

EFECTUL CORTICOTERAPIEI ASUPRA EOZINOFILIEI LA PACIENȚII CU FORME GRAVE DE TRICHINELOZĂ. UN POSIBIL MECANISM AL EȘECULUI TERAPEUTIC

Dr. Dan Marinescu

UPU – SMURD, Spitalul Clinic de Urgență, București

Lista abrevierilor: ECP – proteină cationică eozinofilică; MBP – proteină majoră bazică; IL – interleukină; GM-CSF – factor de creștere al coloniilor de granulocite și macrofage; Th – limfocit T helper; IFN-g – interferon gamma.

REZUMAT

Eozinofilia este o manifestare hematologică obișnuită în trichineloză și este reglată de acțiunea citokinelor subsetului Th 2. Un rol benefic (antiparazitar) nu a putut fi demonstrat pentru eozinofile în trichineloză umană. Eozinofilele sunt celule care pot leza celule și țesuturi prin intermediul unor produși granulari extrem de eficienți, cum ar fi proteina cationică eozinofilică și proteina majoră bazică.

Administrarea de corticosteroizi scade numărul eozinofilelor circulante și tisulare și concentrația serică a produșilor lor de secreție.

Am studiat efectul corticoterapiei la cincisprezece pacienți cu forme medii și grave de trichineloză. Rezultatele arată că nu se obține o scădere a eozinofiliei la acești pacienți. Explicația ar putea fi dată de concentrațiile serice mari de IL-5 care împiedică efectul antiinflamator al corticosteroizilor.

Cuvinte cheie: eozinofilie, trichineloză, corticosteroizi, interleukina 5

ABSTRACT

Eosinophilia is a common finding in trichinosis depending of Th 2 subset cytokines actions. Beneficial role of the eosinophils could not be demonstrated in human trichinosis. Eosinophils can damage cells and tissues with powerfull tools like granule proteins (i.e. ECP, MBP).

Administration of glucocorticoids reduces the number of eosinophils and their secretory products in the blood.

We studied the effect of glucocorticoids on fifteen patients with medium and severe forms of trichinosis. Our results did not show any reduction of peripheral eosinophilia at this patients. A possible explanation can be the high levels of serum IL-5 that overcome the effect of the glucocorticoids.

Key words: eosinophilia, trichinosis, glucocorticoids, IL-5

INTRODUCERE

Demonstrarea mecanismului eozinofiliei pe model animal de trichineloză a arătat dependența sa de limfocite și de un factor solubil secretat de acestea (1,2). Limfocitele de tip helper (Th) „naive“ (Th 0) sub acțiunea unor stimuli diferiți se transformă în două populații diferite în funcție de citokinele pe care le secretă. În prezența antigenelor helmintilor sau a alergenilor și sub influența unor mici cantități de IFN- γ și de IL-4 celulele Th 0 se transformă în celule de tip Th 2 care secretă cantități mari de IL-4, IL-5 și IL-13acompaniate de eozinofilie, mastocitoză și sinteză crescută de IgE (3,4). Eozinofilia din trichineloză a fost

considerată ca având rol protectiv prin demonstrarea *in vitro* a uciderii larvelor de *T. spiralis* de către eozinofile prin intermediul proteinei majore bazice (MBP) din componența granulelor specifice ale eozinofilelor (5). Rolul eozinofilelor în bolile parazitare este un subiect intens disputat și incomplet elucidat. Diversele studii asupra rolului său în trichineloză au dus la rezultate contradictorii, un rol benefic neputând fi demonstrat decât în faza intestinală pe model murin (6). Pentru toate proteinele granulare eozinofilice au fost demonstrate roluri citotoxice și ARN-azic (ECP și EDN) responsabile pentru neurotoxicitate (7). Rolul propatogen al eozinofilelor a fost demonstrat

pentru o serie de entități patologice de la sindromul hipereozinofilic la astmul bronșic (8). Constatarea că tratamentul cu corticosteroizi scade eozinofilia și îmbunătățește simptomatologia din boli inflamatorii alergice a dus la folosirea corticoterapiei și în trichineloză, aproape de rutină, în forme medii și severe. Folosirea corticoterapiei în trichineloză nu este întotdeauna urmată de scăderea eozinofiliei și ameliorarea simptomatologiei (9).

Mecanismul prin care corticosteroizii scad eozinofilia pare să fie creșterea apoptozei prin scăderea secreției de IL-5 la nivelul măduvei hematogene (10).

Studierea a 15 pacienți cu forme medii și severe de trichineloză care au primit corticoizi arată că la aceștia eozinofilia nu a scăzut, fapt care poate fi cauzat de nivelurile serice mari de IL-5 prezente la acești bolnavi.

MATERIALE ȘI METODE

Cincisprezece pacienți cu forme medii și severe de trichineloză (dintr-un lot total de treizeci și unu) au fost studiați în comparație cu un lot martor de donatori de sânge sănătoși cu eozinofilie normală. Pacienții provin de la Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” și a Institutului „Prof. Dr. Matei Balș” din București. Diagnosticul a fost pus cu ajutorul datelor epidemiologice, clinice și a eozinofiliei crescute și confirmat prin ELISA.

Severitatea bolii a fost apreciată la acești bolnavi luând în considerare câteva elemente: durata spitalizării, severitatea simptomelor și prezența complicațiilor. Pacienții cu forme medii de trichineloză au avut o spitalizare între patru și zece zile, dureri importante și edeme, dar fără complicații neurologice, cardiace sau vasculare.

Pacienții cu forme severe de boală au stat în spital mai mult de zece zile, au avut simptomatologie severă cu împiedicarea marcată a mișcărilor din cauza mialgiilor sau apariția vreunei complicații.

Lotul martor este compus din donatori de sânge sănătoși care s-au adresat centrului de transfuzii al Spitalului Clinic de Urgență București. Donatorii nu aveau istoric de boli alergice, parazitare, nu luau medicație betablocantă și nici antihistaminice, aveau eozinofilie mai mică de 400 celule/ml.

REZULTATE

Pacienții fac parte dintr-un lot mai mare de treizeci și unu de pacienți cu trichineloză care a

fost studiat din punctul de vedere al concentrației serice a proteinelor granulare eozinofile și a unei serii de citokine, rezultatele fiind în curs de publicare.

Cincisprezece pacienți cu forme medii (nouă) și severe (șase) de trichineloză, care au primit terapie corticosteroidă au fost urmăriți din punct de vedere al cineticii eozinofiliei.

Pacienții se aflau în faza musculară și pe lângă corticoterapie au primit și medicație antiparazitară (albendazol, mintezol), analgezică și antihistaminică. Mai multe preparate corticosteroide au fost folosite pentru tratamentul acestor pacienți: prednison, dexametazonă și hemisuccinat de hidrocortizon.

Datele obținute arată că la pacienții care au primit corticosteroizi valorile mediane ale eozinofililor, IFN- γ și ale IL-5 sunt sensibil mai mari (vezi tabelul).

Parametru dozat Valori mediane	Eozinofile celule / μ l	IFN- γ ng/l	IL-5 ng/l
Pacienți care au primit corticosteroizi N = 15	2064	1,67	23,1
Pacienți cu trichineloză N = 32	1785	0,4	11,2
Donatorii sănătoși N = 29	200	2,32	0,84

DISCUȚII

Deoarece la sublotul de 15 pacienți care au primit corticosteroizi valoarea mediană a eozinofiliei este mai mare decât cea de la totalul pacienților cu trichineloză, se pune întrebarea care este cauza care face ca administrarea medicației care are cel mai intens efect antiinflamator nu reduce eozinofilia la acești pacienți.

Mai multe sunt cauzele care pot explica acest răspuns aparent paradoxal al pacienților care au primit corticoterapie. În primul rând, nu toți pacienții cu trichineloză primesc corticoterapie. Tratamentul cu corticoizi este adresat din start pacienților care au simptomatologie mai zgomotoasă (mialgii intense cu impotență funcțională, edeme marcate) sau cu complicații (tromboze, tulburări de ritm, insuficiență cardiacă, pericardite, insuficiență renală etc.). Deoarece am demonstrat că severitatea trichinelozei este bine corelată cu nivelul eozinofiliei sangvine (11) (Marinescu, în curs de publicare), acești pacienți sunt cu eozinofilii dintre cele mai ridicate înainte de începerea tratamentului antiparazitar și corticosteroid.

Dozarea de citokine serice la acești pacienți a arătat că există niveluri mult crescute de IFN- γ și IL-5 la acești pacienți comparativ atât cu nivelurile lotului martor, cât și cu nivelurile întregului lot de

pacienți cu trichineloză (Marinescu, în curs de publicare).

În cadrul răspunsului antiparazitar de tip Th 2 sunt secretate o serie de citokine cum ar fi GM-CSF, IL-5, IL-13, care cresc supraviețuirea eozinofilelor în sânge și țesuturi (12). Astfel, eozinofilia este o consecință a microclimatului citokinic, iar cum eozinofilele secretă singure citokinele amintite care acționează autocrin, ele se autostimulează pentru a-și crește supraviețuirea.

Efectul antiinflamator al glucocorticosteroidelor se exercită prin următoarele acțiuni: reduce numărul de eozinofile circulante (13) și procentajul celor cu fenotip hipodens (activate); previne sau atenuează recrutarea eozinofilelor după stimulare antigenică; reduce producția de secreție ai eozinofilelor în sânge și alte fluide.

Cu toate acestea, efectele corticosteroidelor pot fi anihilate de prezența unor citokine în mari cantități, cum ar fi IL-5, IL-3 sau GM-CSF (8).

Aceste date sunt în concordanță cu cele găsite în sublotul pacienților cărora li s-au administrat corticosteroidi, unde nivelul de IL-5 este mai mare decât dublul medianeii lotului de pacienți cu trichineloză (cei 31).

Un alt mecanism prin care steroidii scad eozinofilia este producerea unei rate crescute a apoptozei printre granulocitele eozinofile (prin inhibarea producerii de IL-5 în celulele din măduva hematogenă) (10). Și în acest caz se știe că o supraviețuire crescută a granulocitelor eozinofile prin inhibarea apoptozei este promovată printre altele de citokine ca IFN- γ și IL-5.

Atât inhibarea apoptozei, cât și creșterea degranulării sunt exercitate de IL-5 la eozinofile prin intermediul kinazelor Lyn and Jak2 (efect anti-apoptotic) (14). Un alt mecanism prin care steroidii își exercită acțiunile este prin intermediul receptorilor pentru steroidi, inhibând sau stimulând expresia unor gene proinflamatorii, respectiv antiinflamatorii (15).

Un alt mecanism posibil al rezistenței la acțiunea steroidilor este prezența unei forme speciale a receptorului pentru glucocorticoizi, un receptor izoform, forma beta, care este inactivă față de forma alfa datorită structurii diferite care îl împiedică să lege glucocorticoizii pentru a-și exercita acțiunile antiinflamatorii (16).

Ori, cum valorile IL-5 sunt duble, iar ale IFN- γ sunt de patru ori mai mari la cei care au primit corticosteroidi (vezi tabel), microclimatul citokinic a fost unul intens favorabil inhibării apoptozei și creșterii supraviețuirii, ceea ce poate explica paradoxala lipsă de răspuns la tratamentul cu corticosteroidi.

Observații asemănătoare am făcut și noi pe un lot de 56 de pacienți cu forme grave de trichineloză la care corticosteroidii nu au scăzut eozinofilia, aceasta părând să scadă indiferent de tratament după a treia săptămână de boală când a fost atins maximumul curbei eozinofiliei în trichineloză (9).

În concluzie, administrarea de corticosteroidi în formele mai severe de trichineloză nu este urmată de scăderea eozinofiliei dacă pacienții au niveluri serice crescute de IL-5 care împiedică exprimarea efectului antiinflamator al glucocorticosteroidelor.

BIBLIOGRAFIE

- Basten A, Boyer MH, Beeson PB** – Mechanism of eosinophilia. I. Factors affecting the eosinophil response of rats to *Trichinella spiralis*. *J Exp Med*. 1970 Jun 1;131(6):1271-87
- Basten A, Beeson PB** – Mechanism of eosinophilia. II. Role of the lymphocyte. *J Exp Med*. 1970 Jun 1;131(6):1288-30
- Romagnani S** – Induction of Th1 and Th2 responses a key – role for the „natural” immune response? *Immunol. Today*, 1992, 13 (10) : 379 – 80
- Finkelman FD, Urban JF Jr** – The other side of the coin: the protective role of the TH2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001 May;107(5):772-80
- Wassom DL, Gleich GJ** – Damage to *Trichinella spiralis* newborn larvae by eosinophil major basic protein. *Am J Trop Med Hyg*. 1979 Sep;28(5):860-3
- Gurish MF, Humbles A, Tao H, Finkelstein S, Boyce JA et al** – CCR3 is required for tissue eosinophilia and larval cytotoxicity after infection with *Trichinella spiralis*. *J Immunol*. 2002 Jun 1;168(11):5730-6
- Wardlaw AJ, Moqbel R, Kay AB** – Eosinophils: biology and role in disease. *Adv Immunol*. 1995;60:151-26
- Giembycz MA, Lindsay MA** – Pharmacology of the eosinophil. *Pharmacol Rev*. 1999 Jun; 51(2):213-340
- Marinescu D și Gherman I** – Interpretarea eozinofiliei în formele severe de trichineloză. *Revista Română de Parazitologie* 1998, VIII, 2:48-50
- Belvisi MG** – Regulation of inflammatory cell function by corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(3):207-14
- Gherman I și Marinescu D** – Hipereozinofiliile din trichineloză. *Laborator clinic. Tehnică medicală*. 1997, II, 8 : 23-24.
- Walsh GM, Sexton DW, Blaylock MG** – Corticosteroids, eosinophils and bronchial epithelial cells: new insights into the resolution of inflammation in asthma. *Endocrinol*. 2003 Jul;178(1):37-43
- Butterfield JH, Leiferman KM, Abrams J et al** – Elevated serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and eosinophilia. *Blood* 79: 688-692. (1992)
- Pazdrak K, Olszewska-Pazdrak B, Stafford S, et al** – Lyn, jak2, and raf-1 kinases are critical for the antiapoptotic effect of interleukin 5, whereas only raf-1 kinase is essential for eosinophil activation and degranulation. *J Exp Med* 188: 421-429. (1998)
- Ten Hove W, Houben LA, Raaijmakers JA et al** – Rapid selective priming of Fc α R on eosinophils by corticosteroids. *J Immunol*. 2006 Nov 1;177(9):6108-14
- Oakley RH, Jewell CM, Yudt MR et al** – The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor beta isoform: specificity and mechanisms of action. *J Biol Chem* 1999; 274:27857-27866