their presence is mainly associated with parasitic infections or allergic manifestations. Eosinophilia is a common feature of helminth infections occurring both in the blood and at local sites of infection. The highly toxic basic proteins in eosinophil granules exert a range of biological effects not only against helminth parasites but also in host tissue being responsible for their damage.

Eosinophils have been shown to be strong effectors killing helminth parasites *in vitro*, especially the larval stages. However, this function *in vivo* was established only for the very small number of parasites. In the last years an opportunity has appeared to perform experiments with parasites on genetically modified mice: over expressing the gene encoding Il-5 as well as lacking some receptors on eosinophils. These new studies in mice demonstrated that Il-5 and eosinophils had a different impact on different helminth infections.

Eosinophilia in human patients has only a limited predictive value for the presence of helminth infections. However, the likelihood of the presence of helminth infections increases considerably with the extent of eosinophilia.

**Key words:** diagnostics, eosinophils, helminths.

Eozynofile są wielofunkcyjnymi komórkami uczestniczącymi w patogenezie wielu procesów zapalnych. Spełniają ważną rolę w patologii chorób. Jak dotąd niewątpliwy jest ich udział w chorobach o podłożu alergicznym oraz w infekcjach pasożytniczych, w szczególności gdy pasożyty są obecne w tkankach. Eozynofile stanowią małą część krążących granulocytów. Powstają w szpiku z hemopoetycznych prekursorów CD34+ pod wpływem cytokin związanych z odpowiedzią Th-2 i są uwalniane do krwiobiegu jako komórki całkowicie zróżnicowane. Końcowy rozwój eozynofilów jest sterowany niezależnie od innych granulocytów. Eozynofile pod wpływem środowiska kształtowanego przez Th-2 opuszczają naczynia krwionośne dążąc do ogniska zapalnego lub miejsca pobytu pasożytów, gdzie spełniają swoje funkcje wynikające z możliwości wydzielania i wydalania wielu czynnych substancji przy udziale szerokiej gamy receptorów. Za pośrednictwem receptorów następuje aktywacja, a następnie degranulacja eozynofilów. Wczesne stadia różnicowania eozynofilów są kontrolowane przez GM-CSF oraz Il-3, natomiast końcowe stadium



jest kontrolowane przez Il-5, wytwarzaną głównie przez limfocyty T (CD4, CD8), komórki tuczne oraz komórki NK. Te same cytokiny, które promują eozynopoezę, również regulują długość życia eozynofilów. Funkcja ta jest niezwykle istotna ze względu na zawartość w eozynofilach substancji, które mogą uszkadzać nie tylko patogeny, ale również tkanki żywiciela. Eozynofile są jedynymi leukocytami mającymi trzy łańcuchy  $\alpha$ , receptory dla Il-3, GM-CSF i Il-5. Il-5 wpływa na wstrzymanie apoptozy eozynofilów (Stern i wsp. 1992) podobnie jak we wczesnej fazie Il-3 i GM-CSF.

Pochodzące ze szpiku eozynofile trafiają do krwiobiegu. W odpowiedzi na stymulację eozynofile są rekrutowane z krwiobiegu do ognisk zapalnych, gdzie wywierają wpływ na miejscową odpowiedź immunologiczną. Przechodzenie do tkanek, w których odbywa się alergiczny proces zapalny, polega w pierwszej fazie na zmianie właściwości wewnętrznych powierzchni naczyń krwionośnych. Cytokiny uwalniane w miejscu procesu zapalnego, a są to głównie Il-1, TNF i Il-4, powodują pojawienie się na śródbłonku naczyń cząstek adhezyjnych: VCAM-1 i ICAM-1, E-selektyny, mysiej P-selektyny. TNF poza indukowaniem na śródbłonku ekspresji molekuł adhezyjnych ma wpływ na „rolling” eozynofilów i silną adhezję do śródbłonka, a także na rekrutację eozynofilów w miejscu zapalenia. Głównymi czynnikami rekrutacji i chemotaksji eozynofilów są IL-5 i eotaksyny 1, 2, 3, RANTES, chemotaktyczne białka monocytów 2, 3 i 4 (MCP-2, MCP-3, MCP-4), MiP1a, których ligandem jest receptor CCR3. Eotaksyny warunkują migrację eozynofilów przez śródbłonek naczyń i gromadzenie się ich w tkankach. Także leukotrieny i prostaglandyny, w szczególności LTB<sub>4</sub> i PGD<sub>2</sub>, powodują chemotaksję eozynofilów za pomocą specyficznych receptorów. Dla tych chemokin eozynofile mają na powierzchni receptor CCR3. Trzeba zaznaczyć, iż oddzielne receptory adhezyjne są zaangażowane w „rollingu”, adhezji i transmigracji przez naczynia krwionośne. L-selektyny, integryny  $\alpha$ 4,  $\beta$ 2 są receptorami powierzchniowymi eozynofilów, które wchodzi w interakcje z cząstkami adhezyjnymi. Szczególne znaczenie w roli eozynofilów ze względu na wielofunkcyjność ma receptor CCR3, stąd uważa się, iż jest związany z odpowiedzią immunologiczną Th-2 występującą na śluzówkach.

Doświadczenie na zarażonych myszach knock out (KO), CCR3<sup>-/-</sup> ilustruje jego rolę w zarażeniu *Trichinella spiralis*. Nieobecność receptora CCR3 nie wywołuje zmniejszenia liczby eozynofilów we krwi obwodowej i w węzłach chłonnych, natomiast powoduje brak eozynofilów w podśluzówce jelita cienkiego, w mniejszym stopniu w jelicie grubym. Proces eliminacji pasożytów dojrzałych był taki sam jak u myszy CCR3<sup>+/+</sup>, lecz w mięśniach była dwukrotnie większa liczba larw i nie stwierdzano wokół nich rekrutacji eozynofilów. Wyniki tych badań dowodzą, że eozynofile są cytotoksyczne w stosunku do larw *T. spiralis*, wpływając na zmniejszenie ich liczby w mięśniach (Gurish i wsp. 2002).



Eozynofile mają preformowane cytoplazmatyczne granule zawierające cztery główne białka kationowe: EPO – eozynofilową peroksydazę, MBP – główne białko zasadowe, ECP – eozynofilowe białko kationowe i EDN – eozynofilową neurotoksynę. Wszystkie te cztery białka są cytotoksyczne, ECP i EDN są rybonukleazami. Poza białkami kationowymi eozynofile uwalniają wytworzone przez siebie cytokiny: Il-2, Il-3, Il-4, Il-5, Il-6, Il-8, Il-12, TGF- $\alpha\beta$ , GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  chemokiny, eotaksyny, RANTES, MIP-1a. Wytwarzają duże ilości mediatorów lipidowych leukotrienów LT C4 i PAF. Eozynofile mogą być indukowane w kierunku ekspresji MHC II klasy i ko-stymulacji ( $\beta$ 7). Mogą także prezentować antygen limfocytom T.

Rola eozynofilów w przewodzie pokarmowym nie została dotąd wyjaśniona ani w stanach równowagi fizjologicznej ani w stanach chorobowych (Rothenberg i wsp. 2001). Całkowita liczba eozynofilów w przewodzie pokarmowym jest wyższa niż w innych tkankach, znajdują się one w blaszce właściwej żołądka i jelit. Zasiadlenie następujące już w okresie embrionalnym jest związane z obecnością w tych tkankach eotaksyny, obecnej konstytutywnie w przewodzie pokarmowym. Natomiast w trakcie stymulacji limfocytów Th-2, co wiąże się ze stanami zapalnymi lub stymulacją alergenową wówczas, gdy następuje podwyższony poziom Il-5, wzrost liczby eozynofilów zaznacza się nie tylko na terenie blaszki właściwej, lecz również w kępkach Peyera. Głównym czynnikiem przyczyniającym się do akumulacji jest IL-5. Eozynofile obecne w przewodzie pokarmowym wykazują ekspresję integryny  $\alpha$ 4 $\beta$ 7, która jest odpowiedzialna za ich lokalizację. Można uważać, iż eozynofile są integralną częścią układu immunologicznego w przewodzie pokarmowym, ważnym we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej i stanach zapalnych.

Eozynofile mają znaczny potencjał cytotoksyczny w ADCC przeciw pasożytom w obecności przeciwciał specyficznych, które łączą się z receptorami Fc obecnymi na ich powierzchni. Eozynofile mają receptory Fc dla IgE, ale także dla IgA, co jest istotne w lokalnej odpowiedzi immunologicznej. Eozynofile człowieka mają oddzielne receptory dla cząstki sekrecyjnej SC IgA. Kompleks immunologiczny z sekrecyjną IgA jest oceniany jako najlepszy stymulator powodujący uwalnianie granul obecnych w eozynofilach, a także Il-10 uważanej za istotny czynnik regulacyjny Th-2. Receptory dla estrogenów i steroidów znajdują się wewnątrz eozynofilów. Na powierzchni również są molekuly adhezyjne m.in. dla fibronektyny, lamininy, fibrynogenu, LPS, MHC II klasy.

Eozynofile są źródłem wielu cytokin i chemokin, co ma zasadniczy wpływ na ich funkcję. Po aktywacji eozynofilów obserwuje się wybiórczość uwalnianych substancji. Zaangażowanie receptora IgE powoduje uwalnianie EPO, receptora IgG uwalnianie ECP (Capron i Goldman 2001). Podobnie przy uwalnianiu cytokin: aktywacja immunokompleksem IgA lub IgE indukuje uwalnianie Il-5 lub Il-10, w czym szczególną rolę odgrywa sIgA. Natomiast aktywacja molekułami stymulującymi CD28 prowadzi do uwalniania Il-2 i IFN $\gamma$ .



Eozynofile biorą udział także w procesie odrzucania przeszczepów allogenicznych. Zależna od Il-5 infiltracja eozynofilami prowadzi do ostrego odrzucania niezgodnych antygenowo MHC II klasy alloprzeszczepów skóry. Proces odrzucania alloprzeszczepów można znacznie opóźnić przez neutralizację Il-5 lub wykonanie przeszczepu na biorcach pozbawionych genetycznie Il-5 (Le Moine i wsp. 1999).

Właściwości eozynofilów są częściowo odmienne u różnych gatunków. Eozynofile myszy mają mniej granul niż eozynofile szczura lub człowieka. Nie mają na powierzchni receptorów dla IgE (FcεR) a także dla IgA (FcαR/CD89), co je znacznie różni od eozynofilów człowieka i ogranicza zastosowanie w badaniach doświadczalnych.

Aktywowane eozynofile mają mniejszą gęstość komórkową, zmiany morfologiczne i wzmożoną ekspresję receptorów powierzchniowych. W szczególności aktywacja wpływa na zwiększenie liczby receptorów dla przeciwciał i składników dopełniacza.

Należy podkreślić, iż ważną cechą wrodzonej odpowiedzi immunologicznej jest obecność niezależnej od Il-5 konstytutywnej populacji eozynofilów, zarówno w tkankach jak i we krwi. Ta niezależna od grasicy eozynofilia, powstająca w czasie niektórych infekcji pasożytniczych, zależy również od Il-5, lecz produkowanej przez komórki CD4 CD8, jak również przez komórki NK.

Liczba krążących granulocytów (w tym neutrofilów) jest regulowana *in vivo* nie tylko przez nasilenie ich produkcji w szpiku, lecz także przez apoptozę. Wewnątrzkomórkowy mechanizm apoptozy jest odrębny dla neutrofilów i eozynofilów. To m.in. tłumaczy zróżnicowany wpływ glikokortykoidów na regulację apoptozy tych dwu typów komórek. Eozynofile żyją krótko, np. eozynofile człowieka w warunkach fizjologicznych giną po ok. 4 dobach. Eliminacja eozynofilów, jak i innych granulocytów, odbywa się przez apoptozę. Ten mechanizm nie pozwala na wydostawanie się zawartości komórek do przestrzeni międzykomórkowych, tym samym nie dopuszcza do uszkodzenia tkanek żywiciela i rozwoju procesów zapalnych. Obecnie uważa się, iż te same cytokiny, które promują eozynofilię, powodują także przedłużenie okresu przeżywania eozynofilów, wstrzymując ich apoptozę. Zjawisko to jest niezwykle ważne i stanowi klucz do zrozumienia mechanizmu regulującego eozynofilię. Eozynofile, podobnie jak inne granulocyty, które uległy apoptozie, są usuwane przez makrofagi nie powodując odczynów zapalnych. Fosforylacja tyrozyny jest mechanizmem regulującym wstrzymanie bądź przyspieszenie apoptozy granulocytów (Yousefi i wsp. 1994). Eozynofile pochodzące z krwi szczurów zdrowych ulegają w 50% apoptozie po 3 godz. inkubacji *in vitro* (w porównaniu z eozynofilami człowieka, które 50% apoptozy wykazują po 48-96 godz. inkubacji). Z badań wykonanych na szczurach zarażonych *T. spiralis* (Gon i wsp. 1997) wiadomo, iż już 12 godz. po zarażeniu liczba eozynofilów we krwi, które ulegają apoptozie zmniejsza się o ponad połowę. Na trzeci dzień po zarażeniu apoptoza niemal całkowicie zostaje wstrzymana (eozynofile wykazują 3% apoptozy) i nie osią-



ga wartości normalnych nawet 40. i 70. dnia po zarażeniu (dpz). Natomiast we krwi eozynofilia była obserwowana od 7. do 18. dpz. Na podstawie tych badań można wnioskować, że wstrzymanie apoptozy i eozynofilia są sterowane przez dwa oddzielne mechanizmy. Potwierdzają to badania przy użyciu przeciwciał anty Il-5; wpływ na zahamowanie apoptozy był wyraźny 18. dpz, we wcześniejszych okresach po zarażeniu (3 i 7 dpz) wymienione przeciwciała nie miały wpływu.

Ponieważ eozynofilia jest przypisywana, poza infekcjami pasożytniczymi, stanom alergicznym, stąd na uwagę zasługują badania przeprowadzone na tkance polipów nosa pochodzących od pacjentów cierpiących na alergiczne zapalenie nosa lub astmę (Simon i wsp. 1997). Eozynofile stanowią 50-80% komórek nacieku w polipach. Badania polegały na przetrzymywaniu w kulturach *in vitro* skrawków tkanki polipów usuniętych operacyjnie. Kontrolę stanowiły fragmenty małżowiny nosowej zdrowych osób. Eozynofile znajdujące się w tkance polipów pozostawały na stałym poziomie przez 7 dni hodowli *in vitro*, natomiast inne komórki uległy apoptozie. W tkance kontrolnej 50% wszystkich komórek obumierało średnio po 24 godz. W tkance polipów stwierdzono obecność Il-5, nie było Il-3, Il-4, a także GM-CSM. Stąd wniosek, iż akumulacja eozynofilów w tkance polipów następuje jako konsekwencja wstrzymania apoptozy.

Możliwości funkcjonalne eozynofilów są bardzo duże, stąd przez długi okres przypisywano tym komórkom, poza znaczeniem patognomicznym, bezwzględną rolę pasożytojącą. Zawartość czynników cytotoksycznych i prozapalnych w szczególności predystynuje eozynofile do niszczenia dużych organizmów, które nie mogą być fagocytowane, głównie helmintów. W czasie infekcji pasożytniczych następuje ekspansja eozynofilów. Eozynofile *in vitro* wykazują silną antypasożytniczą cytotoksyczność, co nie zawsze ma miejsce *in vivo*. Z badań *in vitro* wiadomo, iż eozynofile mogą być bójcze dla pasożytów na skutek degranulacji na ich powierzchni w obecności dopełniacza lub przeciwciał (ADCC). *In vivo* obserwuje się obecność i degranulację eozynofilów w tkankach wokół pasożytów zarówno żywych jak i martwych. Odpowiedź zapalna może być inicjowana przez niespecyficzną degranulację tkankowych komórek tucznych i aktywację alternatywnej drogi dopełniacza (Rainbird i wsp. 1998). Aktywacja kaskady dopełniacza prowadzi do powstania szeregu peptydów, co służy dalszej aktywacji degranulacji. Pasożyty mogą aktywować dopełniacz i absorbować jego składniki na swojej powierzchni. Nasilenie tego zjawiska jest mocniej wyrażone u niewłaściwych żywicieli. I jest to bardzo efektywny mechanizm, m.in. w zabijaniu larw, przy braku specyficznych przeciwciał.

Wymienione obserwacje nie stanowią jednoznacznego dowodu wskazującego na antypasożytniczą funkcję eozynofilów. Jednak szereg badań wskazuje, że występująca eozynofilia jest wskaźnikiem odporności żywicieli. Badania prowadzone wśród mieszkańców Afryki ujawniają związek eozynofilii z odpornością przeciw *Schistosoma mansoni* (Sturrock i wsp. 1983). Podobnie u przeżuwaczy domowych



eozynofilia związana jest z odpornością przeciw pasożytom żołądkowo-jelitowym (Buddle i wsp. 1992). Porównywanie wsobnych szczepów myszy pod względem wrodzonej odporności na zarażenie *N. brasiliensis* wykazało pozytywną korelację między odpornością a obecnością Il-5 i eozynofilów w tkankach (Zhou 1996). Podobne wyniki uzyskano zarażając myszy *Taenia taeniaeformis*; u myszy odpornych notowano intensywniejszy naciek eozynofilów wokół larw w wątrobie niż u myszy wrażliwych (Letonja i Hammerberg 1987).

Doświadczalne poszukiwanie dowodów wskazujących na obronną rolę eozynofilów wobec helmintów polegało m.in. na zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych przeciw Il-5, doprowadzając w ten sposób do znacznej redukcji eozynofilów po zarażeniu. Badania prowadzone na myszach nie wykazały znaczącego wpływu na przebieg infekcji *Nippostrongylus brasiliensis*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *Trichinella spiralis*, *Toxocara canis*, *Trichuris muris*, *Strongyloides stercoralis* czy *Heligmosomoides polygyrus*. Natomiast w przypadku zarażenia *Strongyloides venezuelensis* lub *Angiostrongylus cantonensis*, liczba i przeżywanie pasożytów były większe. Badania te pozwoliły wnioskować, iż eozynofile mogą stanowić skuteczną obronę w stosunku do pasożytów znajdujących się w niewłaściwym żywicielu (Meeusen i Balic 2000).

Następny krok w badaniach, które w znacznym stopniu przyczyniły się do poznania roli eozynofilów wobec pasożytów, polegał na użyciu do doświadczeń myszy genetycznie zmodyfikowanych, z konstytutywną nadekspresją genu kodującego Il-5 (Behm i Ovington 2000). Myszy te cechuje wysoka eozynefilia we krwi (80-90% ogólnej liczby krwinek białych) i w tkankach. Inny rodzaj myszy to zwierzęta genetycznie pozbawione jednego czynnika (np. receptora) istotnego dla funkcjonowania eozynofilów w organizmie, tzw. myszy „knockout” (KO). Oczywiście badania na wymienionych, genetycznie zmienionych myszach są zawsze porównywane z obserwacjami na analogicznym szczepie myszy niemodyfikowanych tzw. „wild type” (WT). Wydaje się, że tego typu badania mają nie tylko dużą wartość poznawczą, lecz również praktyczną. Mogą sugerować, przeciw jakim elementom związanym z eozynefilia należy zastosować terapię, aby przeciwdziałać powstawaniu patologii.

Posłużenie się szczepem ze zwiększoną ekspresją genu kodującego Il-5 do zarażenia *T. canis*, *T. spiralis*, *S. mansoni*, *M. corti*, pokazało brak wpływu na przebieg wymienionych infekcji. Natomiast liczba *N. brasiliensis* i *A. cantonensis* uległa znacznej redukcji, ponadto osobniki żeńskie *N. brasiliensis*, które dotarły do jelita miały ograniczone jajczkowanie. W przypadku *A. cantonensis* było mniej pasożytów wewnętrzzaszkowych i miały one mniejsze wymiary (Behm i Ovington 2001). Oba pasożyty, które ulegają wyraźnemu uszkodzeniu w czasie zarażenia w myszach z nadprodukcją eozynofilów, należą do szybko przechodzących przez tkanki, w związku z tym uważa się, że nie wykształciły w trakcie ewolucji systemów obronnych przeciw eozynofilom masowo obecnym w tkankach już w momencie zarażenia.



Martin i wsp. (2000) badali rozwój filarii *Litosomoides sigmodontis* w myszach transgenicznych ze wzmożoną ekspresją Il-5. Po 2 miesiącach od zarażenia u myszy transgenicznych obserwowano mniej pasożytów dojrzałych i obecność ziarniaków. Stwierdzono również, iż pasożyty w różnych stadiach rozwoju są zabijane przez eozynofile.

Artis i wsp. (2000) badali znaczenie integryny  $\beta 7$  w procesie rekrutacji leukocytów do jelita w czasie infekcji *Trichinella spiralis* i *Trichuris muris*. U myszy KO  $\beta 7$  zarażonych *T. spiralis* następowało opóźnienie „self cure”, czemu towarzyszyło zmniejszenie liczby eozynofilów i mastocytów w jelicie cienkim w porównaniu z myszami WT. Natomiast zarażenie myszy KO nicieniami *T. muris* nie wywoływało zmian w odporności przeciw temu pasożyтови, ani też różnic w rekrutacji eozynofilów i komórek tucznych w jelicie grubym.

Porównanie wyników doustnego zarażenia *Toxoplasma gondii* myszy C57BL/6 WT i myszy tego samego szczepu KO Il5 -/- (Nickdel i wsp. 2001) wykazało mniejszą śmiertelność myszy KO niż WT, co wynikało z mniejszych zmian patologicznych w jelicie cienkim i wysokiego poziomu Il-12 i IFN $\gamma$  w 8. dniu po zarażeniu. Natomiast po zarażeniu dootrzewnowym nie notowano różnic w przebiegu infekcji między oboma typami myszy. Podobnie badania na myszach z genetycznie uwarunkowanym brakiem Il-5 pozwoliły wykazać zmniejszenie patologii na terenie płuc po zarażeniu *T. canis* (Takamoto i wsp. 1997). Zarażenie *Brugia malayi* powoduje ze strony płuc odpowiedź opisywaną jako tropikalna eozynofilia płuc, cechującą się nadwrażliwością i symptomami astmy. Tym objawom towarzyszy silna infiltracja płuc eozynofilami. W doświadczeniu na myszach WT i KO Il-5 -/-, które najpierw uczulano antygenem a następnie zarażano mikrofilariami, wykazano kluczową rolę eozynofilów. U myszy IL-5 -/- nie stwierdzono ani objawów nadwrażliwości ani też obecności eozynofilii obwodowej, a przede wszystkim eozynofilii w drogach oddechowych, w przeciwieństwie do myszy WT (Hall i wsp. 1998).

Na podstawie przytoczonych powyżej wyników badań jak i obserwacji można sądzić, iż eozynofile w wielu przypadkach nie biorą bezpośredniego udziału w uszkodzaniu helmintów, natomiast inicjują procesy patologiczne. Z drugiej strony znane są jednostki chorobowe, które przebiegają z dominującym udziałem eozynofilów bez udziału pasożytów (eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna).

Badania porównawcze składu płynu opłucnowego powstającego na skutek różnych przyczyn jak: zarażenie *Paragonimus westermanii*, nowotwór płuc, ropniak płuc, gruźlicze zapalenie opłucnej, wykazały najwyższy poziom Il-5 i największy % eozynofilów u chorych zarażonych *P. westermanii*, korelujący znamienne z poziomem eozynofilów we krwi. Natomiast przy gruźliczym zapaleniu opłucnej notowano najwyższy poziom IFN $\gamma$ , a u osób cierpiących na ropniaki płuc charakterystyczny był najwyższy poziom GM-CSF. Badania Taniguchi i wsp. (2001), poza aspektem poznawczym, wykazującym różnice w stymulacji Il-5 i eozynofilów oraz



IFN $\gamma$  przez różne czynniki etiologiczne, ma znaczenie diagnostyczne, pozwalające na różnicowanie przyczyn powstawania wysięku opłucnowego.

Głęboko jest zakorzeniony pogląd, że zwiększona liczba eozynofilów we krwi wskazuje na obecność pasożytów. Bardziej dociekliwe badania, oparte na zbadaniu dużej liczby osób narażonych na infekcje pasożytnicze, podważają hipotezę o bezwzględnej patognomiczności eozynofilii. Na przytoczenie zasługują badania Schulte i wsp. (2002) wykonane na 14 298 pacjentach powracających z podróży, głównie z krajów rozwijających się. Eozynofilia była definiowana jako obecność ponad 500 eozynofilów w 1 mikrolitrze krwi, lub gdy eozynofile stanowią ponad 7% ogólnej liczby białych krwinek. W cytowanych badaniach posługiwano się tym drugim kryterium. Do wykrycia fasciolozy, filariozy, hydatidozy, amebozy, schistosomatozy, toksokarozy i trychinellozy posługiwano się testami serologicznymi. Infekcje *Giardia lamblia* i *Entamoeba histolytica* rozpoznawano wykrywając koproantygeny metodą ELISA. Ogółem u 4,8% pacjentów stwierdzono eozynofilię; w tym 33% pacjentów było bezobjawowych, a u 36% sprecyzowano rozpoznanie, w tym u połowy (18,8%), czyli 130 osób rozpoznano infekcje pasożytnicze. Ogółem infekcje pasożytnicze stwierdzono u 313 pacjentów (a jedynie u 130 obserwowano eozynofilię). Wskazuje to, że infekcje pasożytnicze często przebiegają bez eozynofilii. Jednym z powodów może być fakt, że niektóre pasożyty indukują wysoką eozynofilię tylko w czasie przechodzenia przez tkanki. Stąd np. Whitty i wsp. (2000) obserwowali eozynofilię tylko u 44% pacjentów ze schistosomatozą. Stopień eozynofilii u pacjentów z infekcjami pasożytniczymi może być różny w zależności od rozmieszczenia, migracji, dojrzewania i liczby pasożytów. Wyniki badań wskazują, że u pacjentów z wysoką eozynofilią, powracających z tropików, jest wysokie prawdopodobieństwo infekcji pasożytniczych. Wartość diagnostyczna poziomu eozynofilii jest jednak ograniczona, ponieważ tylko u 36% pacjentów z objawami eozynofilii można postawić rozpoznanie, a niecałe 50% pacjentów z infekcją pasożytniczą wykazuje eozynofilię w czasie badania. W przypadku, gdy liczba eozynofilów wynosi ponad 16% WBCs, prawdopodobieństwo infekcji pasożytniczych jako przyczyny eozynofilii wynosi 46,6%. Niemniej jednak, eozynofilia jest tylko jednym ze wskaźników prawdopodobnej infekcji pasożytniczej, obok objawów klinicznych, danych odnośnie ryzyka zarażenia, innych badań laboratoryjnych.

#### LITERATURA

- Artis D., Humphreys N.E., Potten C.S., Wagner N., Muller W., Mcdermott J.R., Grencis R.K., Else K.J. 2000. Beta 7 integrin-deficient mice: delayed leucocyte recruitment and attenuated protective immunity in the small intestine during enteric helminth infection. *European Journal of Immunology* 30: 1656-1664.
- Behm C.A., Ovington K.S. 2000. The role of eosinophils in parasitic helminth infections: insights from genetically modified mice. *Parasitology Today* 16: 202-209.
- Buddle B.M., Jowett R.S., Green P.G., Douch P.G.C., Risdon P.L. 1992. Association of blood eosino-



- philia with expression of resistance in romney lambs to nematodes. *International Journal for Parasitology* 22: 955-960.
- Capron M., Goldman G. 2001. The eosinophil: a cell with multiple facets. *Therapie* 56: 371-375.
- Gon S., Saito S., Takeda Y., Miyata H., Takatsu K., Sendo F. 1997. Apoptosis and in vivo distribution and clearance of eosinophils in normal and *Trichinella spiralis*-infected rats. *Journal of Leukocyte Biology* 62: 309-317.
- Gurish M.F., Humbles A., Tao H., Finkelstein S., Boyce J.A., Gerard C., Friend D.S., Austen K.F. 2002. CCR3 is required for tissue eosinophilia and larval cytotoxicity after infection with *Trichinella spiralis*. *Journal of Immunology* 168: 5730-5736.
- Hall L.R., Mehlotra R.K., Higgins A.W., Haxhiu M.A., Pearlman E. 1998. An essential role for interleukin-5 and eosinophils in helminth-induced airway hyperresponsiveness. *Infection and Immunity* 66: 4425-4430.
- Herbert D.R., Lee J.J., Lee N.P., Nolan T.J., Schad G.A., Abraham D. 2000. Role of IL-5 in innate and adaptive immunity to larval *Strongyloides stercoralis* in mice. *Journal of Immunology* 165: 44-51.
- Le Moine A., Surquin M., Demoor F.X., Noel J.C., Nahori A.N., Pretolani M., Flamand V., Braun M.Y., Goldman M., Abramowicz D. 1999. IL-5 mediates eosinophilic rejection of major histocompatibility complex class II disparate skin allografts in mice. *Journal of Immunology* 163: 3778-3784.
- Letonja T., Hammerberg C. 1987. *Taenia taeniaformis*: early inflammatory response around developing metacestodes in the liver of resistant and susceptible mice. II. Histochemistry and cytochemistry. *Journal of Parasitology* 73: 971-979.
- Martin C., Goff L., Ungeheuer M.N., Vuong P.N., Bain O. 2000. Drastic reduction of a filarial infection in eosinophilic interleukin-5 transgenic mice. *Infection and Immunity* 68: 3651-3656.
- Meeusen E.N.T., Balic A. 2000. Do eosinophils have a role in the killing of helminth parasites? *Parasitology Today* 16: 95-101.
- Nickdel M.B., Roberts F., Brombacher F. 2001. Protective role for interleukin-5 during acute *Toxoplasma gondii* infection. *Infection and Immunity* 69: 1044-1052.
- Rainbird M.A., Macmillan D., Meeusen E.N.T. 1998. Eosinophil-mediated killing of *Haemonchus contortus* larvae: effect of eosinophil activation and role of antibody, complement and interleukin-5. *Parasite Immunology* 20: 93-103.
- Rothenberg M.E., Mishra A., Brandt E.B. 2001. Gastrointestinal eosinophils. *Immunological Reviews* 179: 39-55.
- Schulte C., Krebs B., Jelinek T., Nothdurft H.D., von Sonnenburg F., Loscher T. 2002. Diagnostic significance of blood eosinophilia in returning travelers. *Clinical Infectious Diseases* 34: 407-411.
- Simon H.U., Yousefi S., Schanz C., Schapowal A., Bachert C., Blaser K. 1997. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *Journal of Immunology* 158: 3902-3908.
- Stern M., Meagher I., Savill J., Haslett C. 1992. Apoptosis in human eosinophils; programmed cell death in the eosinophil leads to phagocytosis by macrophages and is modulated by IL-5. *Journal of Immunology* 148: 3543-3555.
- Sturrock R.F., Kimani R., Cottrell B.J., Butterworth A.E., Seitz H.M., Siongok T.K., Houba V. 1983. Observations on possible immunity to reinfection among Kenyan schoolchildren after treatment for *Schistosoma mansoni*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 77: 363-371.
- Takamoto M., Ovington K.S., Behm C.A., Sugane K., Young I.G., Matthaei K.I. 1997. Eosinophilia, parasite burden and lung damage in *Toxocara canis* infection in C57Bl/6 mice genetically deficient in IL-5. *Immunology* 90: 511-517.
- Taniguchi H., Musakae H., Matsumoto N.S., Tokoima M., Katoh S., Matsukura S., Ogawa K., Kohno S., Nawa Y. 2001. Elevated IL-5 levels in pleural fluid of patients with *Paragonimiasis westermani*. *Clinical and Experimental Immunology* 123: 94-98.



- Vallance B.A., Matthaei K.I., Sanovic S., Young I.G., Collins S.M. 2000. Interleukin-5 deficient mice exhibit impaired host defence against challenge *Trichinella spiralis* infections. *Parasite Immunology* 22: 487-492.
- Whitty C.J., Mabey D.C., Armstrong M., Wright S.G., Chiodini P.L. 2000. Presentation and outcome of 1107 cases of schistosomiasis from Africa diagnosed in a non-endemic country. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 94: 531-534.
- Yousefi S., Greek D.R., Blaser K., Simon H.U. 1994. Protein-tyrosine phosphorylation regulates apoptosis in human eosinophils and neutrophils. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 91: 10868-10872
- Zhou Y. 1996. Differential expression of interleukin-5 mRNA  $\pm$  cells and eosinophils in *Nippostrongylus brasiliensis* infection in resistant and susceptible strains of mice. *European Journal of Immunology* 26: 2133-2139.

Zaakceptowano do druku 11 lipca 2003