

Nytt ljus över den gåtfulla eosinofila granulocyten

Både vän och fiende

Nytt ljus har kastats över den fortfarande till stora delar gåtfulla cellen, den eosinofila granulocyten. Man vet nu att dess verkningar kan vara både till nytta, som vid parasitinfektioner, och till skada, som vid allergi och astma.

Eosinofila granulocyter utgör vanligen bara några få procent av leukocyterna i blodbanan, men uppehåller sig i desto större utsträckning i kroppens vävnader, framför allt i slemhinneklädda organ som kan vara utsatta för angrepp från omgivningen. De eosinofila granulocyterna har immunmodulerande funktioner, men kan också avdöda invaderande mikroorganismer och bidra till den fibros man ser vid inflammation.

Den första säkra beskrivningen av eosinofila granulocyter gjordes 1879, då Paul Ehrlich fann en blodcell som färgades särskilt väl av sura färgämnen och i synnerhet av eosin [1] (Figur 1). Paul Ehrlich framförde också tesen att eosinofila granulocyter bildas i benmärgen [2] och att de utövar sin funktion i kroppens vävnader. Eosin, som ger den karakteristiska rödororangea färgen åt cellerna, är för övrigt namngivet efter Eos, morgonrodnadens gudinna i grekisk mytologi.

Alla högre ryggradsdjur tycks ha eosinofila granulocyter, men dessa celler finns också hos mer primitiva organismer som broskfiskar, sköldpaddor, ödlor och ormar [3]. Morfologin växlar dock; en jämförelse av olika djurarter visar att de inte heller verkar ha samma proteininnehåll i sina karakte-

ristiska cytoplasmatiske granula. Till exempel saknar eosinofila granulocyter peroxidaktivitet hos katten, noshörningen, hyenan och okapin [3], medan denna aktivitet finns hos flera andra djurarter.

Bildning i benmärgen

De eosinofila granulocyterna mognar ut från den myeloida linjen av blodceller i benmärgen. Specifika tillväxtfaktorer stimulerar multipotenta stamceller i benmärgen till differentiering. Dessa celler uttrycker distinkta gener, och de resulterande proteinerna ger cellen dess karakteristiska egenskaper.

Eosinofila granulocyters differentiering är avhängig av flera tillväxtfaktorer, bl a »granulocyte/macrophage colony-stimulating factor» (GM-CSF), interleukin(IL)-3 och, särskilt, IL-5 [4]. Dessa tre cytokiner är också intressanta då de binder till varsin alfakedja, vilka sedan konkurrerar om en för dessa receptorer gemensam betakedja som står för signalförmedlingen in i cellen.

GM-CSF, IL-3 och IL-5 har också effekter på de mogna eosinofila granulocyterna. Bl a aktiverar de cellerna i flera avseenden och förlänger deras överlevnad genom att försena den programmerade celldöden (apoptosen) [5-7].

Granuloproteiner

Som tidigare nämnts har eosinofila granulocyter karakteristiska färgningsegenskaper med affinitet för sura färgämnen som eosin. Denna affinitet beror på att de har ett stort innehåll av positivt laddade (katjoniska) proteiner i cytoplasmatiske granula. I elektronmikroskopet har eosinofila granulocyter också ett karakteristiskt utseende: man ser de s k specifika granula som innehåller kristallina strukturer (Figur 2 a). Fyra katjoniska proteiner har isolerats och karakteriserats; de är alla upplagrade i dessa specifika granula [8] (Figur 2 b).

»Major basic protein» (MBP) utgör den kristallina kärnan i eosinofila granula [9]. MBP är cytotoxiskt för flera maskar, protozoer och bakterier in vitro. Instillation av MBP lokalt i luftvägar hos försöksdjur har visat sig inducera hyperreaktivitet, som medför samman-

dragning av bronkiell glatt muskulatur i analogi med astma hos människa [9].

»Eosinophil cationic protein» (ECP) är ett protein som har ribonukleasaktivitet. Det är cytotoxiskt inte bara för bakterier och maskar utan också för humana celler [9]. Det isolerades första gången i Lund av Inge Olsson och Per Venge [10]. Åtminstone dess baktericida effekt verkar vara oberoende av ribonukleasaktiviteten [11].

»Eosinophil-derived neurotoxin/eosinophil protein X» (EDN/EPX) är nära besläktat med ECP, och har i likhet med ECP ribonukleasaktivitet [9]. Det saknar dock, så vitt man vet, aktivitet mot patogener, och man känner inte till någon potentiell fysiologisk funktion för detta protein. EDN- och ECP-generna uppstod i samband med en genduplikation när nya och gamla världens apor skildes åt [12].

Alltsedan dess har dessa båda gener ackumulerat nya mutationer i en takt som överstiger den hos alla hittills studerade gener hos primater.

Trots detta har både ECP och EDN behållit sin ribonukleasaktivitet. Detta tyder på att dessa båda gener står under ett kraftigt evolutionärt tryck, men att ribonukleasaktiviteten har konserverats och kan ha en positiv fysiologisk betydelse [12].

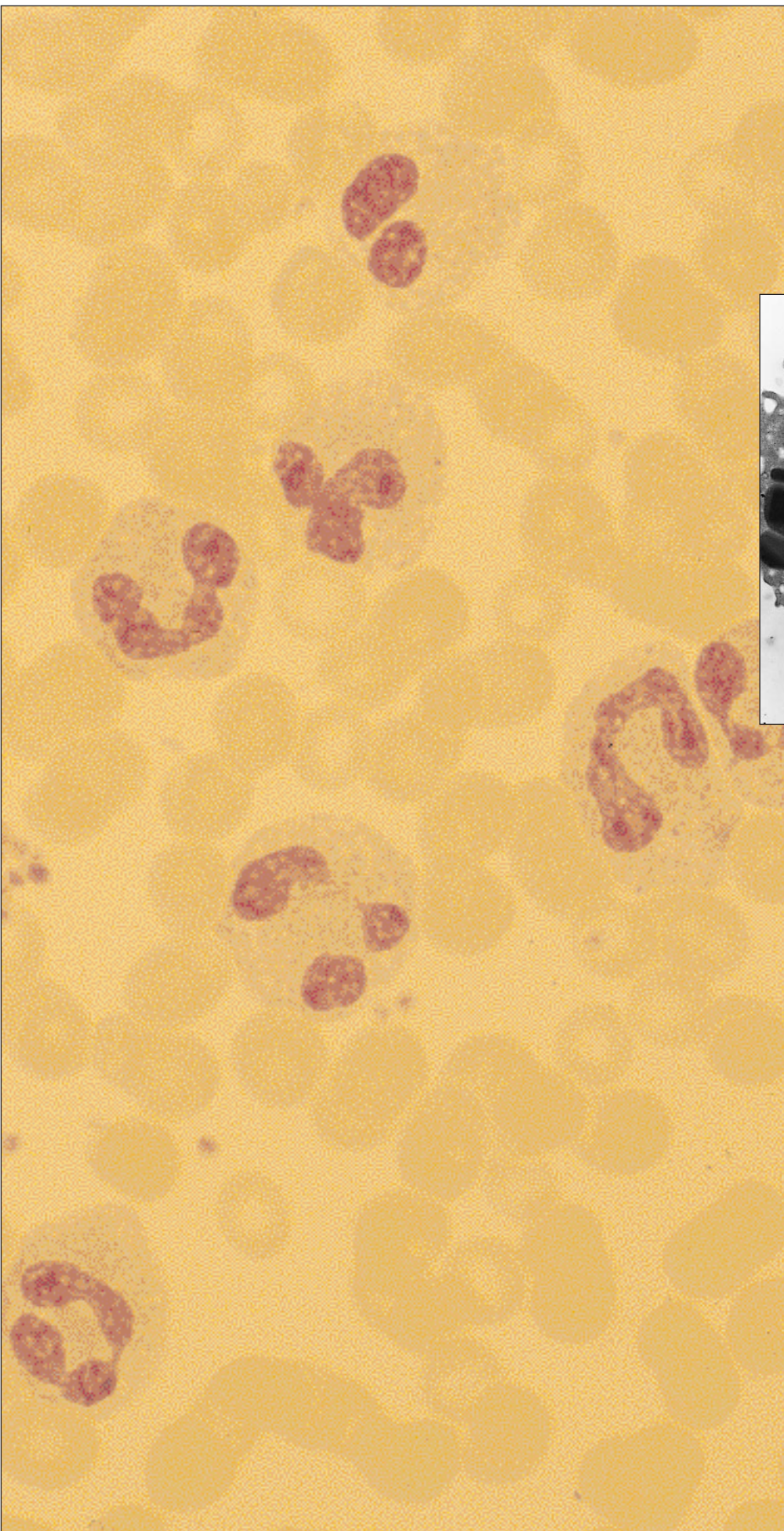
Eosinofilt peroxid (EPO) är till 60 procent homologt med neutrofilt myeloperoxid på aminosyranivå. EPO är cytotoxiskt, bl a för vissa maskar. EPO inducerar också degranulering av mastceller [9].

Charcot-Leyden kristallprotein (CLC) är ett protein som länge associerats med allergisk inflammation, då det bildar karakteristiska bipyramidala, hexagonala kristaller, vilka kan ses vid mikroskopi av sputum från patienter med astma (Figur 2 c). Det är ett hydrofobt protein som, till skillnad från de katjoniska proteinerna, har en neutral isoelektrisk punkt. Både eosinofila och basofila granulocyter innehåller stora mängder av detta protein. Det besitter lysofosfolipasaktivitet, vilket möjligen bidrar till att skydda cellen från cytotoxiska biprodukter vid cellens egen produktion av lipidderiverade inflammatoriska substanser som »platelet activa-

Författare

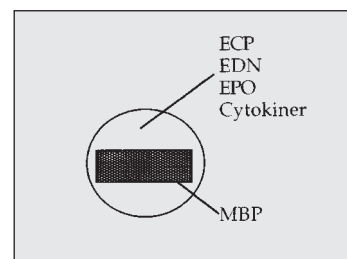
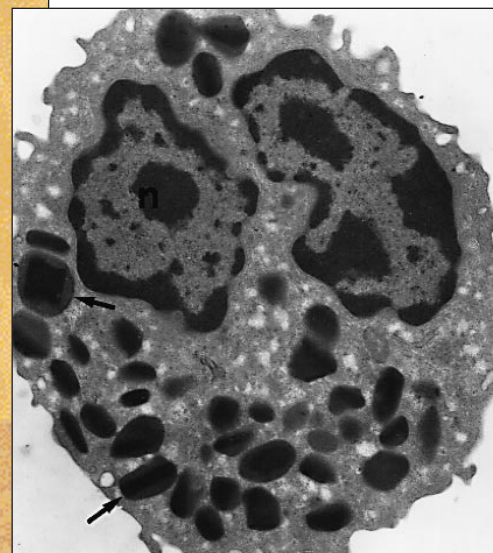
ARNE EGESTEN

med dr, tf specialistläkare, invärtesmedicinska kliniken Sydvästra Skåne, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

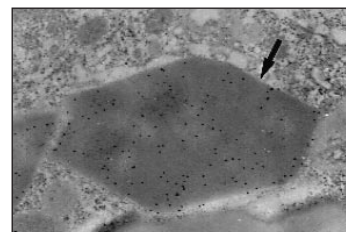


Figur 1 (t v). Eosinofila granulocyter i perifert blod från en patient med idiopatiskt hypereosinofilt syndrom. Bilden har framställts medelst ljusmikroskopi av blodutstryk som rutinfärgats (May-Grünwald-Giemsas).

Figur 2
a. Elektronmikroskopi av eosinofil granulocyt. Cellen har typiskt en biloberad kärna (n), i cytoplasman ser man de karakteristiska specifika granula (svarta pilar) som innehåller kristallina strukturer.

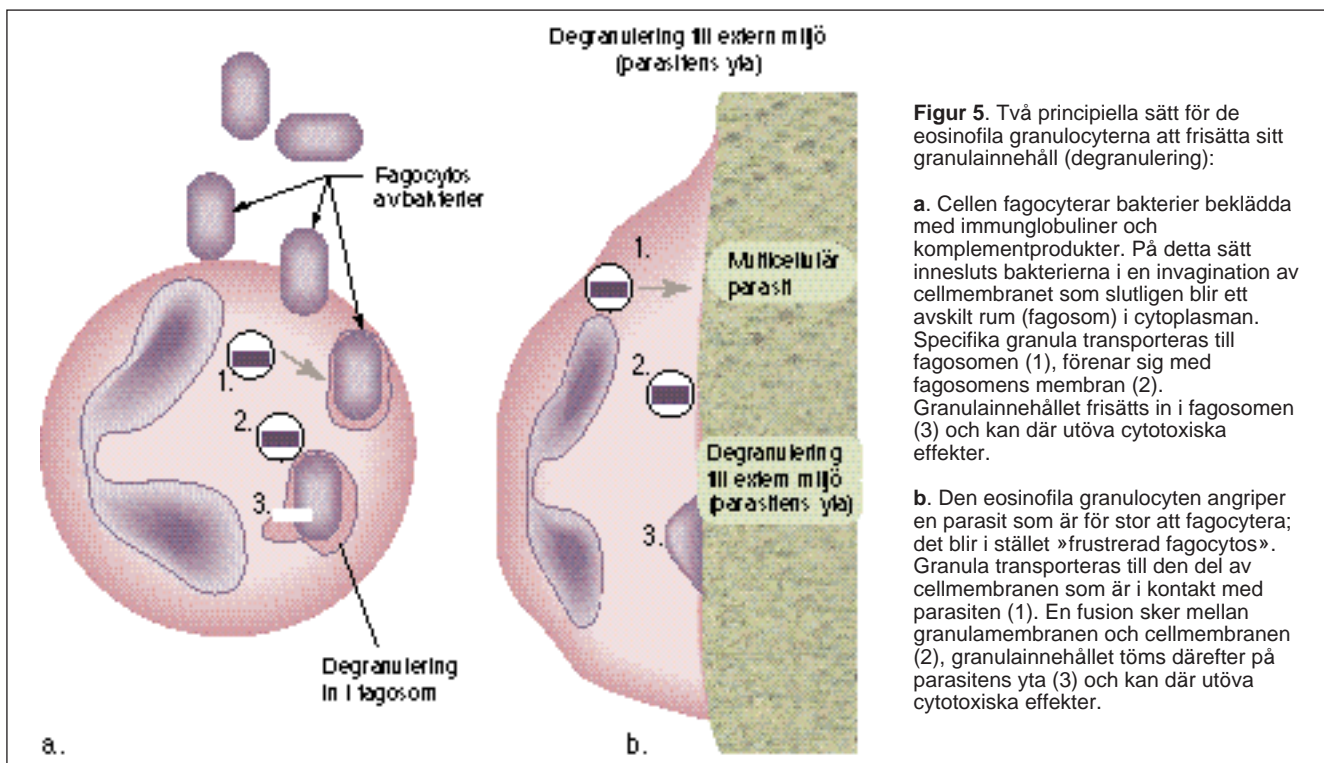


b. Schematisk bild av var de olika proteinerna är upplagrade i specifika granula. »Major basic protein» (MBP) utgör den kristallina strukturen, medan »eosinophil cationic protein» (ECP), »eosinophil-derived neurotoxin» (EDN), »eosinophil peroxidase» (EPO) och cytokiner är upplagrade i granulamatrix.



c. Elektronmikroskopi av Charcot-Leyden-kristall med typisk hexagonal form. Vävnadssnittet har inkuberats med antikroppar riktade mot CLC-protein. Antikropparna detekteras med kolloidalt guld, vilket framträder som små svarta prickar strödda över kristallens yta och därmed visar närvaro av CLC-protein i denna struktur.

FOTO: ROLF SJÖSTRÖM, CYTOLOGISKA-PATOLOGISKA KLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET MAS, MALMÖ



Figur 5. Två principiella sätt för de eosinofila granulocyterna att frisätta sitt granulainnehåll (degranulering):

a. Cellen fagocyterar bakterier beklädda med immunglobuliner och komplementprodukter. På detta sätt innesluts bakterierna i en invagination av cellmembranet som slutligen blir ett avskilt rum (fagosom) i cytoplasman. Specifika granula transporteras till fagosomen (1), förenar sig med fagosomens membran (2). Granulainnehållet frisätts in i fagosomen (3) och kan där utöva cytotoxiska effekter.

b. Den eosinofila granulocyten angriper en parasit som är för stor att fagocytera; det blir i stället »frustrerad fagocytos». Granula transporteras till den del av cellmembranen som är i kontakt med parasiten (1). En fusion sker mellan granulamembranen och cellmembranen (2), granulainnehållet töms därefter på parasitens yta (3) och kan där utöva cytotoxiska effekter.

ting factor» (PAF) och leukotrien (LT) C4 [13].

CLC-protein saknar en typisk signalpeptid för att i samband med syntesen kunna dirigeras in i endoplasmatiskt retikulum för vidare transport till Golgiapparaten och därefter lagring i granula. Som konsekvens av detta är CLC-protein upplagrat huvudsakligen i cellernas cytoplasma och i cellkärnan. Det finns dock också i en liten undergrupp av granula, och i så hög koncentration att det ibland faller ut i kristallin form [14].

Rekrytering till platsen för inflammation

Vid mitten av 1980-talet visade Mosmann, Coffman och kolleger att T-hjälparceller (Th) kunde skiljas upp i undergrupper (Th 1 respektive Th 2) med hänsyn till den uppsättning av signalsubstanser (cytokiner) som de syntetiserar [15]. Senare har det visat sig att också monocyter, NK-celler, mastceller, eosinofila och basofila granulocyter m fl celler kan producera de cytokiner som är typiska för Th 1- respektive Th 2-celler [16]. En förändring av nomenklaturen till typ 1- respektive typ 2-cytokiner har därför föreslagits [16].

I den allergiska inflammatoriska reaktionen, där den eosinofila granulocyten deltar, ser man en typ 2-profil av cytokiner, vilken inkluderar syntes och frisättning av IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 och IL-13. Gammainterferon och IL-12 (från celler med typ 1-aktivitet) dämpar aktiviteten hos celler med typ 2-aktivitet, medan IL-4 och IL-10 dämpar typ

1-aktivitet, och på detta sätt reglerar dessa båda immunologiska svar varandra korsvis [16] (Figur 3).

Hur kan man få en selektiv ackumulering av eosinofila granulocyter på platsen för en inflammatorisk reaktion? Detta har man under senare år åtminstone delvis kunnat förklara med att typ 2-cytokinerna IL-4 och IL-13 frisätts lokalt av exempelvis makrofager eller lymfocyter i vävnaden [17]. Dessa cytokiner stimulerar endotelcellerna i de postkapillära venulerna att på sin yta uttrycka speciella vidhäftningsmolekyler (adhesionsmolekyler) för vilka eosinofila, men inte neutrofila, granulocyter har den korresponderande vidhäftningsmolekylen [17]. De eosinofila granulocyterna interagerar med de aktiverade endotelcellerna i en sekvens av händelser vilka involverar flera olika adhesionsmolekyler (Figur 4).

Koncentrationsgradienter av substanser producerade vid den inflammatoriska reaktionen vägleder sedan cellen vid dess vandring (kemotaxis) ut i vävnaden. Också urvalet av substanser som verkar kemotaktiskt kan ge en selektiv rekrytering av eosinofila granulocyter. Den eosinofila granulocyten kan också emigrera ut från vävnaden genom epitel eller mesotel, för att sedan utöva sin funktion på en yta i ett lumen, t ex i en bronk, i mag-tarmkanal eller urinvägar.

Huvudfunktion att delta i kroppens försvar

Man tror att de eosinofila granulocyternas huvudfunktion är att delta i krop-

pens försvar mot parasiter. Eosinofila granulocyter kan avdöda flera olika parasiter in vitro, framför allt i larvstadiet [9]. Frisättning av de katjoniska proteinerna på parasitens yta är sannolikt viktig i detta sammanhang. Man har därför ansett att eosinofila granulocyter är sekretoriska celler som frisätter granulainnehållet till den externa miljön, till skillnad från neutrofila granulocyter som i första hand fagocyterar mikrober och degranulerar in i den mikrobinnehållande fagosomen som befinner sig intracellulärt. Eosinofila granulocyter är dock kapabla att göra bådadera (Figur 5).

Degranuleringen är till stor del beroende av cellulär aktivering och bindning via specifika receptorer till målorganismens yta, vilken är beklädd med immunglobuliner och komplementprodukter. I synnerhet verkar sekretoriskt IgA, IgG och komplementfragmentet iC3b immobiliserade på en yta vara potentia induktorer av degranulering [18-20]. Det råder dock fortfarande oklarhet om huruvida IgE, som är en typisk komponent i den allergiska inflammatoriska reaktionen, har receptorer på eosinofila granulocyter [21].

Inflammatoriska mediatorer

Förutom att de katjoniska proteiner MBP, ECP och EPO är cytotoxiska, kan eosinofila granulocyter i likhet med neutrofila avdöda målceller med sitt oxidassystem i cellmembranet [9].

På senare år har det visat sig att eosinofila granula innehåller en rad cytoki-

ANNONS

Tillstånd ofta förknippade med eosinofili i perifert blod eller vävnad (efter referens [3]).

Sjukdom	Kommentar
<i>Infektionssjukdomar</i>	
Maskinfektioner	
<i>Cestoder</i>	Mera sällan eosinofili.
<i>Echinococcus</i> (<i>Taenia</i>)	Eosinofili hos 25–50 procent av patienter med hydatid cysta.
<i>Nematoder</i>	
<i>Ascaris</i>	Höga eosinofiltal framför allt hos barn. Kan orsaka Löfflers syndrom.
<i>Toxacara canis</i>	Orsakar eosinofili framför allt hos barn under 9 års ålder.
<i>Filariasis</i>	Ger regelmässigt uttalad eosinofili.
<i>Ancylostomiasis</i>	
<i>Trichinosis</i>	
<i>Strongyloidiasis</i>	
<i>Trematoder</i>	
<i>Fascioliasis</i>	
<i>Schistomiasis</i>	Vanligaste orsaken till eosinofili globalt.
Mykoser	
<i>Aspergillos</i>	Ovanlig orsak till eosinofili.
<i>Coccidioidomykosis</i>	
<i>Histoplasmosis</i>	
Virussjukdomar	
Respiratory syncytial virus	Ovanlig orsak till eosinofili. Framför allt vävnadseosinofili
<i>Hudsjukdomar</i>	
Atopisk dermatit	Vanlig orsak till lätt eosinofili, framför allt hos barn.
Episodiskt angioödem med eosinofili	
Bullös pemfigoid	
<i>Immunologiska och reumatologiska sjukdomar</i>	
Eosinofil fascit	Uttalad eosinofili.
Reumatoid artrit	Ovanlig orsak till eosinofili.
Eosinofil myosit och polymyosit	
<i>Neoplastiska sjukdomar</i>	
Eosinofil leukemi	Sällsynt. Ca 100 fall rapporterade.
Kronisk myeloisk leukemi	
Mb Hodgkin	Framför allt nodulär skleroserande sjukdom.
Histiocytosis-X	
Angiolymfoid hyperplasi med eosinofili (Kimuras sjukdom)	
Adenokarcinom i mag-tarmkanalen	
<i>Toxiskt orsakad eosinofili (?)</i>	
Spanska matoljeförgiftningen	
Tryptofan (hälsokost)	Sannolikt orsakad av förorenad sändning tryptofan.
<i>Gastrointestinal sjukdom</i>	
Eosinofil gastroenterit	Framför allt vävnadseosinofili.
Glutenenteropati	Vanligen endast vävnadseosinofili.
Födoämnesallergi	
Mb Crohn	Vävnadseosinofili.
Ulcerös kolit	Vävnadseosinofili.
<i>Luftvägssjukdomar</i>	
Astma, allergisk och icke-allergisk	
Churg–Strauss' syndrom	Eosinofil vaskulit och astma. Måttlig till uttalad eosinofili.
Allergisk rinit	Vanlig orsak till lätt eosinofili.
Löfflers syndrom	
Kronisk eosinofil pneumoni	
Näspolypos	
<i>Sjukdomar i nervsystemet</i>	
Eosinofil meningit	
<i>Idiopatisk eosinofili</i>	
Idiopatiskt hypereosinofilt syndrom (HES)	
<i>Övrigt</i>	
IL-2 terapi	Hypernefrombehandling.

ner och chemokiner, samt att aktiverade eosinofila granulocyter i vävnader kan syntetisera dessa [22]. Bland dessa finns cytokiner med aktiverande egenskaper på eosinofila granulocyter (IL-3, IL-5 och GM-CSF), proinflammatoriska cytokiner och chemokiner (IL-1, IL-6, IL-8, RANTES [Regulation upon activation normal I-cellexpressed and secreted], MIP [macrophage inflammatory protein]-1 α och TNF [tumörnekrosfaktor]- α) och immunregulatoriska cytokiner (IL-2, IL-4, IL-10 och interferon- γ).

Särskilt intressant är att eosinofila granulocyter kan syntetisera, och att eosinofila granula innehåller preformade tillväxtfaktorer som »transforming growth factor» (TGF)- α [23, 24] och TGF- β 1 [25].

Förekomsten av dessa kan förklara den fibros som man ofta ser åtfölja tillstånd med långvarig eosinofili, men kan också peka på en möjlig interaktion mellan eosinofila och malignt transformerade celler. Vid exempelvis Mb Hodgkin (framför allt den nodulärt skleroserande typen) och adenokarcinom i kolon ses ofta infiltrerande eosinofila granulocyter i tumörvävnaden [3].

Eosinofila granulocyter kan också producera ett flertal lipidderiverade proinflammatoriska substanser, bl a prostaglandin E 2, tromboxan A 2, leukotrien C 4, 15-HETE (15-hydroxyeicosatetraenoic) och lipoxin A 4 [26]. Produktionen av dessa sker framför allt i association med lipidkroppar belägna i cellernas cytoplasma [27]. De lipidderiverade inflammatoriska mediatorerna kan ha patofysiologisk betydelse i den allergiska inflammatoriska reaktionen [26].

Programmerad celldöd

Eosinofila granulocyter kan på grund av omgivningsfaktorer gå under i vävnaderna, en celldöd som kallas nekros. Eosinofila granulocyter, liksom många andra av kroppens celler, har också ett inbyggt maskineri för programmerad celldöd, s k apoptos. Apoptos karakteriseras av en fragmentering av cellkärnans DNA genom aktivering av ett endonukleas. Vid elektroforetisk separation av DNA från apoptotiska celler ses ett typiskt stegmönster, vilket utgörs av DNA-fragment.

Antagligen är apoptosen en mekanism för kroppen att undvika ackumulering av eosinofila granulocyter, eftersom de huvudsakligen är effektorceller och sannolikt inte kan förnya sin uppsättning av granulaproteiner. Eosinofila granulocyter isolerade från perifert blod dör efter ett till två dygn i vävnadskultur på grund av apoptos. Om man tillsätter GM-CSF, IL-3 eller IL-5 utökas deras livslängd dramatiskt och kan uppgå till ett par veckor [5-7]. Det är

därför rimligt att anta att eosinofila granulocyter kan leva en längre tid i vävnader. Apoptotiska eosinofila granulocyter känns snabbt igen av makrofager, vilka fagocyterar den döda cellen utan att orsaka en åtföljande inflammatorisk reaktion [28].

Granulocyternas roll vid sjukdomstillstånd

Att studera enbart antalet eosinofila granulocyter i blodbanan kan ge en missledande bild av dessas roll vid olika sjukdomstillstånd. Snarare är det så, att antalet eosinofila granulocyter i blodbanan avspeglar balansen mellan produktion och utflöde från benmärgen å ena sidan och rekryteringen till kroppens vävnader å den andra.

Eosinofila granulocyter är i huvudsak vävnadsceller; det finns 100–1 000 eosinofila granulocyter i vävnaderna för varje eosinofil granulocyt i blodbanan. Hos friska vuxna anses det normalt att ha $<0,4 \times 10^9$ eosinofila granulocyter per liter blod. Nyfödda har högre nivåer [30]. Ungefärligen kan man säga att 0,4–1,5 $\times 10^9$ per liter är lindrig eosinofili, 1,5–5 $\times 10^9$ per liter är måttlig eosinofili; $>5 \times 10^9$ per liter är att anse som uttalad eosinofili [29].

Globalt sett är parasitinfektioner den vanligaste orsaken till eosinofili, och ger ofta en uttalad sådan. I den industrialiserade delen av världen är allergi och astma de vanligaste tillstånden förknippade med eosinofili. Dessa tillstånd ger oftast upphov till en lindrig eosinofili. Mer uttalad eosinofili hos patienter med astma gör att man kan misstänka någon komplikation, t ex Churg–Strauss syndrom eller allergisk bronkopulmonell aspergillos.

Idiopatiskt hypereosinofilt syndrom

Förutom en rad sjukdomstillstånd associerade med blod- och/eller vävnadseosinofili (se ruta) är det motiverat att särskilt kommentera en sjukdomsentitet som på senare år fått en ny behandling. En persisterande idiopatisk proliferation av eosinofila granulocyter med åtföljande organskada kallas idiopatiskt hypereosinofilt syndrom (HES). Sannolikt är detta en heterogen sjukdomsgrupp med flera etiologier [30].

Man kan grovt indela HES i två undergrupper, en icke-malign och en malign form. Icke-maligna former av HES har ofta förhöjt IgE och angioödem samt svarar på behandling med steroider. Den maligna subgruppen har myelodysplastiska karakteristika som splenomegali, mer uttalad eosinofili samt cytogenetiska abnormaliteter, och påminner därför om kronisk myeloisk leukemi.

Komplikationer vid HES inkluderar

endokardiell fibros, neuropatier och tromboemboli. De senaste åren har man visat god terapeutisk effekt av interferon alfa vid behandling av HES, sannolikt genom en direkt antiproliferativ effekt på eosinofila förstadier i benmärgen [31]. Den konventionella terapin har tidigare annars utgjorts av steroider eller hydroxyurea.

Sammanfattning

Globalt sett är eosinofili ett vanligt fenomen. I u-länder, där kroniska parasitinfektioner är vanliga, hjälper den eosinofila granulocyten kanske till att avkapla och bekämpa parasitinfektioner.

I i-länderna, däremot, utlöses den allergiska inflammationen av antigener som inte behöver bekämpas på detta sätt och vi ser därför ofta baksidan av den allergiska inflammatoriska reaktionen i form av allergi och astma.

Sannolikt har den eosinofila granulocyten flera olika funktioner i kroppen, och kan ha betydelse vid exempelvis sårsläkning, fibrosutveckling och interaktion med tumörvävnad. Ökad kunskap om denna cells funktioner är viktig för att farmakologiskt kunna modulera dess effekter, inte bara i den allergiska inflammatoriska reaktionen utan också vid ett flertal andra sjukdomstillstånd där den kan vara av central patofysiologisk betydelse.

Referenser

1. Ehrlich P. Ueber die spezifischen granulation des Blutes. *Archive für Anatomie und Physiologie/Physiologische Abteilung Leipzig* 1879; 3 *Physiol Abt*: 571-9.
2. Spry CJF. *Eosinophils. A comprehensive review and guide to the scientific and medical literature.* Oxford: Oxford University Press, 1988.
3. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood* 1992; 79: 3101-9.
4. Egesten A, Alumets J, von Mecklenburg C, Palmegren M, Olsson I. Localization of eosinophil cationic protein, major basic protein, and eosinophil peroxidase by immunoelectron microscopic technique. *J Histochem Cytochem* 1986; 34: 1399-403.
5. Gleich GJ, Adolphson CR, Leiferman KM. The eosinophil. In: Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R, eds. *Inflammation: basic principles and clinical correlates.* Boca Raton: Raven, 1992: 663-700.
6. Olsson I, Venge P. Cationic proteins of human granulocytes. II. Isolation of the cationic proteins of the granules of leukaemic myeloid cells. *Blood* 1974; 44: 235-46.
7. Rosenberg HF. Recombinant human eosinophil cationic protein. Ribonuclease activity is not essential for cytotoxicity. *J Biol Chem* 1995; 270: 7876-81.
8. Rosenberg HF, Dyer KD, Tiffany HL, Gonzales M. Rapid evolution of a unique family of primate ribonuclease genes. *Nat Genet* 1995; 10: 219-23.
9. Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 532-

ANNONS

ANNONS



- 62.
17. Bochner BS, Schleimer RP. The role of adhesion molecules in human eosinophil and basophil recruitment. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 427-38.
 18. Egesten A, Gullberg U, Olsson I, Richter J. Phorbol ester-induced degranulation in adherent human eosinophil granulocytes is dependent on CD11/CD18 leukocyte integrins. *J Leukoc Biol* 1993; 53: 287-93.
 19. Horie S, Kita H. CD11b/CD18 (Mac-1) is required for degranulation of human eosinophils induced by human recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and platelet-activating factor. *J Immunol* 1994; 152: 5457-67.
 21. Kita H, Gleich GJ. Eosinophils and IgE receptors: A continuing controversy. *Blood* 1997; 89: 3497-501.
 23. Wong DTW, Weller PF, Galli SJ, Elovic A, Rand TH, Gallagher GT et al. Human eosinophils express transforming growth factor α . *J Exp Med* 1990; 172: 673-81.
 24. Egesten A, Calafat J, Knol EF, Janssen H, Walz TM. Subcellular localization of transforming growth factor α in human eosinophil granulocytes. *Blood* 1996; 87: 3910-8.
 25. Wong DTW, Elovic A, Matossian K, Nagura N, McBride J, Chou MY et al. Eosinophils from patients with blood eosinophilia express transforming growth factor β_1 . *Blood* 1991; 78: 2702-7.
 26. Weller PF. Lipid, peptide, and cytokine mediators elaborated by eosinophils. In: Smith H, Cook M, eds. *Immunopharmacology of eosinophils: The handbook of immunopharmacology*. London: Academic Press Ltd, 1993: 25-42.
 28. Stern M, Meagher L, Savill J, Haslett C. Apoptosis in human eosinophils. Programmed cell death in the eosinophil leads to phagocytosis by macrophages and is modulated by IL-5. *J Immunol* 1992; 148: 3543-9.
 30. Butterfield JH, Gleich GJ. Response of six patients with idiopathic hypereosinophilic syndrome to interferon alfa. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 1318-26.

En fullständig referenslista kan erhållas från Arne Egesten, Invärtesmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, 205 02 Malmö.

Summary

New light shed on the enigmatic eosinophil granulocyte; protective against infection, but may also trigger allergy and asthma

Arne Egesten

Läkartidningen 1998; 95: 850-9

Eosinophils normally constitute only a few per cent of circulating leucocytes, though they are more numerous in tissues vulnerable to attack by environmental micro-organisms. Eosinophils can kill invasive parasites, but also possess immunoregulatory functions and may be involved, for example, in the connective tissue remodelling that occurs in conjunction with inflammation. Although their effects may be beneficial to the host, for instance in the event of helminthic infestation, they may also cause tissue damage, for example in allergy and asthma. Recent years have witnessed manifest advances in our knowledge of these fascinating but still enigmatic cells.

Correspondence: Dr. Arne Egesten, Dept. of Medicine, Lund University, Universitets-sjukhuset, Malmö, S-205 02 Malmö.

Inga tecken på överrisk av bröstimplantat

Bröstimplantat av silikon har i fallrapporter och små studier förknippats med ökad risk för bindvävssjukdom, en risk som inte kunnat bekräftas i större studier. Visserligen tydde en undersökning av nära 400 000 amerikanska sjukvårdsanställda på att det kunde finnas en något förhöjd risk, men den byggde på deltagarnas egna uppgifter i en enkät, dvs överrapportering och osäkerhet om den exakta diagnosen gjorde resultaten osäkra.

Nu redovisas i *BMJ* (1998; 316: 403-4, 417-22) en svensk studie av kvinnor som 1964-1993 antingen fick bröstimplantat eller genomgick bröstreducerande kirurgi. I den förra gruppen (7 442 kvinnor) lades 29 in på sjukhus på grund av säkerställd bindvävssjukdom mot 14 i den senare gruppen (3 353 kvinnor). Enligt sjukhusstatistiken skulle man förväntat 25,5 respektive 10,5 inläggningar i grupperna.

Implantat innebar ingen signifikant överrisk för de aktuella sjukdomarna (reumatoid artrit, systemisk lupus erythematosus, systemisk skleros, dermatomyosit och Sjögrens syndrom) jämfört med förväntad incidens i befolkningen som helhet. Risken att bli inlagd för dessa sjukdomar var något lägre för kvinnor med implantat än för dem som genomgått bröstreduktion.

Studien bygger på noga granskade journaler från sjukhus, och den avslöjade många registreringsfel. I en del fall hade patientens egna uppgifter om tidigare diagnos accepterats och registrerats okritiskt.

En svaghet i studien är att den endast gäller inlagda patienter, inte dem som behandlats i öppen vård. Forskarna påpekar emellertid att sjukdom hos kvinnor med bröstimplantat sannolikt upptäcks tidigt, eftersom de kontrolleras oftare än andra.

Risken för ruptur och läckage i samband med åldrande silikonimplantat motiverar kontroller, vilket belystes vid riksstämmen 1997 (se *Läkartidningen* 50/97).

Förebygger vaccin pneumoni hos äldre?

Individer som läggs in på sjukhus på grund av lunginflammation löper hög risk att få samma sjukdom senare - återfallsrisken var så hög som 17 procent under 2,5 års uppföljning i en svensk studie av 691 inlagda immunkompeten-

ta patienter mellan 50 och 85 år (*Lancet* 1998; 351: 399-403).

Vaccinering med 23-valent pneumokockvaccin (Pneumovax) av 339 patienter gav inte bättre skydd mot ny lunginflammation över huvud taget eller mot pneumokockorsakad pneumoni än placebovaccinering av 352 patienter. Ingen skillnad i dödlighet noterades emellan grupperna, men vaccinet tycks ge mellan 50 och 80 procents skydd mot invasiv pneumokocksjukdom hos immunkompetenta äldre, konkluderar forskarna.

Studien var dubbelblind och randomiserad. Av de 1 549 patienter som preliminärt uppfyllde studiekriterierna utslöts 894 på grund av malign eller annan kronisk sjukdom, immundefekt eller misstanke om att de inte skulle kunna följa studieinstruktionerna. 223 vägrade delta i studien. Denna avbröts i förtid sedan granskningskommittén funnit att studien var för liten för att kunna påvisa någon skyddseffekt av vaccinet.

Njurar från hjärtdöda för transplantation

År 2000 beräknas 42 000 amerikaner stå på väntelista för njurtransplantation, men bara 8 600 får nu ny njure varje år, och 99 procent av organen kommer från hjärtdöda individer med fungerande cirkulation. Tillgången på njurar för transplantation skulle öka med 2-4,5 gånger om man använde njurar också från människor vars hjärta slutat slå, påpekar amerikanska forskare som undersökt funktion och organöverlevnad för 229 njurar från hjärtdöda och 8 718 njurar från hjärtdöda givare (*New England Journal of Medicine* 1998; 338: 221-5).

Den transplanterade njuren fungerade aldrig i 4 procent av fallen med hjärtdöd givare mot 1 procent när givaren var hjärtdöd; behovet av dialys under första veckan var 48 procent respektive 22 procent. Ett år efteråt var emellertid transplantatöverlevnaden 83 procent respektive 86 procent, och överlevnaden för njurar från hjärtdöda som dött av trauma var så hög som 89 procent.

En aktuell dansk översikt visar att ettårsöverlevnaden för transplanterade njurar är 70-90 procent, men att hälften av njurarna inte fungerar efter 7-9 år på grund av kronisk avstötning eller dysfunktion (*Ugeskrift för Læger* 1998; 160: 794-9). I endast hälften av de fall där anhöriga till hjärtdöda tillfrågas om donation kommer transplantation till stånd.

Yngve Karlsson, *Läkartidningen*