

Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar
Belgyógyászati Tanszék

Eosinophiliával járó betegségek a kisállatpraxisban

készítette: dr. Kassay Viktória

témavezető: dr. Keresztes Ágnes Mónika
Tudományos munkatárs, Belgyógyászati Tanszék és Klinika

2013

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés, irodalmi áttekintés	4
1.1. Az eosinophil granulocyták.....	4
1.2. A kisállatokban előforduló eosinophiliával járó betegségek.....	8
1.2.1. Parazitózisok.....	8
1.2.1.1. Egysejtű paraziták.....	9
1.2.1.2. Férgesség.....	11
1.2.1.3. Ízeltlábú paraziták.....	14
1.2.2. Allergiás betegségek.....	16
1.2.3. Gyulladásos folyamatokat kísérő eosinophilia.....	17
1.2.4. Eosinophil leukaemia.....	17
1.2.5. Tumor-asszociált eosinophilia.....	17
1.2.6. Endokrin betegségek.....	18
1.2.6.1. Addison kór.....	18
1.2.6.2. Macskák hyperthyreosisa.....	18
1.2.7. Idiopathicus eosinophiliával járó betegségek.....	18
1.2.7.1. Hypereosinophiliás syndroma kutyában és macskában.....	18
1.2.7.2. Idiopathicus eosinophilsejtes gyulladás a szervezet egyéb szervrendszeriben.....	20
1.2.7.2.1. Eosinophiliás bőrgyulladások.....	21
1.2.7.2.2. Eosinophiliás gastroenteritis.....	24
1.2.7.2.3. Tüdő eosinophilsejtes infiltrációja.....	25
1.2.7.2.4. Eosinophiliás meningoencephalomyelitis.....	26
1.2.7.2.5. Eosinophiliás cystitis.....	27
1.2.7.2.6. Eosinophiliás myositis.....	27
2. Saját vizsgálatok	29
2.1. Anyag és módszer.....	29
2.2. Eredmények.....	30
3. Allergiás és parazitás betegségek közötti kapcsolat	32
4. Összefoglalás	34
5. Mellékletek	37
6. Summary	45
7. Irodalmi hivatkozások	48
8. Köszönetnyilvánítás	55

A dolgozatban szereplő rövidítések listája

CADESI – Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index, kutya atópiás dermatitis tüneteinek számszerűsített értéke

ECP – eosinophil cationic protein

EDN – eosinophil derived neurotoxin

EGC – Eosinophil granuloma complex

EGE – Eosinophil gastroenteritis

EL – Eosinophil leukaemia

EME – Eosinophiliás meningoencephalomyelitis

EPO – eosinophil peroxidáz

GM-CSF – granulocyta-macrophag stimuláló faktor

HES – Hypereosinophiliás syndroma

HSA – humán serum albumin

IL – interleukin

MBP – Major basic protein

PAF – Platelet activating factor

PIE-syndrome – Pulmonary infiltrate with eosinophilia

SRMA – Steroid responsive meningitis-arteritis

TNF-alpha – tumor necrosis factor alpha

1. Bevezetés, irodalmi áttekintés

Dolgozatom első fejezetében az eosinophil granulocyták morfológiai és funkcionális jellemzőit, valamint az eosinophiliával járó betegségeket mutatom be csoportokra bontva. Tekintettel a téma nagy terjedelmére, munkám hangsúlyos részét képezi ez a részletes irodalmi áttekintés. A második fejezetben a ragadozók bélférgessége kapcsán kialakuló vér eosinophilia meglétét vizsgálom a hazai betegek adatai alapján. Végül rövid lezárásként, a parazitás és atopiás betegségek közötti immunológiai kapcsolattal, és az ebben rejlő új terápiás lehetőséggel foglalkozom.

1.1 Az eosinophil granulocyták

A fehérvérsejtek közé tartozó eosinophil granulocyták, a szervezetben betöltött sokrétű, és bonyolult szerepük miatt számos kutatásnak képezték már tárgyát. Ezek a sejtek a többi granulocytához hasonlóan a csontvelőben termelődnek, a myelopoiesis során (myeloblast – progranulocyta – eosinophil myelocyta – eosinophil metamyelocyta – band eosinophil – szegmentált eosinophil). A fehérvérsejteken belül a granulocyták csoportjához tartoznak, a neutrophil, és basophil granulocytákkal együtt. A csoport tagjait a sejtben lévő granulumok eltérő festődése alapján lehet megkülönböztetni. Az eosinophil granulocyták nevüket ennek értelmében eosinophil – azaz narancsvörösre festődő – granulumaikról kapták. Granulumaik macskában pálcikaszerűek (1. kép, 37. oldal), kutyában kerekded formájúak (2. kép, 38. oldal).

Morfológiájukra jellemző, hogy lebenyezett magvúak, általában két magszegmensesel bírnak (u.n „pápaszem” alak). Fiziológiásnak tekinthető azonban a három magszegmensű sejt is, illetve ha a magszegmensek elváltak egymástól (3. kép, 39. oldal). Fokozott produkció (pl. eosinophil leukaemia) esetén az éretlenebb alakok (eosinophil metamyelocyta, band eosinophil) is megjelenhetnek a perifériás vérben. Faji különbségek is vannak, kutyában jellemzőbb a kétszegmensű mag, macskában a 2-3 magszegmens. Méretük nagyságrendileg 10 mikrométer (Gaál, 1999).

Vérkenetben arányuk fiziológiás esetben nem túl magas, 2-5 % közötti. Szerencsésebb azonban a vérképvizsgálat során az abszolút számukat megadni,

mely normál esetben: 0.01-1.25 G/l közötti érték (Gaál, 1999). Termelődésüket követően a csontvelőben tárolódnak, és szükség esetén gyorsan a keringésbe jutnak. Élettartamuk 30 perc és 15 nap között változik.

Funkciójukat tekintve főleg a parazitás fertőzések elleni védekezésben (Coffmann et al., 1989), valamint az allergiás folyamatokban töltenek be jelentős szerepet. Működésüket részletekbe menően humán vonalon vizsgálták, de mivel egyéb emlősállatok eosinophil granulocytái is hasonlóképpen működnek az eredmények háziállatokra is vonatkoztathatóak.

Az eosinophil granulocyták képesek phagocytosisra, illetve granulumaikban enzimeket tárolnak (Major Basic Protein – MBP, Eosinophil Cationic Protein – ECP, Eosinophil Peroxidáz – EPO, Eosinophil Derived Neurotoxin – EDN, arylsulphatase B, phospholipase D, poliarginin, hisztamináz, kollagenáz). Az MBP a granulum központi magjában található, az M2 muszkarin receptorok funkcióját károsítja, és elvékonyítja a férgek tegumentumát. Hatására fokozódik a hízósejtek és basophil granulocyták degranulációja. Az ECP egy ribonukleáz, mely a granulumok mártixában található. Nem ionszelektív csatornákat nyit meg a target sejtek membránján, és serkenti egyéb toxinok bejutását, valamint ribonukleázként a célsejtek nukleinsavát károsítja. Az EPO hatására reaktív oxigén gyökök, és hidrogén peroxid keletkezik. Az EDN is ribonukleáz enzim, erősen toxicus az idegsejtekre, és szintén a granulumok mártixában található (Gleich et al., 1993). Az aktivált eosinophil granulocyták továbbá lipid mediátorokat termelnek (Platelet Activating Factor – PAF, leukotriének) melyek az anaphylaxiás reakcióban tapasztalható fokozott capillaris permeabilitást, nyálkatermelést, és simaizom összehúzódást váltják ki (Rothenberg, 1998). Az eosinophil granulocyták a környezeti ingertől függően képesek szabályozottan kiüríteni a granulumaikat, és a target sejt jellegétől függően, különböző enzimeket felszabadítani. Emberekben igazolták, hogy eosinophiliás gastroenteritisben, a sejtekből szelektíven az MBP ürül ki, az ECP és EPO enzimek nem (Torpier et al., 1988). Nem mellékesen ezek az agresszív anyagok közvetlen sejtkárosító hatásúak a gazdaszervezet sejtjeire is a target sejteken kívül.

Az eosinophil granulocyták felületén sokféle receptor található, többek között IgG és IgE ellenanyagok Fc végét kötő receptorok, komplement kötő receptorok

(az effektor funkciókkal kapcsolatos receptorok), és chemokin receptorok (a szöveti infiltrációval kapcsolatos receptorok). Ellenanyaggal kötésbe lépve degranuláció következik be, részben így fejt ki hatását a parazitás és az allergiás káros hatásokkal szemben. Másrészt követlen phagocytotikus aktivitással is bírnak kórokozókval és immunkomplexekkel szemben. A nyálkahártyák felületének védelmében fontos szerepet játszó secretoros IgA ellenanyagok is fokozzák az eosinophil granulocyták degranulációját (Gleich et al., 1993). Rendelkeznek továbbá interleukineket, interferonokat, tumor necrosis factort (TNFalfa), valamint PAF-ot, és leukotriéneket kötő receptorokkal is.

Az eosinophil granulocyták termelődésében központi szerepet tölt be a T-helper -2 sejtek (kisebb mértékben hízósejtek) által termelt interleukin-5 (IL-5, más néven eosinophil chemotactic factor, vagy eosinophil differentiation factor). Ez a citokin fokozza az eosinophil sejtek kiürülését a csontvelői raktárból, fokozza a differenciálódásukat, stimulálja funkciójukat, és meghosszabbítja élettartamukat (Yamaguchi et al., 1988). Termelődésüket befolyásolja továbbá az interleukin-3 (IL-3), és a granulocytá-macrophag kolonizációt stimuláló faktor (GM-CSF). Ez utóbbi a többi granulocytá érésére is hatással van (Lieschke et al., 1994). Az aktiválódott eosinophil granulocyták maguk is termelik a felsorolt citokineket, így növelve saját élettartamukat.

A csontvelőből a vérbe jutó eosinophil granulocyták az endothel sejtek P-selectin, és integrin adhézíós molekuláihoz kapcsolódva lépnek a szövetek közé. A szöveti infiltrációt a szövetekben felszabaduló leukotriének és chemokinek indítják el. Ide „vonzák” az eosinophil sejteket, valamint hatásukra az endothel sejtek adhézíós molekuláinak is fokozódik az expressziója (Rothenberg, 1998). A gyulladásos folyamatok során felszabaduló leukotrién B₄, PAF, IL-16 és bakteriális termékek is „vonzó” hatást fejtenek ki az eosinophil granulocytákra, de sokkal specifikusabb a hatása az eotaxin-1, és eotaxin-2 chemokineknek. Eotaxin-1 hiányos egerekben az eosinophil granulocyták tüdőbeli infiltrációja nem következik be a légutak allergiás ingerlése során, és a bélbeli infiltráció is elmarad.

A szövetekbe vándorló eosinophil sejtek a termelődésüket is szabályozó citokinek (IL-5, IL-3, GM-CSF) hatására 12-14 napig is képesek túlélni (ellentétben a szövetek közé vándorló neutrophil granulocytákkal).

Citokinek hiányában azonban élettartamuk mindössze 48 óra (Rothenberg, 1998). A szöveteket infiltráló eosinophil granulocyták szövettani metszetben hematoxilin-eozin festéssel, vagy Luna-féle festéssel (Luna, 1968) tehetőek láthatóvá.

Az eosinophil granulocyták száma megnő parazitás és allergiás betegségek kapcsán, továbbá jelentősen emelkedik a számuk, a csontvelőt érintő daganatos elváltozás, eosinophilsejtes leukémia kapcsán. Ezen kívül több szervrendszert érintően előfordul olyan idiopathicus gyulladáshoz vezető elváltozás, amely kifejezett eosinophiliával, és eosinophil sejtes szöveti infiltrációval jár. A tartós eosinophilia, és a szövetek eosinophil granulocytákkal való infiltrációja káros hatású, mert a nagy mennyiségben felszabaduló enzimek a szöveteket károsítják (Rothenberg, 1998), ezért a tartós és súlyos eosinophilia kezelést igényel.

Az eosinophilia kezelésére elsősorban corticosteroidokat, illetve kemoterápiás szereket (vincristint, ciklosporint, hydroxyureát) használnak. Ezek a szerek gátolják az eosinophil granulocyták termelődését és differenciálódására ható citokinek transzkripcióját (IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF). A terápia rezisztens esetekben interferon-alfa kezelés hozhat sikert, mert gátolja az eosinophil granulocyták degranulációját, és így a granulomok citotoxicus anyagainak felszabadulását. Lipoxigenáz inhibitorokkal (zileuton) kivédhető a leukotrién képződés, mely az eosinophil granulocyták szövetek közé vándorlását stimulálja, így a szöveti infiltráció visszaszorítható. Újabban a humán hypereosinophiliás betegek egy részében igazolták, hogy aberrált immunfenotípusú T-lymphocytá sejt vonalak fokozott IL-5 termelése áll a betegség hátterében, és tyrozin-kináz inhibitorok (imatinib) adásával a kezelésük hatékonyabb lehet (Cools et al., 2003). Állatok esetében prednizolon, hydroxycarbamid, és alfa-interferonkezeléssel próbálkoztak elsősorban.

Az eosinophil granulocyták számának megfogyatkozását a vérben elsősorban glükokortikoid kezelés kapcsán tapasztaljuk a stressz leukogram részésként (IL-5

termelés gátlása révén). Eosinopeniához vezethet továbbá akut fertőző betegség, valamint katekolamin hatás is (Duncan és Prasse, 2011).

Ragadozók vérében az eosinophil granulocyták kis arányban vannak jelen, ezért az eosinopénia fennállásának megítélése nehézkes, gyakorlati jelentősége nincs.

1.2. A kisállatokban előforduló eosinophiliával járó betegségek

Az eosinophiliával járó betegségeket a humán vonalon alkalmazott kategóriákra bontva feloszthatjuk reaktív, clonalis, és idiopathicus eosinophiliás kórképekre (Gilroy, 2011). A reaktív kategóriába tartozó állapotok az eosinophil granulocytákra serkentően ható citokinek fokozott felszabadulása miatt alakulnak ki (IL-5, GM-CSF, IL-3). Ide tartoznak a parazitás, allergiás, fertőző betegséghez kapcsolódó, valamint tumor-asszociált eosinophiliás állapotok. A clonalis eosinophilia a csontvelőben kialakuló mutálódott sejtvonalak kontrollálatlan osztódása miatt jön létre, ez okozza az eosinophiliás leukémiát (EL). A harmadik kategória az idiopathicus eosinophiliás kórképeket, hipereosinophiliás szindrómákat (HES) tartalmazza, melyek hátterében legtöbbször feltételezhető a reaktív eosinophilia, hiperszenzitivitási reakció miatt.

Más besorolás szerint megkülönböztethetünk intrinsic eosinophiliákat, melyek az eosinophil granulocyták megváltozott működéséből erednek (EL), illetve extrinsic eosinophiliákat, melyek a környezeti hatások miatt, reaktív módon jönnek létre (Gilroy, 2011).

1.2.1. Parazitózisok

Parazitózisok során a parazitákkal szemben fellépő immunválasz részeként alakul ki reaktív eosinophilia. Az eosinophilia mértéke parazitától függően változó, de alapvetően meghatározó, hogy végez-e a faj szöveti lárvaállandósítást, mivel ebben az esetben intenzívebb a szöveti kontaktus és az immunológiai válasz.

A parazitákkal szembeni immunválasz fő lépése, hogy a parazita bejutása stimulálja a T-sejtek, T helper-2 alpopulációjának kolonizációját. Ezek a sejtek IL-5-öt, és IL-4-et termelnek. Az IL-5 beindítja az eosinophil granulocyták termelődését, az IL-4 pedig a B-lymphocyták IgE termelését. *Nippostrongylus* férgellettel kísérletesen fertőztek egereket, aminek következtében vér eosinophiliát,

a tüdő eosinophil sejtes infiltrációját, valamint IgE termelődést tapasztaltak. IL-5 ellen termeltetett monoklonális ellenanyaggal kezelve az állatokat, az eosinophilia gátlás alá került, de az IgE termelésre nem volt hatással a kezelés. IL-4 ellen termeltetett antitestek hatására ennek a fordítottját tapasztalták, az IgE termelés gátolttá vált, az eosinophilia viszont nem változott. Az IL-5-nek tehát az eosinophilia kiváltásában van kulcsszerepe, az IL-4-nek pedig az IgE termelésben (Coffmann et al., 1989). Az eosinophil granulocyták megkötik a képződött IgE ellenanyagokat ami degranulációhoz, és citotoxicus hatáshoz vezet.

A parazitákkal szembeni hatékony immunitás kialakulását nehezíti, hogy az evolúciós fejlődés során több stratégiával is próbálnak „elbújni” az immunrendszer elől. Fehérjék antigenitása legtöbbször gyenge, és fejlődésük során stádiumonként változtatják felszíni antigénstruktúrájukat. Fehérjék antigenitása parazita fajonként változik, ez befolyásolja az immunreakció erősségét, és a kialakuló eosinophilia mértékét is. Kísérletesen vizsgálva több fonálféreg, galandféreg és mótely homogenizált fehérje kivonatát, azt tapasztalták, hogy eltérő fokban hatnak az eosinophil és neutrophil granulocyták in vitro migrációjára, eltérő az említett immunsejtekre gyakorolt kemotaktikus aktivitásuk (Horii et al., 1988). Kérdéseket vet fel, hogy a kísérletben a *Dirofilaria immitis* adult féreg fehérje kivonata in vitro egyáltalán nem bírt kemotaktikus aktivitással, míg in vivo kivált vér eosinophiliát. A jelenség okaként feltételezhető, hogy a maximális kemotaktikus aktivitás eléréséhez az intakt féreg fehérje szükséges, és a homogenizáció befolyásolja ezt, illetve az eosinophilia a microfilaraemiás időszakában kifejezett, az adult férgek jelenléte in vivo sem okoz kifejezett eosinophiliát (Niwetpathomwat et al., 2007). Annyi mindenesetre bizonyos, hogy féregfajonként vannak különbségek antigenitás tekintetében.

1.2.1.1. Egysejtű paraziták

A hazánkban is gyakori, kullancsvektorral terjedő *Babesia canis-szal* mesterségesen fertőzött beagle kutyák haematológiai eredményeit vizsgálva azt tapasztalták, hogy viszonylag későn, 7 héttel a fertőzés után alakult ki eosinophilia és a megfigyelés végéig (12 hét) fennmaradt (Vercammen et al., 1997). A parazita immunszuppresszív hatása okozhatja a késői reakciót.

Gyakori megbetegedést okoz a hazai kisállatokban a *Giardia duodenalis*. Kutyában az A, B, macskában a C, D, F genotípus okoz megbetegedést. Kutyában a fertőzést időnként enyhe eosinophilia kísérheti. Szarvasmarhában leírták az eosinophil sejtszám egyértelmű emelkedését a fertőzéssel kapcsolatban (Ayaz, 2009). Eosinophiliás macskákat vizsgálva, a *Giardiával* fertőzött állatok esetében átlagosan 2.6 G/l eosinophil granulocytá számot mértek (Center et al., 1990), de az sajnos nem derül ki ebből a vizsgálatból, hogy a *Giardia* fertőzött állatok milyen arányban mutatnak eosinophiliát. Saját vizsgálatunk keretében nem tapasztaltunk eosinophiliát *Giardia* fertőzött kutyák esetében, igaz, kis esetszámot volt módunk vizsgálni (ld.később).

Legfeljebb enyhe eosinophiliával jár a coccidiosis. Ragadozóknál az *Isoospora* (*I. canis*, *I. ohioensis*, *I. burrowsi*, *I. felis*, *I. rivolta*), *Cryptosporidium* (*C. canis*, *C. felis*), illetve *Neospora* (*N. caninum*) fajok okoznak fertőzést. A *Cryptosporidium* csak újszülött kölykökben okoz megbetegedést, az érettebb immunrendszerű állatokban nem tud megtelepedni. Toxoplasmosis esetében a fertőző köztigazdák (pl. kutya, ember) szöveteiben cystát képez a parazita, ami beindítja a parazitákkal szembeni immunválaszt, és eosinophilia lép fel. Egyes tanulmányok szerint végleges gazda macskafélékben leukopenia jellemző, eosinophilia nem alakul ki (Stagno et al., 1980). Ennek ellentmond, hogy 312 eosinophiliás macska vizsgálata során azt tapasztalták (Center et al., 1990), hogy az esetek kevesebb, mint 1%-ában igazolható az eosinophilia okaként *Toxoplasma* fertőzés, átlagosan 2 G/l eosinophil sejtszámmal (átlagosan 28.5 G/l emelkedett fehérvérsejtszám mellett).

A hazánkban egyelőre ritkán előforduló *Leishmania* fertőzés bőr és zsigeri leishmaniasisban nyilvánulhat meg. A parazitát lepkeszúnyog vektor terjeszti, és súlyos zoonózist okoz. Lepkeszúnyogok korábban nem éltek meg a magyarországi éghajlaton, de a globális felmelegedés hatására egyre több helyen észlelik felbukkanásukat, ezért a betegség terjedése várható. Ez az egysejtű parazita a phagocytá sejtekben szaporodik, képes túlélni a phagolysosomában, akárcsak a *Toxoplasma gondii*. Ez nagyban megnehezíti az immunrendszer számára a hatékony eliminálást, és a fertőzött kutyák tartós hordozói maradnak a parazitának. *L. chagasi*-val kísérletesen fertőzött kutyákat vizsgálva azt találták,

hogy akkor jelentkezik markáns vér eosinophilia, amennyiben a parazita és a lepkeszúnyog vektor nyálmirigy kivonata egyidejűleg kerül a szervezetbe (eosinophil sejtszám: 6 G/l 30 nappal a fertőzés után). Önmagában a nyálmirigy kivonat nem vált ki reakciót, és csupán a parazita promastigota bejutása is enyhébb eosinophiliát (1.5 G/l 30 nappal a fertőzés után, 2 G/l 90 nappal a fertőzés után) eredményez (Paranhos et al., 1993).

Az USA területén előforduló *Sarcocystis canis* fertőzés is kapcsán leírtak masszív eosinophiliát egy golden retriever kölyökben (Allison et al., 2006, eosinophil sejtszám 6.3 G/l).

1.2.1.2 Férgesség

Bélférges elleni védekezésben a bélnyálkahártya Peyer plakkjai és a mesenterialis nyirokcsomó lymphocytái szabályozzák az immunológiai folyamatokat. A parazita fehérjéinek hatására termelődő IgE molekulák a bél mucosarétegében lévő hízósejtekhez kötődnek, a degranuláció és citokinek hatására helyi gyulladás indul a férgek eliminálása céljából. A felszabaduló citokinek eosinophil sejteket vonzanak a bél nyálkahártyába, melyek további parazitaellenes anyagokat termelnek (Gergely és Erdei, 2006).

A humorális immunválasz során IgG, IgM és IgA is felszabadul, valamint fokozódik a nyálkatermelés, mely segíti a betolakodók eltávolítását (Wakelin, 1984).

Ragadozók fonálférgei közül leggyakrabban az orsóférgesek (*Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, macskában a *Toxocara mystax* v. *cati*) okoznak fertőzést. A lárvák szomatikus vándorlása során az izmokban, szervekben, eosinophil sejtes tokkal körülvett granulomákat képeznek (hypnobotikus, alvó lárvák). A szöveti vándorlás következtében parazitákra jellemző immunválasz alakul ki, IL-5 termelődik és eosinophilia alakul ki. Hat hónapos kor felett kialakulhat részleges immunitás a visszafertőződéssel szemben.

A fonálférgesek közül szintén gyakran okoz fertőzést az vakbélben élő ostorférges (*Trichuris vulpis*) kutyában, és macskában egyaránt. Petéi ellenállóak a környezetben, masszív szennyezést, és állandó visszafertőződést okozhat, u.n. „kennel féreg”. *Trichuris vulpis*sal kísérletesen fertőzött kutyák haematológiai

eredményeit vizsgálva egy bulgár kutatócsoport azt tapasztalta, hogy a fertőzések korai szakaszában jellemző eosinophilia kialakulása IL-5 felszabadulás következtében (Kirkova et al., 2005).

A kampósférgek is a fonálférgek közé tartoznak (*Ancylostoma caninum* - kutya, *A. tubaeforme* - macska, *Uncinaria stenocephala* - kutya, macska), és gyakori férgei háziállatainknak. Az *Ancylostoma* fertőződés leggyakrabban a lárva per os felvételével jön létre, de akár percután a sértetlen bőrön is bejuthat a lárva, mely az izom-kötőszövetekben hypnobotikus állapotba kerül, és szoptatáskor a tejjel ürül. A szöveti lárvavándorlás miatt az *Ancylostoma* fajok gyakran okoznak vér eosinophiliát. Az *Uncinaria* fajok kevésbé hajlamosak percután fertőzésre, és szöveti lárvavándorlásra. Idővel kialakul immunitás, amely véd az újrafertőződéstől.

Ritka féreg ragadozóknak a nyelőcsőféreg (*Spirocerca lupi*). A peték szájon át jutnak be, majd a nyelőcsőbe vándorolnak, és a falban granulomák alakulnak ki. Tünetek akkor jelentkeznek, ha a granuloma nyelési zavart, hányást okoz. Eosinophilia kialakulásáról nem találtam irodalmi adatot, bár a kórfejlődésre való tekintettel, ez valószínűsíthető.

A kutyákban és macskákban számos tüdőféreg is okozhat fonálféreg fertőzést (*Angiostrongylus vasorum* - kutya, *Aleurostrongylus abstrusus* - macska, *Oslerus osleri* - kutya, *Capillaria aerophila* - kutya, macska, *Crenosoma vulpis* - kutya, ritkán macska, *Filaroides milksi*, *F. hirthei* - kutya). A fertőzés a legtöbb faj esetében köztigazda csigák fogyasztásával történik, és légzőszervi panaszokat okoz. *Crenosoma vulpis* fertőzésről megjelent tanulmányban (Shaw et al., 1996) leírják, hogy a kialakuló eosinophilsejtes tracheobronchitist közepes fokú (15%) vér eosinophilia kíséri. A bronchoalveolaris lavage citológiai vizsgálata során viszont 75%-ban domináltak az eosinophil granulocyták. *Angiostrongylus vasorum* fertőzött kutyák vizsgálata mérsékeltbb eosinophiliát jelez (Chapman et al., 2004). Húsz kutya részletes haematológiai eredményeit vizsgálva azt tapasztalták, hogy közel az esetek felében, 9 kutyában kimutatható eosinophilia (1.4-2.8 G/l). Nyolc kutyában neutrophiliát és a vékép balra tolódását tapasztalták. A bronchoalveolaris lavage citológiai vizsgálata 10-ből 4 mintában mutatott enyhe eosinophiliát (10%), a többi mintában neutrophil granulocyták

domináltak. Eosinophiliás macskákat vizsgálva, *Aleustrongylus* fertőzést kevesebb, mint az esetek 1 %-ban diagnosztizáltak az eosinophilia okaként (Center et al. 1990). Átlagosan 2.2 G/l sejt számot tapasztaltak. Az eosinophilia 2-4 hét alatt alakult ki, és 24 hétig perzisztált az érintett állatokban.

Ritka fonálféreg ragadozóknál az *Onchocerca lupi*, melynek köztigazdája a púpos szúnyog, és a szem környéki szövetekben okoz elváltozást. Gyakorinak számít az USA nyugati részén, Európában ritka, egy magyarországi eset kapcsán jelent meg cikk a fertőzés előfordulásáról (Széll et al., 2001). Egy 2002-es görögországi tanulmány vizsgálta kutyák haematológiai eredményeit *Onchocerca* fertőzés kapcsán. Három év alatt 22 kutyát kezeltek onchocercosis-sal, és ezek közül csak nyolcnál volt igazolható vér eosinophilia (10-35% közötti). Egy esetben *Dirofilaria* fertőzés is fennállt a betegnél, a többi állatnál ezt kizárták (Kommenou et al., 2002). Humán *Onchocerca* fertőzött betegeket vizsgálva markánsabb eosinophiliáról számolnak be, és ennek háttérében I-es, és IV-es típusú hiperszenzitív reakció kialakulása feltételezhető (Wakelin, 1984).

A *Dirofilaria* fertőzés az éghajlatváltozással hazánkban is egyre gyakoribb, egyelőre a bőr dirofilariosis (*D. repens*) fordul elő, szívférgesség (*D. immitis*) csak néhány esetben került megállapításra. A mediterrán országokban viszont nagyon gyakori, ez a szúnyog közvetítette parazita fertőzés. Egy 2007-es bangkói felmérés (Niwetpathomwat et al., 2007) vizsgálta *D. immitis* fertőzött kutyák haematológiai eredményeit, és azt találták, hogy jellemzően a mikrofilariæmia stádiumában lép fel a mérsékelt-súlyos eosinophilia (2-13.4 G/l). *Dirofilaria repens* fertőzés kapcsán fellépő vér eosinophiliáról nem találtam irodalmi adatot, habár a parazita elterjedésével a magyarországi klinikai kisállatpraxisban, ezt enyhe formában, rendszeresen tapasztaljuk.

Ritkán fordul elő a húgyhólyagban élősködő *Capillaria plica*, mely általában tünetmentes fertőzést okoz, néha visszatérő cystitisben nyilvánul meg. A fertőzés köztigazda giliszta elfogyasztásával jön létre. Eosinophilia tekintetében irodalmi adatot nem találtam.

A fonálféreg mellett a galandférgesség is gyakori kutyában és macskában. Ezek a férgek jellemzően köztigazdák révén okoznak fertőzést, és nagyobb közegészségügyi jelentőséggel bírnak. Az echinococcus fajok (*E. granulosus*, *E.*

multilocularis), a Taeniák (*T. pisiformis*, *T. serialis*, *T. hydatigena*, *T. multiceps*, *T. cervi*, *T. ovis*, *T. crassiceps*, *T. taeniformis*), valamint az uborkamagképű galandféreg (*Dipilydium caninum*) előfordulása jellemző. Ritkábban okoz galandféreg fertőzést a *Mesocestoides lineatus*, *M. litteratus*, valamint a *Diphyllobothrium latum* (széles galandféreg).

A bélférgességet kísérő vér eosinophilia megjelenését ragadozóknál leírták (Saror et al., 1979., Center et al., 1990), dolgozatomban második fejezetemben foglalkozom a hazai tapasztalatokkal.

1.2.1.3 Ízeltlábú paraziták

Az endoparazitózisokhoz hasonlóan, az ectoparaziták közül is azok emelik inkább az eosinophil granulocyták arányát a vérben, melyek a szövetekkel intenzívebb kapcsolatba lépnek, és immunreakciót képesek generálni, így elsősorban a szövetek közé fúródva élősködő atkák.

A *Sarcoptes* és *Demodex* atkás fertőzés kapcsán kutyában mérsékelt vér eosinophiliát tapasztaltak: 6.75%, illetve 9%-ot (Dadhich és Khanna, 2008). Hasonló a helyzet a kutyák és macskák *Otodectes cynotis* fülrühössége és *Notoedres cati* fejrühösség, valamint macska *Demodicosis*a kapcsán. Az érintett állatok bőrbioptátumait kórszövetteni metszetben vizsgálva, a parazitákkal fertőzött bőrterületek masszív infiltrációja látható eosinophil granulocytákkal, a vérbeli arány azonban jelentősen nem emelkedik. A macskák *Otodectes cynotis* fülrühössége viszont gyakran vált ki hiperszenzitivitási reakciót, és ennek kapcsán kifejezett vér eosinophiliát (Georgi et al., 1992).

Egy Svéd tanulmány (Lilliehöök et al., 2000) eosinophiliás eseteket vizsgálva azt tapasztalta, hogy a masszív vér eosinophiliával diagnosztizált kutyák (2.2 G/l felett) mindössze 11%-ában találtak parazitás fertőzést a háttérben (7%-ban *Sarcoptes* rühösség, 4%-ban *Pneumonyssoides caninum* orr atkásság okozta az eosinophiliát). Az eosinophiliával járó esetek közel fele emésztőszervi, légúti, vagy bőrgyulladás következménye volt, illetve 8%-ban nem derült fény az eosinophilia okára. Ezek az eredmények természetesen a skandináv éghajlati viszonyok mellett előforduló betegségekre vonatkoztathatóak, hiszen meghatározó, hogy Svédországban nincs dirofilariosis, kisebb a kutyák száma

négyszázötven négyzetkilométerenként, és gyakorlatilag nincsenek kóbor állatok, így kisebb a parazitózisok terjedésének esélye. Ezen túl a tanulmány rámutat, hogy rottweilerek különösen gyakran érintettek eosinophiliával járó betegségekben, és a többi fajtához képest magasabb eosinophil sejtszámmal reagálnak hasonló kórképek kapcsán. Ezt megerősítették egyéb tanulmányok is, miszerint a fajta hajlamosabb eosinophiliás gastroenteritisre (Guilford, 1996), valamint idiopathicus eosinophilsejtes meningoencephalitisre (Bennet et al., 1997, Olivier et al., 2010).

A *Pneumonyssoides caninum* orr atkásság egyértelműen eosinophiliát eredményez (eosinophil sejtszám 4.1 G/l), hazánkban nem terjedt el a parazita.

A kullancsokkal szembeni immunreakciók kialakulásában a vérszívás alatt a parazita nyálából bejutó anyagok, mint antigének a meghatározóak. Ezek az anyagok a vérszívás után is napokig a bőrben maradnak, és helyi gyulladást, valamint védekező reakciót indítanak be. A folyamat során többek között eosinophil granulocyták vándorolnak a csípés helyére és számuk mérsékelten megnőhet a vérben is (Wakelin, 1984).

A macska szőrtetve (*Felicola subrostratus*), és a ragadozóatka (*Cheyletiella parasitivorax*) fertőzés kapcsán jelentkező vér eosinophiliáról irodalmi adatot nem találtam.

Ízeltlábú paraziták csípése kapcsán fokozott eosinophilia lép fel, amennyiben a parazita hiperszenzitivitási reakciót is kivált a gazdaszervezetben. Tipikus ez a jelenség bolhásság kapcsán, kevésbé ismert macskák fülrühössége esetében (Georgi et al., 1992). Eosinophiliás macskákat vizsgálva az esetek legnagyobb részében (20%) bolhaekzéma állt az eosinophilia hátterében, átlagosan 3.3 G/l eosinophil sejtszámmal (Center et al., 1990). A bolhanyál allergia macskában eosinophil plakk formájában is manifesztálódhat (Moriello és Manson, 1995).

Ritkán egyéb ízeltlábúak csípése is kivált túlérzékenységi reakciót. Leírták többek között a fiatal, nagytestű kutyákban tapasztalható eosinophilsejtes furunculosis, mely igen gyors lefolyású. Az pofán megjelenő papulák, és csomók gyorsan kifeléyesednek. Kórszövettani vizsgálat során látható, hogy a szőrtüszőket eosinophil granulocyták veszik körül, kitöltik azokat, a szőrtüszők felrepednek. Vérzés, oedema, és fekélyesedés kíséri az elváltozást. A tünetek

corticosteroidok hatására gyorsan javulnak, feltételezhetően pók, darázs, esetleg szúnyogcsípés indítja el a reakciót (Ihrke et al., 1992). Az elváltozást vér eosinophilia kísérheti (eosinophil sejtszám: 3.2 G/l, Curtis et al., 1995). Macskában is leírtak ehhez hasonló kórképet szúnyogcsípés kapcsán „mosquito bite hypersensitivity” néven (Mason és Evans, 1991). Szúnyogcsípés kapcsán macskában eosinophil granuloma is kialakulhat (Moriello és Manson, 1995).

1.2.2. Allergiás betegségek

Az allergia a szervezet túlérzékenységi reakciója külső vagy saját anyaggal szemben. Az allergiás reakciók több típusa ismert (I, II, III, IV típusú hiperszenzitivitási reakció). A klinikai gyakorlatban jelentős esetszámot képviselő, krónikus panaszokat okozó inhalációs, vagy táplálék allergia során az I-es típusú hiperszenzitivitási reakció dominál, ezért a későbbiekben röviden, és csak ezzel foglalkozom. Az kisállatpraxisban előforduló allergiás betegségekre részleteiben nem térek ki, ezt táblázatban foglaltam össze (1. Táblázat).

Az I-es típusú hiperszenzitivitási reakció során az allergén hatására a hízósejtek citokineket (IL-5, IL-1, TNF alfa) termelnek. Elsősorban az IL-5 hatására megindul az eosinophil granulocyták termelődése, aktiválódása. A többi citokin chemokinek termelését indítja el, ami az eosinophil granulocyták szövetek közé való vándorlását aktiválja. Az allergén, antigén prezentáló sejteken keresztül a T-lymphocyták T-helper-2 sejtekké való alakulását és IL-5, IL-4 termelését indítja el. Az IL-5 az eosinophiliáért, az IL-4 az IgE termelésért felelős. Az antigénprezentáló sejtek is hozzájárulnak egyéb citokinek termelése révén az epithel sejtek, hízósejtek chemokin képzéséhez (Rothenberg, 1998). Az allergiás folyamatok ezért jellemzően eosinophiliával járnak, de ennek mértéke különböző. A kialakuló vér eosinophilia, és a szövetek eosinophil granulocytákkal való infiltrációja nem áll egyenes arányban egymással, jellemző, hogy az ismétlődő antigéniger gyorsabb, és nagyobb mértékű eosinophiliához vezet. Amennyiben az allergén a vérbe jut (pl. gyógyszer beadás, rovarcsípés esetén), az azonnali hiperszenzitivitási reakció drámai mértéket öltve, akár halálos anaphylaxiás sokkhoz vezethet.

Az allergiás betegségek speciális típusát képviselik az autoimmun betegségek. Ezekben a kórképekben a szervezet saját anyagaival szemben lép fel immunreakció, enyhébb-súlyosabb tüneteket okozva.

1.2.3 Gyulladásos folyamatokat kísérő eosinophilia

Gyulladásos folyamatok részjelenségeként is tapasztalható időnként mérsékeltebb eosinophilia bakteriális (Staphylococcus, Streptococcus, pl. osteomyelitis kapcsán, Dehghani, 2005), gombás (Cryptococcus), esetleg vírusfertőzések (FIP) kapcsán. Jellemzően eosinophilia kíséri továbbá a kutyák panostitisét (Kahn, 2005).

1.2.4. Eosinophiliás leukaemia (EL)

Az EL nagyon ritka kórkép, általában hányás és hasmenéses tünetek kapcsán kerül diagnosztizálásra. A csontvelő fokozott eosinophil granulocytá produkciója miatt eosinophil granulocyták árasztják el a vérpályát, és infiltrálják a szerveket. Jellemző, hogy sok éretlen alak (band eosinophil, eosinophil metamyelocytá) található a vérben (Morrison, 2002). A kórképet nehéz elkülöníteni a HES-től, a biztos diagnózishoz cytogenetikai analízis szükséges.

1.2.5. Tumor-asszociált eosinophilia

Több daganattípussal kapcsolatban tapasztalható a vérben az eosinophil granulocyták arányának emelkedése. Kutyák esetében többek között T-sejtes lymphoma (Marchetti et al., 2005), lymphomatoid granulomatosis (Leblanc et al., 1990), mastocytoma (Cowgill és Neel 2003), fibrosarcoma (Couto, 1984), carcinoma (Losco 1968, Conto 1984), és thymoma kapcsán (Duncan és Prasse, 2011).

A T-sejtes lymphomák humán vizsgálatait azt igazolták, hogy a T-lymphocyták fokozott IL-5 termelése miatt alakul ki eosinophilia. A mastocytomák jellemzője a tumor eosinophil granulocytás beszűrődése, és gyakran kísérőjelensége a vér eosinophilia.

Macskák esetében is leírták a tumor-asszociált eosinophiliát mastocytoma (Antognoni et al., 2003: három érintett macskából egy esetben tapasztaltak 38%

vér eosinophiliát) lymphoma, akut leukemia (eosinophil granulocytá szám 14.36 G/l, az össz fehérvérsejtszám 27.1 G/l, Gilroy et al., 2011), sarcoma, valamint átmeneti sejtes húgyhólyagrák kapcsán (Sellon et al., 1992). Ritkán tapasztalható eosinophilia FeLV pozitív macskák haemopoetikus zavarai kapcsán is.

1.2.6 Endokrin betegségek

1.2.6.1 Hypoadrenocorticismus, Addison kór

Addison kór esetében feltehetően a corticosteroid hormonok hiánya vált ki esetenként eosinophiliát (Bartges és Nielson, 1992). Irodalmi adatok szerint a kutyák esetében a betegek 10-20%-ában tapasztalható az eosinophil sejtszám emelkedése, gyakran lymphocytosissal együtt (Klein és Peterson, 2010, Duncan és Prasse, 2011). Az eosinophil sejtszám eshet a normál tartományba, esetenként csökkent értéket mutathat, diagnosztikai értéke ezért csekély. Hasonló eredményeket tapasztaltak macskák vizsgálata során is, 10 állatból egynél állapítottak meg abszolút eosinophiliát (Peterson et al., 1989).

1.2.6.2 Macskák hyperthyreosisa

A kórkép a magas tiroxin szint miatti stresszreakció következtében járhat eosinopeniával, de leírják, hogy egyes esetekben eosinophilia jelentkezik (Duncan és Prasse, 2011). Eosinophiliás macskák vizsgálata során (Center et al., 1990) 312 esetből mindössze 3 esetben volt az eosinophilia háttérében hyperthyreosis, és átlagosan 2.3 G/l értéket mértek.

1.2.7 Idiopátikus eosinophiliával járó kórképek

1.2.7.1. Hypereosinophilás szindróma kutyában és macskában (HES)

Kutyában és macskában is előfordul ez az ismeretlen oktanú, ritka kórkép. Macskában gyakoribb, valamint rottweiler fajtájú kutyában, feltehetően fajtadiszpozíció miatt (Duncan és Prasse, 2011, Skyes et al., 2011). Az első esetet 1981-ben írták le macskában (Hendrick, 1981).

A kórkép nagyon hasonló az EL-hoz, elkülönítése nem könnyű a daganatos formától. HES esetében enyhébb fokú anaemia tapasztalható, de a fő különbség,

hogy elsősorban az érett eosinophil granulocyták aránya emelkedik a vérben, míg EL esetében sok éretlen alak előfordulása jellemző.

Egy humán tanulmányban idiopathicus HES-ben szenvedő betegek vizsgálata kapcsán több beteg véreből izoláltak aberrált immunfenotípusú T-lymphocytá sejt vonalakat (Simon et al., 1999), melyek IL-5 túlprodukciója okozta az extrém eosinophiliát. Ezeknek a betegeknek génteszt alapján tirzon-kináz inhibitorokat (imatinib) adnak, mivel a tirozin-kináz aktivitás a myeloproliferatív betegségek pathogenezisében kulcsfontosságú, és génhiba miatt ezekben a betegekben túlprodukció alakul ki. A humán esetekben 5-ből 4 bizonyul imatinib érzékenynek (Cools et al., 2003).

Az idiopathicus HES esetében humán vonalon hiperszenzitívási reakciót és immunkomplex képződést feltételeznek a háttérben, melyek lerakódnak egyes szervekben és kemotaktikus aktivitásuk révén oda vonzzák az eosinophil granulocytákat (Hendrick, 1981).

Macskákban leginkább a középkorú, európai rövidszőrű fajta érintett, nőstényekben gyakoribb. A HES fő jellemzője a vér eosinophilia (1.5-50 G/l), ehhez társul a szervek eosinophil granulocytákkal való infiltrációja. Azok a szövetek hajlamosak különösen infiltrálódni az eosinophil sejtekkel, melyek hízósejtben gazdagok, így ez különösen jellemző jelenség a bőr, az emésztőrendszer és a légutak esetében (Duncan és Prasse, 2011). Ezek a sejtek termelnek chemokineket melyek az eosinophil granulocytákat a szövetek közé való vándorlásra készítetik. Fajonként különbség mutatkozik az infiltrálódott szervek tekintetében, emberben tipikus a szív, és tüdő érintettsége, míg macskában a csontvelő, a máj, a lép és a nyirokcsomók infiltrációja dominál. Ritkábban érintett szervek a bőr, szív, pancreas, gyomor, vese, mellékvese, pajzsmirigy. Kutyában a máj, a lép, a tüdő, és a csontvelő (4. kép, 40. oldal), gastrointestinális traktus érintettsége jellemző (Skyles et al., 2001), de feljegyeztek egy esetet német juhászkutyában, ahol emberhez hasonlóan a szív, a tüdő és a harántcsíkolt izmok infiltrációja volt meghatározó (Aroch et al., 2001). Az eosinophil granulocyták által termelt mérgező anyagok (hidrogén-peroxid, szuperoxid-anion) miatt visszafordíthatatlan szövetkárosodás alakul ki, mely elhulláshoz vezet (McEwan et al., 1985).

A HES nem jár jellegzetes tünetekkel, gyakori a levertség, étvágytalanság, hányás, hasmenés, fogyás. Időnként görcsök, láz, illetve viszketés is felléphet. Fizikális vizsgálattal lép és májduzzanat, nyirokcsomó duzzanat, esetleg láz, kiszáradás, megvastagodott bélfalak észlelhetők. Hematológiai vizsgálattal a vér eosinophilia és enyhe fokú anaemia tűnhet fel. Biokémia vizsgálatok jelezhetik a máj érintettségét, illetve műszeres vizsgálatokkal is igazolható lehet a splenomegalia, hepatomegalia, bélfal vastagodás. Citológiai vizsgálattal látható a szervek infiltrálódása eosinophil granulocytákkal, amely a csontvelő esetében elérheti az összsejtszám 40%-át is.

A kezelés állandó corticosteroid terápiával, illetve kemoterápiás szerekkel kísérelhető meg, de a megbetegedés rosszul reagál gyógyszerekre, csupán 48-91 nap az átlagos túlélés. Súlyos anaemia esetén indokolt lehet vértranszfúzió adása. Macskák esetében prednizolon, és hydroxycarbamide adagolásával próbálkoztak eddig, kiegészítve interferon alfa adagolásával (Takeuchi et al. 2008), csekély eredménnyel. A leghosszabb túlélés prednizolon-hydroxycarbamid terápiával 28 hónap volt (Muir et al., 1993). A legtöbb állat a rossz általános állapot miatt 1 hónapon belül elaltatásra kerül.

1.2.7.2 Idiopathicus eosinophilsejtes gyulladás a szervezet egyéb szervrendszeriben

Több szervrendszert érintően leírtak idiopathicus eosinophilsejtes gyulladást, így a gyomor-bél rendszer, légutak, húgyhólyag, idegrendszer, és a bőr területén. Ezek a kórképek a HES-től annyiban különböznek, hogy az eosinophilsejtes szöveti infiltráció és szervkárosodás lokalizált formában lép fel, azonban a határok elmosódnak. Egyes esetekben szisztémás tünetek jelentkeznek, eosinophilia és több szervet érintő súlyos eosinophil sejtes infiltráció kapcsán (klasszikus HES), máskor egy szerv eosinophilsejtes infiltrációja meghatározó, de enyhébb eosinophil sejtes beszűrődés más szervekben is igazolható kórszövettanilag. Végül előfordul, hogy csak egy szervrendszert érint a sejtes infiltráció, és az itt fellépő szövetkárosodás kapcsán kialakuló tünetek uralják a kórképet (Hendrick, 1981). A kórképek pontos oka nem ismert, a háttérben hiperszenzitivitási reakció

feltételezhető. A szöveti infiltrációban dominálnak az eosinophil granulocyták, de jellemző a hízósejtek, és plazmasejtek nagyobb arányban való megjelenése is.

1.2.7.2.1 Eosinophiliás bőrgyulladások

Eosinophil granuloma komplex kutyában és macskában (EGC)

A macskák eosinophil granuloma komplexe inkább tünetegyüttes mint önálló kórkép, több megjelenési formája is ismert, melyek együtt, vagy külön-külön is kialakulhatnak. Lehet fekélyes forma (indolent ulcer), eosinophil plakk, vagy eosinophil granuloma. Az elváltozás gyakran tapasztalható allergiás állatokban, szúnyogcsípést követő hiperszenzitivitás miatt eosinophil granuloma, bolhanyál allergia következtében eosinophil plakk alakulhat ki (Moriello és Manson, 1995). Nőstényekben valamelyest gyakoribbak az elváltozások, melyek a bőr, bőrnyalvakhártya átmenet, és szájüreg területén fordulnak elő. Gyakran jelentkezik egy évnél fiatalabb állatokban, és 3-5 hónapon belül spontán gyógyulás is bekövetkezhet.

A fekélyes forma tipikus lokalizációja a felsőajak, a dens caninus magasságában, és gyakran csak az egyik oldal érintett. A fekély vörösesbarna, kör alakú, és kis peremmel bír. Fájdalom és viszketés jellemzően nem kíséri az elváltozást, regionális nyirokcsomó duzzanat előfordulhat. A fekély ritkán pikkelysejtes carcinomává alakulhat. Ebben a megjelenési formában a vér és szöveti eosinophilia azonban nem jellemző (Scott et al., 1995).

Az eosinophil plakk tipikus megjelenési formája a has és a belső combok területén jelentkező kerekded, a bőrből kiemelkedő pirosas göbök kialakulása, mely fekélyesedhet. Gyakran érintett a fej és nyaktájék. Súlyosfokú viszketés kíséri a panaszt, és jellemző a markáns vér eosinophilia és eosinophilejtes, hízósejtes infiltráció a bőrben. A viszketés és vakaródzás miatt ebben a formában gyakori a másodlagos bakteriális fertőzés.

Az eosinophil granuloma esetében főleg a combok hátsó része, valamint az arc és szájüreg érintett, különösen a nyelv és a szájpadlás (Scott et al., 1995). Ez a forma nem jár viszketéssel, ezért gyakran mellékleletként kerül felismerésre. A granuloma jól körülhatárolt, a bőrből kiemelkedő jellegzetesen linális megjelenésű

(linear granuloma), fekélyesedés is előfordulhat. Ritkán a conjunctiva is érintett. A bőr eosinophil granulocytákkal, hízósejtekkel infiltrálódott, de vér eosinophilia nem mindig kíséri ezt a formát, jellemzően csak akkor, ha a szájüreg is érintett.

Ritkán előfordul macskában eosinophilsejtes (proliferatív) keratitis, mely a cornea temporalis limbosa felől induló vascularizációban, és a cornea sejtes infiltrációjában (eosinophil granulocyták, plazmasejtek, hízósejtek) nyilvánul meg. Ennek következtében a cornea plakk formában megvastagszik. Az elváltozás corticosteroid és megesztrol acetát kezelésre jól reagál, feltehetően ez is ritka részjelensége a macskák eosinophil granuloma komplexének (Kirk, 1983).

Mindhárom forma kezelése sikeres lehet corticosteroidok alkalmazásával, illetve ciklosporin, chlorambucil, aurothioglucose is adható (Kahn, 2005). Előfordul spontán gyógyulás is 3-5 hónap után (Scott et al., 1995). Terápiarezisztens esetekben sugárterápia, lézer-, és krio-sebészet, esetleg immunmoduláns gyógyszerek (levamisol, tiabendazol) alkalmazása is eredményes lehet. Kísérletes kezelést végeztek PRL 120 (palmitoylethanolamide) adagolásával, mely hatását a hízósejtek degranulációjának gátlásával fejt ki. Egy hónapos kezelés után az állatok 64.3 %-ában csökkent a viszketés a bőrpír, és az alopecia. Az eosinophil granulomás macskák jobban reagáltak a gyógyszerre, mint az eosinophil plakk-kal érintettek (Scarampella et al., 2001). Hatékonyak lehetnek a progesztagének (megesztrol acetát, medroxyprogesteron acetát) is, de számos mellékhatásuk miatt ez nem korszerű választás.

A kutyák eosinophil granulomája ritka, idiopathicus kórkép, mely főleg a bőrt és a szájüreget érinti. Az esetek 80%-ában 3 éves kor alatt, főleg kanokban (72%) fordul elő. Különösen gyakori szibériai huskyban (76%), és cavalier king charles spánielben. Az elváltozás nagyon jól reagál corticosteroidokra, és egyes állatokban szezonális kiújulás tapasztalható, ami valószínűsíti, hogy a tünetegyüttes valójában egy hiperszenzitivitási reakció megjelenési formája. Hasonló elváltozásokat leírtak emberben is, jellemzően rovarcsípés, tuberculin teszt kapcsán (Scott et al., 1995).

Az érintett állatokon göbök, plakkok jelentkeznek, a szájpadlason, a nyelven, a hastájékon (kanoknál jellemzően a praeputium környékén), ritkán a külső hallójáratban. Az elváltozások nem fájnak, nem viszketnek, egyéb panasz nem

jelentkezik. A diagnózis kórszövettani vizsgálattal hozható meg, jellemző az eosinophilsejtes és histiocytás infiltráció, valamint kollagén degeneráció (eosinophil granulocyták kollagenáz aktivitásának következtében, Moriello és Manson, 1995). Vér eosinophilia alkalmanként jelentkezik. Egy szibériai husky esetében szemhéjszéli elváltozásként tapasztalták, és corticosteroid terápiára teljes gyógyulás következett be (Vercelli et al., 2005).

Kutyák eosinophilsejtes furunculosisa

A korábban már tárgyalt, akut lefolyású bőrbetegséget (15. oldal) a kutyák orrtájékán kialakuló sebek, papulák, fekélyek jellemzik, vér eosinophilia, és a bőr eosinophil granulocytás infiltrációja jellemző. Feltehetően ízeltlábúak csípése okozza a gyorsan kialakuló, és corticosteroidra jól reagáló kórképet (Curtis et al., 1995).

Kutyák steril eosinophilsejtes pustulosisa

A kutyákban kialakuló vér (eosinophil sejtszám átlagosan 5.6 G/l, Scott et al., 1995) és szöveti eosinophiliával kísért bőrelváltozás feltehetően hiperszenzitivitási reakció eredménye, de pontos oka ismeretlen. Hirtelen alakul ki, és testszerte, különösen a törzsön jelentkező viszkető kipirult papulák, pustulák. Perifériásan terjednek, miközben az elváltozások közepe gyógyul, és hiperpigmentálódik. Egyéb tünet nem kíséri a bőrelváltozásokat és sem ivari, sem fajtadiszpozíció nem jellemző. Az elváltozás általában corticosteroidokra jól reagál, illetve megkísérelhető a kezelés antihisztamin és omega-6, omega-3 zsírsavak kombinált adagolásával.

Kutyák steril eosinophilsejtes fülkagyló gyulladása

Ritkán, ismeretlen okból jelentkezik a kutyák fülkagylójának belső oldalán papulák, és pörkök formájában a hallójáratot nem érintő elváltozás (Scott et al., 1995). Szövettanilag eosinophilsejtes folliculitis és furunculosis igazolható, viszketés nem mindig jelentkezik. Felületi és szisztémás corticosteroid kezelésre jól reagáló elváltozás, a háttérben hiperszenzitivitási reakció feltételezhető, de a pontos ok ismeretlen.

Kutyák proliferatív eosinophilsejtes otitis externája

Chronikus egyoldali fülgyulladásal kezelt kutyákban írták le ezt a kórformát, mely a külső hallójáratban a hallójáratot elzáró polipózus növedékekben manifesztálódik. Biopsziával papillomatózis, proliferatív eosinophiliás dermatitis és eosinophil granuloma állapítható meg. Az epidermisben eosinophil mikrotályogok lehetnek (Scott et al., 1995). Kezeléshez a sebészi kimetszés célravezető.

Eosinophilsejtes/mastocytás dermatitis Devon Rex macskában

Az elváltozást öt, egymással rokonságban nem álló Devon Rex fajtájú macskában írták le. Az elváltozás a törzs, esetleg a mellkas ventrolaterális területein tapasztalható szimmetrikus megjelenésű bőrpír, papulák formájában. Viszketés, és pigmentáció csak a bakteriálisan felülfertőzött esetekben jelentkezett. A bőr hízósejtekkel és eosinophil granulocytákkal beszűrődött, corticosteroid kezelésre az elváltozás jól reagál (Noli et al., 2004). Az elváltozás klinikailag hasonló, mint a sphinx fajtájú macskákban leírt urticaria pigmentosa, kivéve, hogy ott a bőr hízósejtes infiltrációja dominál (Vitale et al., 1996).

1.2.7.2.2. Eosinophiliás gastroenteritis (EGE)

Az eosinophiliás gastroenteritis kutyában is macskában előfordul, általában vér eosinophilia kíséretében. Gyakorinak számít német juhászban (Hall, 1967) és cocker spánielben (Strande et al., 1954). Pontos oka ismeretlen, a háttérben per os bejutó antigénre adott hiperszenzitivitási reakció feltételezhető. Emberekben gyakrabban alakul ki asztmás, vagy allergiás egyéneknél (Quigley, 1981). Esetenként egyidejűleg fennálló parazitózist is diagnosztizálnak állatokban, ezért nem zárható ki, hogy parazitózis kapcsán kialakuló fokozott immunológiai válaszreakció is okozhatja a bántalmat (Hayden és Kruiningen, 1973).

Jellemző tünet a krónikus, esetenként véres hasmenés, hányás, fogyás. Leggyakrabban a gyomor és a vékonybelek érintettek, de kialakulhat elváltozás a nyelőcső, a vastagbél, és a végbél területén is. A mesenterialis nyirokcsomók megnagyobbodtak. A has tapintásával, illetve hasi ultrahang vizsgálattal megállapítható a bélfalak megvastagodása, mely a bélfal muscularis mucosa

rétegének hypertrophiája miatt alakul ki. Kórszövettanilag a bélfal eosinophil granulocytákkal infiltrált (Rodríguez et al., 1995). A súlyos bélfal károsodás akár spontán perforációhoz is vezethet. Egy Bouvier fajtájú kutyában a jejunum antimesenterialis oldala mintegy 15 cm hosszúságú szakaszon megnyílt EGE következtében. Szövettanilag megállapították, hogy a bélfal eosinophilsejtes infiltrációja következtében kialakuló muscularis mucosa és submucosa károsodás vezetett a perforációhoz (Gaag et al., 1983).

Kutyák esetében a megbetegedés prednizolonra általában jól reagál, macskák viszont alig javulnak corticosteroid kezelésre, rövid (pár hetes-hónapos) túlélésre lehet csak számítani. Emberek esetében immunhisztokémiai vizsgálatokkal megállapították, hogy a bélfal károsodást elsősorba az eosinophil granulocyták granulumaik magjában található MBP enzim okozza. Az elváltozott bélszakaszokon ezt az anyagot a bélben kimutatták, valamint igazolták, hogy az itt található eosinophil sejtek granulumaiban megtalálható az ECP, és EPO enzim, de az MBP nagyobb részt kiürült a granulumból (Torpier et al., 1988).

1.2.7.2.3 Tüdő eosinophilsejtes infiltrációja (PIE-syndrom, Pulmonary Infiltration with Eosinophilia)

A PIE-syndromát először emberben írták le, majd kutyában is feljegyeztek nagyon hasonló eseteket. Gyakrabban tapasztalható szibériai husky és alaszakai malamut fajtájú kutyában (Clercx et al., 2000). A bántalomra jellemző a tüdő és hörgők nyálkahártyájának eosinophilsejtes infiltrációja, mely krónikus köhögést, neheztelt légzést, és változatos légzőszervi tüneteket okoz. Gyakran vér eosinophilia kíséri a tüneteket. A bántalom lehet enyhe, de súlyos akár fatális is. A betegség háttérben állhat parazitózis (krónikus dirofilariosis, Grauer és Riedesel, 1977), illetve feltételezhető hiperszenzitivitási reakció, bár a kiváltó allergént legtöbbször nem sikerül beazonosítani (idiopathicus formának tekinthető).

Egy 23 kutyát vizsgáló tanulmányban a kutyák mindegyikénél kimutattak elváltozást a mellkasröntgenen (broncho-intersticiális rajzolat, alveolaris rajzolat, bronchiectasia jelei), bronchoscopiával az esetek 70%-ban mucopurulens váladék volt látható a légutakban. A váladékból tenyésztéssel egyes állatokban baktériumokat, két esetben Aspergillust tudtak izolálni, de a minták 36%-ban

negatívak voltak. A bronhoalveolaris lavage váladék citológiai vizsgálatával megállapították, hogy a sejtek 50-90%-a eosinophil granulocytá. Az esetek 61%-ban tapasztaltak vér eosinophiliát is (Clercx et al., 2000). A kutyák 90%-a jól reagált prednizolon kezelésre, napok alatt enyhült a köhögés, néhány állatban a terhelés utáni köhögés azonban megmaradt. Egy állat állapotában csak minimális javulás következett be, ennek oka feltehetően a prednizolon kezelés szabálytalansága, a megkezdett kezelés átmenti felfüggesztése.

Kutyában leírtak egy súlyosabb tünetekkel járó granulomás eosinophilsejtes tüdőgyulladást, mely a tüdőben változatos méretű góccok képződésével, súlyos tünetekkel, és általában elhullással jár. Vitatott, hogy önálló kórkép, vagy a PIE szindróma súlyosabb formájáról van-e szó (Rotz et al., 1986).

1.2.7.2.4. Eosinophiliás meningoencephalomyelitis (EME)

Fiatal (6-18 hónapos) kutyákban ritkán tapasztalható, idegrendszeri tünetekben megnyilvánuló bántalomról van szó. Különösen gyakori rottweiler és golden retriever fajtájú kutyában (Olivier et al., 2010). Macskában is leírták, de nagyon ritkán tapasztalható (Schultze et al., 1986). A tünetek változatosak, gyakori a levertség, a megváltozott viselkedés, mozgászavar, görcsrohamok, előfordulhat arcidegbénulás, anisocoria és nyaki fájdalom is. Vér eosinophilia jellemzően kialakul (eosinophil sejtszám: 2.1-10.4 G/l), valamint a liquorban eosinophilsejtes pleocytosis és fehérjetartalom növekedés tapasztalható. A diagnózishoz ki kell zárni parazitás fertőzéseket, (*Dirofilaria immitis*, *Toxoplasma gondii*, *Neospora*, *Angiostrongylus*, *Baylisascaris*), valamint a gombás fertőzést (*Cryptococcus*), és a szteroid rezponzív meningoarteritist (SRMA). Emelkedhet a liquor eosinophil sejtszáma bakteriális, vírusos fertőzések, illetve ritkán porckorongsérv kapcsán, de általában nem éri el a 10%-ot (Windsor et al., 2009).

Az EME kezelésére corticosteroidokat javasolnak, melyek hatékonysága nagyon változó. Előfordulhat teljes felépülés, de egyes esetekben visszamaradnak idegrendszeri tünetek, illetve gyors állapotromlás és elhullás is bekövetkezhet (Bennett et al., 1997). A feltételezések szerint itt is egy ismeretlen antigén hatására kialakuló hiperszenzitivitási reakció állhat a háttérben, mely eosinophilsejtes beszűrődést eredményez az idegrendszerben, és a lágy

agyburokból kiindulva kiterjedhet az agyvelőre, és a gerincvelőre is. Az ide vándorló eosinophil granulocytákból felszabaduló káros anyagok (elsősorban az EDN, valamint az MBP, ECP, EPO) okolhatók az idegsejtek károsodásáért. Valószínűleg a kezelés megkezdésekor fennálló károsodás mértéke szabja meg a terápia hatékonyságát (Bennett et al., 1997).

1.2.7.2.5. Eosinophiliás cystitis

Három idősödő (9-12 éves) kutyában jelent meg eseteírás eosinophilás húgyhólyaggyulladás előfordulásáról. Mindhárom kutyában krónikus cystitis, és urolithiasis szerepelt a kórelőzményben, és a hólyagfal daganatszerű megvastagodása, fibrózus növedékképződése is jelentkezett.

A kórszövettani vizsgálattal a daganatos elváltozást kizárták, a hólyagfal gyulladáshozos sejtekkel, többek közt nagy számban eosinophil granulocytával infiltrálódott. A kutyák a cystitis és urolithiásis kezelése (sebészi eltávolítás és diéta) kapcsán meggyógyultak, visszaesés nem jelentkezett. A vér eosinophilia tekintetében nincs adat az esetek kapcsán.

A chronikus eosinophiliás cystitis oktana, és kórlefolyása nem tisztázott, feltételezhető, hogy az elhúzódó gyulladás következtében képződő IgE-antigén immunkomplexek bejutnak a hólyagfalba, valamint IgA termelődik. Ennek hatására aktiválódnak az eosinophil granulocyták. A hólyagfalban IL-5 kimutatható, ezt vélhetően az aktiválódott eosinophil granulocyták termelik, és autokrin úton tovább stimulálják saját termelődésüket, aktivációjukat (Fuentealba és Illanes, 2000).

1.2.7.2.6 Eosinophil myositis

Ezt a nagytestű kutyákban kialakuló rágóizom gyulladást eosinophiliás myositisnek nevezik, mert a betegség kezdeti szakaszában gyakran tapasztalható vér eosinophilia (20-40%). Kóroktana nem tisztázott, a háttérben autoimmun ok feltételezhető (Karsai és Vörös, 1999.)

A betegség általában bilaterálisan jelentkezik, és főleg a m. masseter, m. temporalis érintett. Az akut szakaszban a duzzadt, fájdalmas rágóizmok miatt

szájzár alakul ki, mely táplálék felvételi zavart okoz, az állatok lefognak. Idült szakaszban a rágóizmok sorvadtak, helyükön bemélyedés alakul ki.

Az akut szakaszban a kezelés corticosteroidok immunszuppresszív adagjával megkísérelhető, az idült szakaszban már nincs lehetőség a kezelésére. Az állatok a súlyos állapotromlás miatt, általában másodlagos betegségek következtében hullanak el (Karsai és Vörös, 1999).

2. Saját vizsgálatok

Egy korábbi tanulmányban vizsgálták a parazitózis és eosinophilia kapcsolatát (Saror et al., 1979). Azt tapasztalták, hogy a férgekkel (kampósférgek, galandférgek, fonalférgek, coccidiumok önálló vagy kevert fertőzése) való fertőzöttség szignifikánsan emelte a vérben az eosinophil granulocyták számát (átlag 1.3-2.61 G/l-re), míg a fertőzés a lymphocyták és monocyták számát nem befolyásolta. Az eredményeket féregfajonkénti összehasonlításban nem vizsgálták. Jelen vizsgálat célja a féregfertőzések és eosinophilia kapcsolatának feltérképezése hazai betegeket haematológiai és parazitológiai eredményeit vizsgálva. A 2008 január 1., és 2012 december 31. közötti időszakban vizsgáltuk azon kutyák laboratóriumi eredményeit, melyeket a SZIE Állatorvosi Kar Belgyógyászati Klinikáján kezeltek, és melyek esetében vérvizsgálat és bélsár parazitológiai vizsgálat egyidejűleg történt. Statisztikai módszerekkel vizsgáltuk, hogy a bélsárból igazolt parazitás fertőzés befolyásolja-e az eosinophil granulocyták számát a perifériás vérben.

2.1 Anyag és módszer

A vizsgálatban annak a 49 kutyának az eredményeit dolgoztuk fel, amelyek 2008 január 1. és 2012 december 31. között a SZIE Állatorvosi Kar Belgyógyászati Klinikájának Doki for Vets rendszerében egyidejű vérvizsgálat és bélsár parazitológiai vizsgálat eredménye rendelkezésre állt.

A mennyiségi és minőségi vérképvizsgálatra EDTA-val alvadásában gátolt teljes vérből került sor a Belgyógyászati Tanszék és Klinika Laboratóriumában. A mennyiségi vérképet az impedancia elvén működő Abacus Junior Vet automatával mértük. A minőségi vérkép során a vérkenetek festése Diff Quick-féle gyorsfestéssel, illetve Wright Giemsa festéssel és mikroszkópos számolással történt. A fehérvérsejtek százalékos eloszlása mellett kiszámoltuk az egyes fehérvérsejt típusok abszolút számát.

A bélsár parazitológiai vizsgálatokra a Szent István Állatorvos-tudományi Kar Parazitológiai Tanszékén, illetve a Duo-Bakt Állatorvosi Mikrobiológiai laboratóriumban került sor. A bélsár parazitológiai vizsgálata minden esetben

magába foglalta a kenetvizsgálatot, flotációt valamint a szedimentációs bélsárvizsgálatot. Az esetek egy részében Giardia antigén ELISA vizsgálat is történt, de mivel nem minden esetben, ezért ezeket az eredményeket nem dolgoztuk fel.

Az adatok statisztikai feldolgozása kapcsán a Microsoft Excel és Statistics 10. programját használtuk fel. A Fisher's exact tesztet alkalmaztuk a különböző csoportok közötti szignifikancia elbírálásához.

2.2 Eredmények

A vizsgált 5 éves időszakban 49 kutya esetében állt rendelkezésre egyidejűleg vérkép és bélsár parazitológiai vizsgálat. Az 49 kutyából 15 állat eosinophiliás, amennyiben az eosinophiliát a 6% feletti eosinophil sejtszámra vonatkoztatjuk. Ez a betegek 30,6 %-a. Az 49 esetből 6 esetben tapasztaltunk pozitív bélsár parazitológiai eredményt (a betegek 13%-a). A 15 eosinophiliás állat közül 3 pozitív parazitológia eredményt (20 %), a 32 nem eosinophiliás állat közül szintén 3 pozitív bélsár parazitológiai vizsgálatot találtunk (8,8 %). Fisher's exact teszt nem szignifikáns ($p > 0.05$). Ennek értelmében azt tapasztaltuk, hogy nincs összefüggés az eosinophilia és a bélsár parazitológiai eredmény között.

Az összehasonlítás kedvéért az abszolút eosinophil sejtszám alapján is elvégeztük a vizsgálatokat. Azt tapasztaltuk, hogy ha a gastrointestinalis parazitával fertőzött állatok esetében az eosinophilia százalékos megoszlását figyeljük, akkor 3 esetben is eosinophiliát tapasztalunk (6 % feletti arányt), viszont az eosinophil granulocyták abszolút számának vizsgálatával egy esetben sem mutatható ki a fiziológiás 1.25 G/L-nél magasabb érték (2. táblázat, 43. oldal).

Ennek megfelelően, ha a 15 eosinophiliásnak tekintett állat eosinophil sejtszámainak abszolút értékét vizsgáljuk, akkor csak 6 állatban tapasztalunk a fiziológiásnál 1.25 G/l-nél magasabb értéket. Ugyanakkor egy 6% eosinophiliát mutató keverék kutyában az abszolút sejtszám 1,49 G/l értéket mutatott a magas fehérvérsejtszám miatt, így bár eredetileg ez a kutya nem tartozott az eosinophiliások közé, az abszolút sejtszám szerint már bekerült a vizsgálati csoportba (3. táblázat, 44. oldal). Ez is felhívja a figyelmet arra, hogy a

laboratóriumi eredmények esetében érdemes az abszolút eosinophil sejtszámokat figyelemmel kíséni az eosinophilia fennállásának megállapításához.

A hét valóban eosinophiliás beteg közül egy esetben *Campylobacter*, egy esetben *Clostridium* fertőzést igazoltak, a bélsár parazitológiai vizsgálatok minden esetben negatívak lettek. Erről az oldalról vizsgálva az eredményeket még egyértelműbb, hogy a jelen vizsgálatban nem mutatható ki összefüggés az eosinophilia és a gastrointestinalis parazitákkal való fertőzöttség között. A jelen vizsgálat hátránya, hogy statisztikailag kis mintaszámmal dolgoztunk, ill. a bélsár vizsgálatok nagy része egyszeri bélsárgyűjtésből származik és jól ismert, hogy egyes paraziták ürítése szakaszos lehet, és a 3 napon át gyűjtött mintagyűjtés javasolt.

Fajta szerint vizsgálva az eosinophilia százalékok alapján a betegek 53%-a keverék (8 állat), 20%-a rottweiler (3 állat), 6 %-a golden retriever (1 állat), 6%-a boxer (1 állat), 6%-a dobermann (1 állat), 6%-a pireneusi juhász (1 állat, 1. diagramm, 45. oldal). Az abszolút eosinophil sejtszám alapján az eredmények a következőképpen módosulnak: az állatok 42%-a keverék (3 állat), 14%-a golden retriever (1 állat), 14 %-a rottweiler (1 állat), 14%-a dobermann (1 állat), és 14%-a pireneusi juhász (1 állat, 2. diagramm, 45. oldal).

3. Allergiás és parazitás betegségek közötti kapcsolat

Több éve folynak vizsgálatok az allergiás és parazitás betegségek közös immunológiai hátterének felderítésére, és ennek a kapcsolatnak, az allergiás hátterű betegségek kezelésében való felhasználásra. Humán vizsgálatok mutattak rá arra az érdekes összefüggésre, mely szerint a civilizációk fejlődésével kapcsolatosan csökkenő parazitás fertőzöttségnek szerepe lehet az allergiás betegségek terjedésében. Fejlődő országok, parazitával gyakrabban fertőzött lakossága körében ugyanis szignifikánsan alacsonyabb az allergiás megbetegedések száma (Carvalho et al., 2006, Fallon és Mangan 2007), míg az iparilag fejlett országokban ezen betegségcsoport a leggyakoribbak közé tartozik napjainkban. Ezt továbbgondolva egyes humán kutatások odáig jutottak, hogy allergiás betegeket kíséreltek meg kezelni parazitákkal. Azt tapasztalták többek közt, hogy *Schistosoma mansoni* (főleg Afrikában előforduló mótely, mely bélrendszeri fertőzést okoz) fertőzöttség esetén, asztmás betegek enyhébb tüneteket mutattak (Medeiros et al., 2003), illetve krónikus féregfertőzésben szenvedő asztmás gyerekek tünetei a féreghajtó kezelés után súlyosbodtak. Crohn betegségben és ulceratív colitisben szenvedő betegek gyógyulását tapasztalták *Trichuris suis* peték beadását követően, 12 hét alatt. Ez különösen érdekes eredmény, mert a *T. suis* peték nem fejlődnek férgekkelé az emberi bélrendszerben, de a peték is képesek voltak kiváltani a gyógyulást (Summers et al., 2003).

A féregfertőzések immunmoduláns hatását számos állatmodellben, többek közt egérben, sertésben, marhában, macskában is vizsgálták (Bashír et al., 2002, Mangan et al., 2006., Hurst et al., 2006, Lima et al., 2002, Graham et al., 2001). Több esetben igazolták, hogy a féregfertőzés elnyomja az allergiás reakciókban is nagy jelentőséggel bíró citokinek termelődését, valamint az IgE képződést, így mérsékli a hiperszenzitivitási reakciókat (Bashír et al., 2002, Graham et al., 2001, Lima et al., 2002).

Ellentmondásokat azért találhatunk, például egyes feltételezések szerint a férgesség blokkolja az allergén specifikus IgE felszabadulását, és így védő hatást fejt ki táplálékallergia kialakulásával szemben (egérmodellben a mogyoró allergiát

elnyomták ezzel a módszerrel, Bashír et al., 2002). Ennek azonban az ellenkezőjét is kimutatták, *Toxocara cati*-val fertőzött macskáknak adagoltak szájon át humán serum albumint (HSA), és a férges állatokban magasabb ellenanyagszinteket, többek közt HSA specifikus IgE-t mértek, megállapítva, hogy a férges állatokban könnyebben kialakulhat táplálék allergia, a férgesség nem véd, hanem erre hajlamosít (Gilbert és Halliwell, 2005). Egy érdekes egérkísérletben megállapítást nyert, hogy *Schistosoma mansoni* fertőzésnek teljesen más immunmoduláns hatása jelentkezik, ha hím és nőstény parazita együtt jut be, és petét raknak, illetve ha csak a hím féreg fertőzi a gazdaállatot, és nincs petetermelés. Előbbi esetben ovalbuminra adott légúti hiperszenzitivitási reakció igen erős formában jelentkezik, a férgesség felerősíti a reakciót. Ha viszont csak a hím féreg van jelen, megváltozik a citokinek expressziója, csökken az IL-5 termelés, és ez védelmet jelent az allergiás reakcióval szemben (Mangan et al., 2006).

Tekintettel arra, hogy a kutyák allergiás dermatitise modellként szolgál a hasonló emberi megbetegedés vizsgálatában, kutatások folynak a kutyák allergiás megbetegedései és parazitás fertőzöttségük közötti kapcsolat tekintetében. Egy érdekes tanulmány (Mueller et al., 2011) vizsgálta kutyákban *Trichuris vulpis* embionált pete és *Uncinaria stenocephala* L3 lárva kísérletes fertőzések terápiás hatékonyságát atopiás dermatitisben szenvedő kutyákban. Egy biztató eredményekkel zárult próbatanulmány után, 12 kutyát vizsgáltak részletesebben, kontroll csoport bevonásával. Az állapot változását a tünetek (CADESI index, Olivry et al., 2008), a vér IgE szint mérése, és bőrbioptziás eredmények alapján (gyulladásos sejtek száma/mm²) próbálták feltérképezni. Azt tapasztalták, hogy a *Trichuris vulpissal*, illetve *Uncinaria stenocephala*-val fertőzött kutyák CADESI értékei egyaránt javulást mutattak a kezelést követően (több állatnál a javulás az 50%-ot is elérte), de a viszketés csökkenésének mértéke összességében nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. Bőrbioptziás vizsgálatra nem került sor minden állatban (tulajdonosi hozzájárulások hiányában), de az eredmények szerint a hízósejtek, eosinophil granulocyták száma csökkent a kísérlet végére a bőrben, de a csökkenés mértéke itt sem szignifikáns, részben a kisszámú minta miatt. Az allergén

specifikus IgE szint szignifikánsan nőtt azokban az állatokban, melyek tünetileg a legkifejezettebb javulást mutatták a féregkezelés hatására, viszont az IgE szintek és a CADESI pontok között nem volt korreláció. Az eredmények tehát biztatóak, de ezidáig nem találtak egyértelmű bizonyítékot a féregfertőzések immunmoduláns hatásáról kutya atopiás dermatitise kapcsán.

Összességében úgy tűnik, hogy az allergiát kivédő hatás féregfertőzések esetében csak bizonyos kritériumok között jelentkezik, és ennek pontos feltérképezése, és terápiás felhasználása további vizsgálatokat igényel.

4. Összefoglalás

A fehérvérsejtek közé tartozó eosinophil granulocyták, a szervezetben betöltött sokrétű, és bonyolult szerepük miatt számos kutatásnak képezték már tárgyát. A csontvelőben termelődnek a myelopoiesis során, IL-5, IL-3, és granulocytamacrophag colonizációt stimuláló faktor hatására. Vérkenetben könnyen felismerhetők eosinnal narancsvörösre festődő granulumaikról, és pápaszem alakú magjukról. Méretük nagyságrendileg 10 mikrométer, számuk fiziológiás esetben 0.01-1.25 G/l (2-5%-a a fehérvérsejteknek).

Funkciójukat tekintve főleg a paraziták elleni védekezésben, és az hiperszenzitivitási reakciókban játszanak kiemelt szerepet. A target sejteket, immunkomplexeket közvetlen phagocytotikus aktivitásuk és granulumaikban tárolt enzimjeik (major basic protein, eosinophil cationic protein, eosinophil derived neurotoxin, eosinophil peroxidáz stb.) révén károsítják, ám ugyanezen anyagok nagy mennyiségben felszabadulva erősen szövetkárosító hatásúak. Éppen ezért a kifejezett eosinophiliával és eosinophilsejtek szöveti infiltrációjával járó állapotok súlyosak, sőt akár fatális kimenetelűek is lehetnek (Hypereosinophiliás syndroma, eosinophiliás gastroenteritis, eosinophiliás meningoencephalomyelitis, stb.). Az eosinophil granulocyták száma mérsékelten megemelkedik a perifériás vérben parazitás fertőzésekben, és túlérzékenységi reakciókban elsősorban az IL-5 fokozott felszabadulásának hatására (reaktív eosinophilia).

Paraziták közül kifejezetten eosinophiliát okoznak a szöveti lárvavándorlást végző fajok, illetve azok az ízeltlábú paraziták, melyek a szövetek közé fúródva

elősködnek. Így eosinophilia jellemzi a *Dirofilaria immitis* (eosinophil sejtszám 1-13.4 G/l), a *Leishmaniasis* (eosinophil sejtszám 6 G/l), valamint a *Sarcocystis* fertőzést (eosinophil sejtszám 6.3 G/l). A tüdőférgességet (eosinophil sejtszám: 1.4-2.8 G/l), a *Sarcoptes* rühösséget (eosinophil sejtszám 3.4 G/l), és a Magyarországon nem tapasztalható *Pneumonyssoides* orr atkásságot (4.1 G/l).

Negyvenkilenc olyan hazai esetet vizsgálva, amikor egyidejű vérvkép és bélsár parazitológiai eredmény állt rendelkezésünkre, azt tapasztaltuk, hogy nem igazolható statisztikailag szignifikáns összefüggés a vér eosinophilia (akár az eosinophil arányt, akár az abszolút eosinophil számot alapul véve), és az intestinális paraziták (bélférgesség, egysejtű paraziták) jelenléte között. A 15 eosinophiliás állat közül háromnál találtunk pozitív parazitológia eredmény (20 %), a 34 nem eosinophiliás állat közül szintén 3 bizonyult pozitívnak (8.8 %), a Fischer's exact teszt nem szignifikáns.

Az allergiás reakciók kapcsán változó mértékű eosinophilia jelentkezik, általában az ismétlődő antigén inger emeli kifejezetten az eosinophil sejtek arányát a perifériás vérben. A parazitózis és hiperszenzitivitási reakció kombinálódása esetén kifejezett eosinophilia jelentkezik (pl. bolhanyál allergia 3.3 G/l).

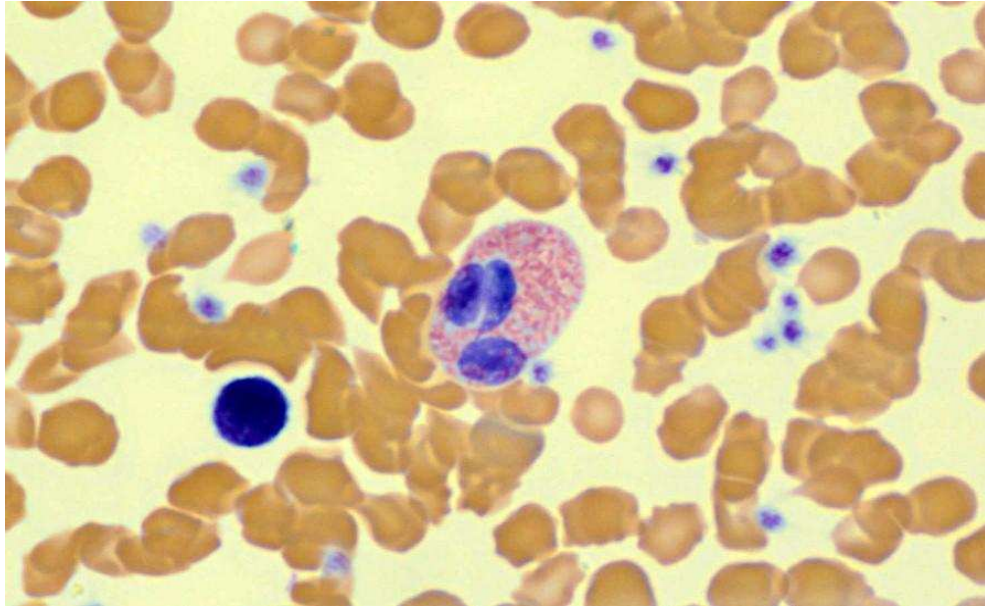
Súlyos fokú eosinophiliával járó kórkép az eosinophiliás leukaemia, mely a csontvelőben mutálódott eosinophil granulocytá sejtvonalak túlprodukcója kapcsán jön létre (clonalis eosinophilia). Idiopathicusan is fellépnek súlyos eosinophiliával kísért állapotok, melyek lehetnek generalizáltak (Hypereosinophiliás Syndroma, eosinophil sejtszám akár 50 G/l), vagy lokalizáltabbak (Eosinophiliás Meningoencephalomyelitis, Eosinophiliás Gastroenteritis, Pulmonary Infiltrates with Eosinophilia-syndrome, Eosinophiliás Myositis). A pontos okuk ismeretlen, de feltételezhetően hiperszenzitivitási reakció vezet az eosinophiliához. A hypereosinophiliás állapotok súlyos szövethárosodást okozhatnak, ezért kezelésük szükséges. A kezelésre kortikoszteroidokat, kemoterápiás szereket, és alfa interferont használnak elsősorban. Humán HES esetében több ízben igazolták az elváltozás hátterében aberrált immunfenotípusú T-lymphocytá sejtvonalat, melyek IL-5 túlprodukción révén váltanak ki eosinophiliát. A hypereosinophiliával járó állapotok különösen gyakran tapasztalhatók rottweiler fajtájú kutyában, a fajta hajlama valószínűsíthető.

Eosinophiliával járó állapotok továbbá egyes daganatos betegségek (T-sejtes lymphoma, mastocytoma, carcinomák stb.), endokrin betegségek (Addison kór, macskák hyperthireosisa), gyulladássos folyamatok (panostitis, osteomyelitis) és fertőző betegségek (Cryptococcosis).

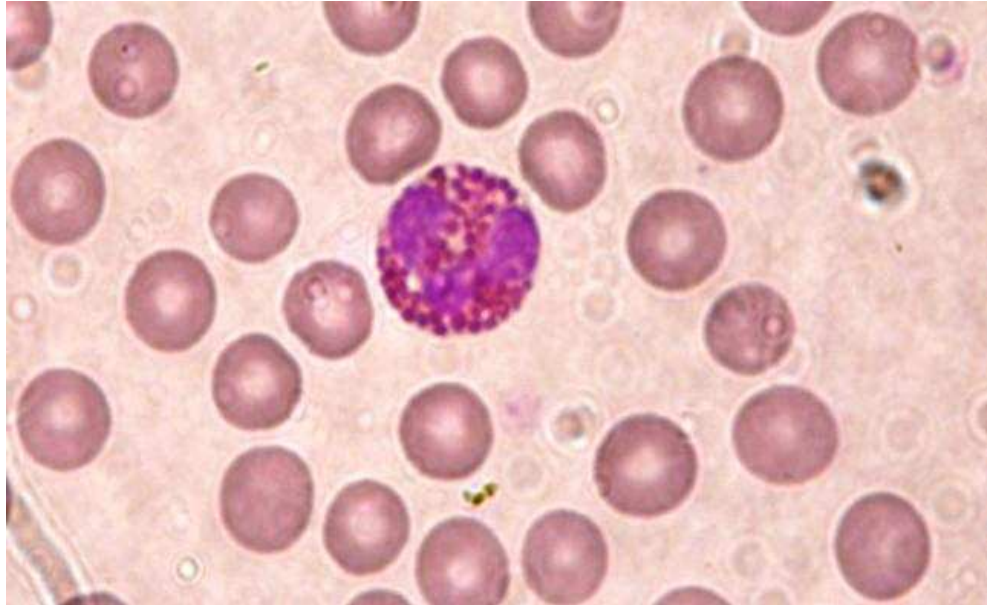
Több éve folynak vizsgálatok az allergiás és parazitás betegségek közös immunológiai hátterének felderítésére, és ennek a kapcsolatnak, az allergiás hátterű betegségek kezelésében való felhasználásra. Asztmában, és Crohn betegségben szenvedő emberek kezelésére sikeresen alkalmaztak bélférgeket (*Schistosoma mansoni*, *Trichuris suis*). Számos állatmodellben vizsgálták már a féregfertőzések allergiát befolyásoló immunmoduláns hatását, és több esetben igazolták a paraziták szerepét allergiás reakciók mérséklésében. Az eredmények azonban ellenmondásosak, egyes kísérletekben a férgesség kifejezetten fokozta a túlérzékenységi reakciót, illetve bizonyos esetekben az immunmoduláns hatás eltérő volt attól függően, hogy hím és nőstény, vagy csak hímivarú férgeket alkalmaztak. *Trichuris* és *Uncinaria* kísérletes fertőzés hatását is vizsgálták kutyák atopiás dermatitise kapcsán, és bár az eredmények biztatóak, szignifikáns összefüggést ez idáig nem tudtak kimutatni a kezelés és az állapot javulás között. Összességében valószínűsíthető, hogy az allergiát kivédő hatás féregfertőzések esetében csak bizonyos kritériumok között jelentkezik, és ennek pontos feltérképezése, és terápiás felhasználása további vizsgálatokat igényel.

5. Mellékletek

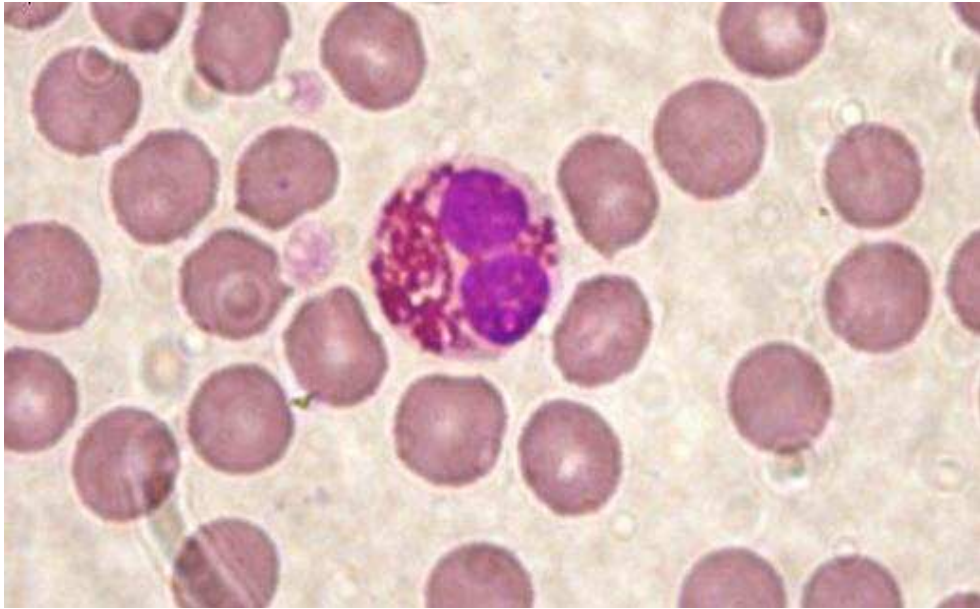
1. kép: Eosinophil granulocytá macska vérkenetében. A citoplazmában pálcika alakú granulumok (1000 X nagyítás, Wright Giemsa festés, dr. Keresztes Ágnes Mónika felvétele)



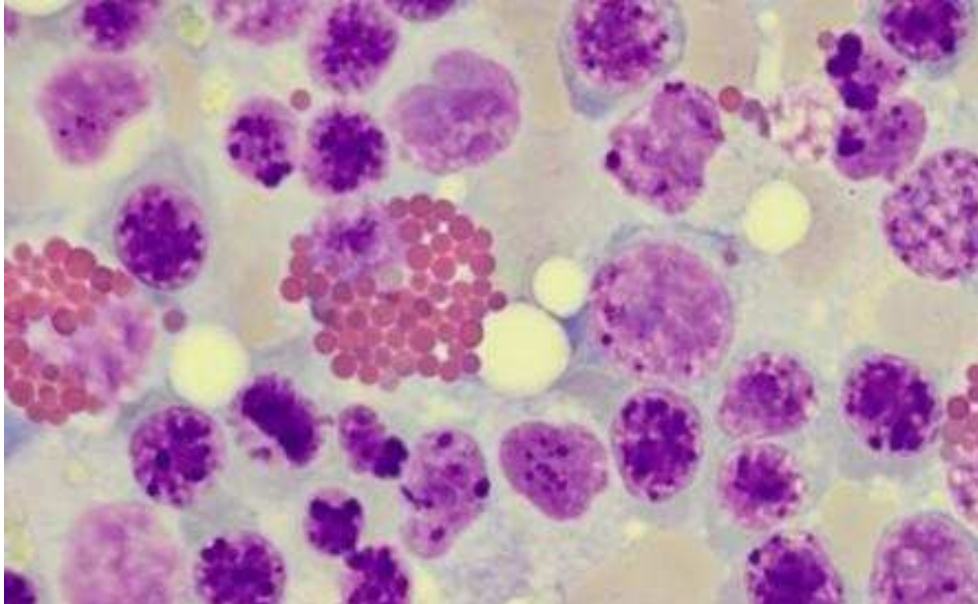
2. kép: Eosinophil granulocyta kutya vérkenetében. A citoplazmában jól láthatóak a kerek narancsvörös granulumok (1000X nagyítás, Diff Quick festés, saját felvétel)



3. kép: Eosinophil granulocyta kutya vérkenetében, izolált magszegmensek (1000X nagyítás, Diff Quick festés, saját felvétel)



4. kép: Hypereosinophiliás szindrómában szenvedő kutya csontvelő aspirátumának citológiai képe. Jól láthatóak a kerek eosinophil granulumok a sejtekben (1000 X nagyítás, Wright Giemsa festés, dr. Keresztes Ágnes Mónika felvétele)



1. táblázat: Kutyák és macskák allergiás betegségei

Konakt allergia	Ok	Tünet
Vegyí anyagokkal szembeni allergia	Parazita ellenes nyakörv, spot on, háztartási tisztítószer	Az érintkezés helyén bőrtünetek (pruritus, bőrpír)
Bőrrel kapcsolatba kerülő gombákkal szembeni allergia	Malessezia pachydermatis	Heves viszketéssel járó otitis, dermatitis
Bőrrel kapcsolatba kerülő baktériumokkal szembeni allergia	Staphylococcus aureus	Heves viszketéssel járó dermatitis
Inhalációs allergia		
Kültéri allergének	Pollenek stb.	Bőrviszketés, fülgyulladás, lábvég nyalogatása
Beltéri allergének	Házipor atka, emberi hámképlet, stb.	Bőrviszketés, fülgyulladás, lábvég nyalogatása
Ízeltlábúakkal szembeni allergia		
Bolhanyál allergia	Bolha csípése	Kutyában faroktő feletti nedvedző dermatitis, macskában testszerte pörkők, miliaris dermatitis, eosinophil plakk
Atkával szembeni allergia	Otodectes cynotis Sarcoptes scabiei (kutya)	Erős viszketéssel járó fülgyulladás Erős viszketéssel járó bőrgyulladás
Egyéb ízeltlábú csípése kapcsán kialakuló allergia	Pók, darázs, szúnyog csípése	1.Eosinophilsejtes furunculosis kutyában, orrhát fekélyesedése 2.Eosinophil granuloma kutyában, feltételezhetően egyik oka, rovarcsípést követően kialakuló hiperszenzitivitás 3.Szúnyogcsípés allergia macskában a csípés helyén erős viszketés, dermatitis 4.Szúnyogcsípés miatt eosinophil granuloma macskában
Táplálék allergia	A táplálék glikoproteinjei	Pruritus, visszatérő hasmenés, hányás
Autoimmun betegségek	A szervezet saját anyagai	Változatos bőrtünetek, gyakran a bőr-nyálkahártya átmenet érintettségével
Immunkomplex reakciók	Macska fertőző hashártyagyulladás (FIP)	Immunmediált keratitis

Autoimmun haemolyticus anaemia	-Idiopathicus -Babesia canis fertőzés szövődménye -Haemobartonella felis fertőzéshez kapcsolt -FeLV fertőzéshez kapcsolt	Haemolysis, haemoglobinuria, anaemia, nephrosis
Macska asztma	Belélegzett allergének	Köhögés, nehezített légzés

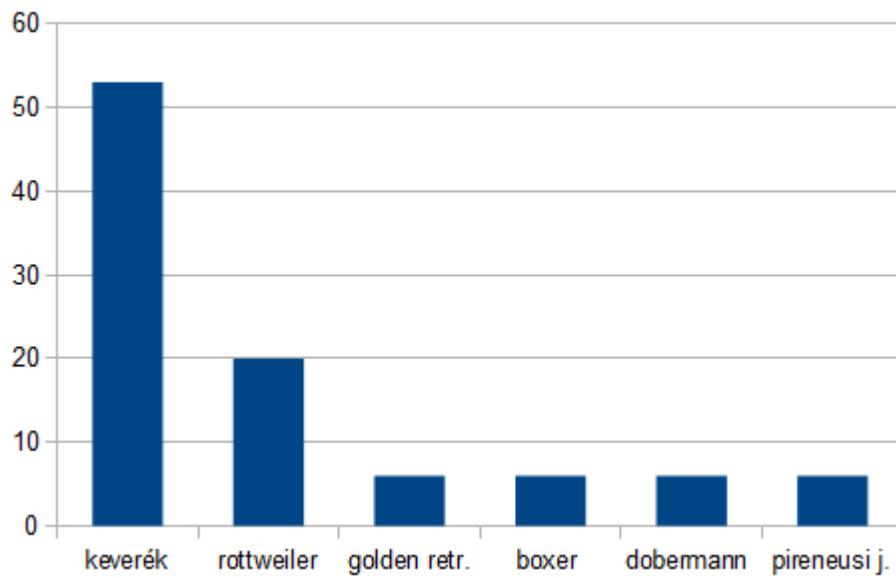
2. táblázat: eosinophilia alakulása a gastrointestinalis parazitával fertőzött állatokban

parazita	Eosinophilia mértéke (%)	Eosinophil sejtszám (G/l)
Toxocara spp.	10,00%	0,68
Trichuris vulpis	2,00%	0,22
Giardia 1.eset	2,00%	0,75
Giardia 2. eset	2,00%	0,16
Giardia 3.eset	7,00%	0,57
Giardia+Toxocara+ Isospora	7,00%	0,9

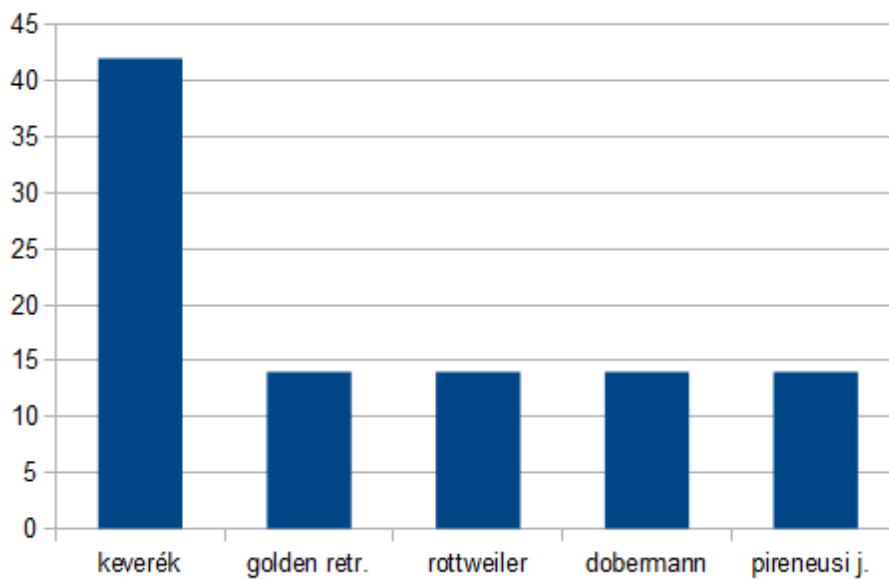
3. táblázat: eosinophilia alakulása a 6% feletti eosinophil aránnyal rendelkező állatok esetében

Állat	Eosinophilia mértéke (%)	Eosinophil sejtszám (G/L)
Keverék 1	13	1,68
Keverék 2	10	0,68
Keverék 3	10	0,96
Keverék 4	10	1,84
Keverék 5	8	0,78
Keverék 6	8	1,24
Keverék 7	7	0,57
Keverék 8	7	0,86
rottweiler	11	3,07
rottweiler	9	0,78
rottweiler	8	1,22
Golden retriever	18	2,3
boxer	7	0,9
dobermann	22	4,33
Pireneusi juhász	9	1,36
Keverék 9	6	1,49

1. diagramm: fajta szerinti százalékos megoszlás eosinophilia (6% felett) tekintetében



2. diagramm: fajta szerinti százalékos megoszlás az abszolút eosinophil sejsztám szerint (G/l)



6. Angol nyelvű összefoglalás – Summary

Eosinophil granulocytes having multiple and complex task within the body are the target of many investigations. They are produced in the bone marrow during myelopoiesis, stimulated by IL-5, IL-3, and the granulocyte-macrophage colonising factor. In the blood smears they can be easily recognised due to their eosinophilic granules and bisegmented nucleoli. Their size is approximately 10 micrometers, their number in physiological conditions is 0.01-1.25 G/l (2-5% of the white blood cells).

The main function of the eosinophils is the defence against parasites and in the hypersensitivity reactions. They reach their target cells and immunocomplexes by their direct phagocytic activity or by the enzymes stored in the granules (major basic protein, eosinophil cationic protein, eosinophil derived neurotoxin, eosinophil peroxidase, etc.). In the same time increased activity of these factors have strong tissue damaging effect. Because of these reason, processes accompanied by eosinophilia and infiltration with eosinophils (hypereosinophilic syndrome, eosinophilic gastroenteritis, eosinophilic meningoencephalomyelitis, etc.) can induce severe conditions, even can take deadly course. The number of eosinophils moderately increase in the peripheral blood in case of parasitic infections and hypersensitivity reactions, mainly due to the increased IL-5 activity (reactive eosinophilia).

Parasites with larval migration or arthropoda can induce severe eosinophilia: *Dirofilaria immitis* (eosinophil number 1-13.4G/l), Leishmaniasis (eosinophil number 6 G/l), and Sarcocystis infection (eosinophil number 6.3 G/l), pulmonary parasitism (eosinophil number: 1.4-2.8 G/l), Sarcoptes infection 3.4 G/l), *Pneumonyssoides nasal* mites, which is not present in Hungary (4.1 G/l).

In our study comprising 49 cases when in the same time blood cell count and faecal parasitic results were available, there was no statistical significance between blood eosinophilia (expressed either in relative percentage or absolute count) and positive results of blood faecal parasitic (intestinal nematodes or protozoa) examination. From 15 dogs with eosinophilia, 20% of the dogs was positive on faecal parasitic examination, while 8.8 % of the non-eosinophilic dogs had positive result.

Variable eosinophilic response can be seen related to allergic reaction. Generally, recurrent antigen induce more accentuated eosinophilic response in the blood. The presence of a parasitic infection and hypersensitivity reaction in the same time can induce strong eosinophilic reaction (eg. flea allergy 3.3 G/l)

Severe eosinophilia is present in eosinophilic leukemia, which is due to the expansion of eosinophil granulocytes in the bone marrow (clonal eosinophilia). Idiopathic causes of eosinophilia can occur in generalised (Hypereosinophilic Syndrome, HES; with eosinophil cell count up to 50 G/l), or localized form (Eosinophilic Meningoencephalomyelitis, Eosinophilic Gastroenteritis, Pulmonary Infiltrates with eosinophilia-syndrome, Eosinophilic Myositis). Their exact cause is unknown, but hypersensitivity reaction may lay in the background. Hypereosinophilic states can cause severe tissue damage, so their treatment is necessary. Treatment consists in administration of glucocorticoids, chemotherapeutic drugs and alpha interferon. In human HES cases aberrant immunophenotype of T-lymphocyte lines were found, which causes eosinophilia through IL-5 production. In the literature an increased case of hypereosinophilic cases is described in rottweilers. Eosinophilia is also reported in neoplasia (T-cell lymphoma, mastocytoma, certain types of carcinomas), endocrine diseases (Addison-disease, hyperthyreosis in cats), inflammatory conditions (panostitis, osteomyelitis) and infectious diseases (Cryptococcosis).

Studies are conducted to reveal the common immunological background of the allergic and parasitic diseases, in order to find a possible treatment for allergic conditions. In people suffering from asthma and Crohn disease research on therapy with intestinal parasites (*Schistosoma mansoni*, *Trichuris suis*) is conducted and promising results were published. In animal models the immunomodulant effect of helminthic therapy was proven and the beneficial effect of parasite therapy was also suggested. Although results yet are conflicting; in some experiments helminth therapy increased the hypersensitivity reaction, while in others the immunomodulant activity was dependent on the gender of the applied parasite. Although experimental infection with *Trichuris* and *Uncinaria* in canine atopic dermatitis seemed to have a positive effect, statistically significant effect of treatment can not be shown. The role of helminth therapy in the

prevention of allergic and autoimmune diseases needs further consideration but is a promising field both in human and veterinary medicine.

7. Irodalmi hivatkozások

1. R. **Allison**, P.Williams, J.Lansdowne, M.Lappin, T.Jensen, D: Fatal hepatic sarcocystosis in puppy with eosinophilia and eosinophilic peritoneal effusion. American Society for Veterinary Clinical Pathology, 2006. Volume 35. , Issue 3. 353-357 p.
2. M.T.**Antognoni**, A.Spaterna, A.Fruganti, F.Laus.:Characteristic Clinical, Haematological and Histopathological findings in feline mastocytoma. Veterinary Research Communications, 2003.27,727-730 p.
3. I.**Aroch**, S.Pearl, S.Markovics: Disseminated eosinophilic disease resembling idiopathic hypereosinophilic syndrome in a dog. Veterinary Record, 2001.149, 386-389 p.
4. S.**Ayaz**: Epidemiology, Molecular Diagnosis and Chemotherapy of Giardiasis in Bovine. 2009, University of Veterinary and Animal Science, Lahore. Doktori disszertáció.
5. J.W. **Bartges**, D.L **Nielson**: Reversible Megaoesophagus Associated with atypical primary hypoadrenocorticism in a dog.Journal of American Veterinary Medical Association, 1992. 201 (6),889-891 p.
6. M.E.H.**Bashír**, P.Andersen, I.J.Fuss, H.N.Shi, C.N.Anderson: An enteric helminth infection protects against an allergic response to dietary antigen.The Journal of Immunology 2002.Vol. 169, No 6, 3284-3292 p.
7. P.F.**Bennett**, F.J. Allan, W.G.Guilford, A.F.Julian, C.G.Johnston: Idiopathic eosinophilic meningoencephalitis in Rottweiler dogs: three cases (1992-1997). Australian Veterinary Journal, 1997. 75. 786-789 p.
8. B.**Björkstén**, S.Ahlstedt: Relevance of animal models for studies of immune regulation of atopic allergy. ALLERGY, European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1984. Volume 39. Issue 5, pages 317–327.
9. E.M.**Carvalho**, L.S.Bastos M.I.Araújo.:Worms and allergy. Parasite Immunology 2006. Volume 28, Issue 10. 525-534 p.
10. S.A.**Center**, J.F. Randolph, H.N.Erb, S.Reiter: Eosinophilia in the Cat: A Retrospective Study of 312 Cases (1975-1986). Journal of the American Animal Hospital Association, 1990. Volume 26,349-358 p.

11. P.S.**Chapman**, A.K.Boag, J.Guitian, A.Boswood: Angiostrongylus vasorum infection in 23 dogs (1999-2002). Journal of Small Animal Practice, 2004. 45, 435-440 p.
12. C.**Clercx**, D.Peeters, F.Snaps, P.Hansen, K.McEntee, J.Detilleux, M.Henroteaux, M.J.Day: Eosinophilic Bronchopneumopathy in Dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 2000. Volume 14, Issue 3. 282-291 p.
13. **Coffmann** RL, Seymour B.W., Hudak S., Jackson J., Rennick D.: Antibody to Interleukin- 5 inhibits helminth-induced eosiniphilia in mice. Science, 1989. 245(4915): 308-310 p.
14. **Cools**, J., DeAngelo D.J., Gotlib, J., Stover, E.H., Legare, Cross, N.C. Tefferi, A., Malone, J., Alam, R., Schier, S.L, Schmid, J., Rose, M., Valdenberghe, P., Verhoef, G., Boogaerts, M., Woladarska, I, Kantarjian, H., Marynen, P., Coutre, S.E., Stone, R., Gilliland, D.G.:A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. New England J. Medicine, 2003. 348, 1201-1214 p.
15. **Couto** CG.: Tumor-associated eosinophilia in a dog. Journal of American Veterinary Medical Association, 1984. 184, 837.
16. E.**Cowgill**, J. **Neel** :Pleural Fluid from a dog with marked eosinophilia. Veterinary Clinical Pathology, 2003. Volume 32, Issue 3, 147-149 p.
17. C.F.**Curtis**, R.Bond, A.S.Blunden, D.G.Thomson, P.E. McNeil, T.W. Whitbread: Canine eosinophilic folliculitis and furunculosis in three cases. Journal of Small Animal Practice, 1995. 36, 119-123 p.
18. H.**Dadhich**, R.**Khanna**: Pathological, haemato-biochemical and immunological studies of cutaneous ectoparasitoses in Dogs- FAVA 15.Congress, 2008. october
19. S.N.**Dehghani**, S.Hajighahramani: Eosinophilia due to osteomyelitis in a dog. Journal of Veterinary Science, 2005. 6, 3, 255-257 p.
20. Jane M. **Dobson**, B. Duncan, X.Lascalles : BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology, second edition 2003.
21. **Duncan and Prasse's**: Veterinary Laboratory Medicine Clinical Pathology, fifth Edition. Iowa, 2011. Wiley-Blackwell, 75-76.p.

22. P.S.**Foster**, S.P Hogan, A.J.Ramsay, K.I.Matthaei, I.G.Young: Interleukin-5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *Journal of Experimental Medicine*, 1996 jan., vol 186 no.01 195-201 p.
23. I.C.**Fuentealba**, O.G.**Illanes**: Eosinophilic cystitis in 3 dogs. *Canadian Veterinary Journal*, 2000. 42 (2), 130-131 p.
24. **Gaál T.**: Állatorvosi Klinikai laboratóriumi diagnosztika. Budapest, 1999.Sík kiadó.76-76.p
25. I.V.D.**Gaag**, R.P.Happé, W.T.C Wolwekamp: Eosinophilic gastroenteritis complicated by partial ruptures and a perforation of the small intestine in a dog. *Journal of Small Animal Pracite*, 1983. 24,9, 575-581 p.
26. **Gergely J.**, **Erdei A.**: Immunbiológia, Budapest, 2006. Medicina. 324-328 p.,150 p.
27. Jay R. **Georgi**, Marion E. Georgi: *Canine Clinical Parasitology*, London, 1992. Philadelphia. 47-49 p.
28. C.**Gilroy**, M.Forzán, A.Drew, W.Vernau: Eosinophilia in cat with acute leukemia. *The Canadian Veterinary Journal*, 2011. 52,9, 1004-1008 p.
29. S.**Gilbert**, R.E.W.**Halliwel**: The effects of endoparasitism on the immune response to orally administered antigen in cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2005. 106, 113-120 p.
30. G.J.**Gleich**, C.R.Adolphson, K.M.Leiferman: The biology of the eosinophilic leukocyte. *Annual Review of Medicine*, 1993. Volume 44, 85-101 p.
31. S.P.**Graham**, A.J. Trees, R.A.Collins: Down-regulated lymphoproliferation coincides with parasite maturation and with the collapse of both gamma interferon and interleukin-4 responses in a bovine model of onchocerciasis. *Infec. Immunology*, 2001. 69, 4314-4319 p.
32. **Grauer G.F.**, **Riedesel D.H.**:Pulmonary infiltrates with eosinophilia. *Iowa State University Veterinarian*, 1977. 39, 92-97 p.
33. **Hall C.L.**: Three clinical cases of eosinophilic enteritis. *S.West Vet.* 1967. 21,41.

34. **Hayden D.W, Kruijning H.J.:**Eosinophilic enteritis in German Shepherd dog and its relationship to visceral larva migrans. Journal of American Veterinary Medical Association, 1973. 162,379-384 p.
35. **Hendrick.M.:** A spectrum of hypereosinophilic syndromes exemplified by 6 cat with eosinophilic enteritis. Vet.Pathology, 1981. 18, 188-200 p.
36. **Y.Horii, M.Owahashi, K.Fujita, H.Nakanishi, A.Ishii:** A comparative study on eosinophil and neutrophil chemotactic activities of various helminth parasites. Parasitology Research, 1988. 75:76-78 p.
37. **M.H.Hurst, S.G. Lola, R.Lindberg:** Immunomodulation of hepatic egg granuloma in Schistosoma japonicum-infected pigs. Parasite Immunology, 2006. 26, 681-686.
38. **P. J. Ihrke, I.S. Mason, S.D. White:** Veterinary Dermatology. Volume 2, Oxford, New York, Seoul, Tokyo: Pergamon Press 1992. 239-246 p.
39. **Kahn Cyntia M.:** The Merck Veterinary Manual, ninth edition. Merck and Co., 2005.791 p.
40. **Kassai T.:** Helminológia. Budapest, 2003. Medicina Könyvkiadó Rt.
41. **Karsai F., Vörös K.:** A kutyák és macskák betegségei. Budapest ,1999. Primavet Kft. 322-324 p.
42. **R.W.Kirk:** Current Veterinary Therapy IX. W.B.Saunders, 1983. 646 p.
43. **Z.Kirkova, Z.Petkov, D.Goundasheva:** Clinical and haematological studies in dogs, experimentally infected with Trichuris vulpis. Bulgarian Journal of Veterinary Medicine, 2005. 8,2, 141-148 p.
44. **S.C.Klein, M.E. Peterson:** Canine hypoadrenocorticism. Part 1. Canadian Veterinary Journal, 2010.51(1), 63-69 p.
45. **A.Kommenou, M.L.Eberhard, E.Kaldrymidou, E.Tsalie, A.Dessiris:** Subconjunctival filariasis due to Onchocerca sp. In dogs: report of 23 cases in Greece. Veterinary Ophthalmology, 2002.5, 2, 119-126 p.
46. **J.K.Landmann, P. Prociv.:** Experimental human infection with the dog hookworm, Ancylostoma caninum. The Medical Journal of Australia, 2003. 178,2, 69-71 p.
47. **B.Lebanc, M.T Masson, M.Andreu, M.C.Bonnet, G.Paulus:** Lymphoid granulomatosis in beagle dog. Veterinary Pathology, 1990. 27, 287-289 p.

48. G.J.**Lieschke**, D.Grail, G.Hodgson, D.Metcalf, E.Stanley, C.Cheers, K. J. Fowler, S.Basu, Y.F.Zhan, A.R. Dunn: Mice Lacking Granulocyte Colony-Stimulating Factor Have Chronic Neutropenia, Granulocyte and Macrophage Progenitor Cell Deficiency, and Impaired Neutrophil Mobilization-Blood, *Journal of American Society of Haematology*, 1994. 84,6, 1737-1746 p.
49. C.**Lima**, A.Perini, M. Garcia, M. Martins, M. Teixeira, M. Macedo: Eosinophilic inflammation and airway hyper-responsiveness are profoundly inhibited by helminths (*Ascaris suum*) extract in a murine model of asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2002. 32, 11, 1659-1666 p.
50. P. E **Losco**: Local and peripheral eosinophilia in a dog with anaplastic mammary carcinoma. *Vet.Pathology*, 1986. 23.
51. **Luna LG**:*Manual of Histologic Staining Methods for AFIP*,3rd Edition. New-York, Graw-Hill,1968. 162-163 p.
52. N.E.**Mangan**, N.van Rooijen, A.N.J. McKenzie, P.G.Fallon: Helminth modified pulmonary immun response protects mice from allergen-induced Airway Hyperresponsiveness. *The Journal of Immunology*, 2006. Volume 176, Issue 1, 138-147 p.
53. V.**Marchetti**, C.Benetti, S. Citi, V. Taccini: Paraneoplastic hypereosinophilia in a dog with intestinal T-cell lymphoma. *Veterinary Clinical Pathology*, 2005. september, Volume 34, Issue 3, 259-263 p.
54. **Mason K.V**, **Evans A.G**.: Mosquito bite caused eosinophilic dermatitis in the cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*.1991. 198.2086-2088 p.
55. S.A.**McEwan**, V.E.O.Valli, T.J.Hulland: Hypereosinophilic Syndrome in Cats: A Report of three cases. *Canadian Journal of Comparative Medicine*,1985.49 (3), 248-253.p.
56. M.**Medeiros**, P.Q.Figueiredo, M.C.Almeida, M.A.Matos, M.I.Araújo, A.A.Cruz, A.M.Atta, A.A.V.Rego, A.R.de Jesus, E.A.Taketomi, E.M.Carvalho: *Schistosoma mansoni* infectionis associated with a reduced course of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003. Volume 111, Issue 5, 947-951 p.
57. K.**Moriello**, I.**Manson**: *Handbook of Small Animal Dermatology*. Oxford, N.Y, Pergamon, 1995. 205-208 p.,186 p.

58. W. B. **Morrison**: Cancer in dogs and cats: Medical and surgical management. Second edition, Teton New Media, 2002. 106.p.
59. **Muir**, P., Gruffydd-Jones, T.J, Brown, P.J.: Hypereosinophilic syndrome in a cat, 1993. Vet. Rec. 132, 358-359 p.
60. A.**Niwetpathomwat** et al.: A retrospective study of the clinical hematology and the serum biochemistry tests made on canine dirofilariasis cases in an animal hospital population in Bangkok, Thailand. Research in Veterinary Science, 2007. Volume 82, Issue 3,364-369 p.
61. C.**Noli**, S.Colombo, F.Abramo, F.Scarampella: Papular eosinophilic/mastocytic dermatitis (feline urticaria pigmentosa) in Devon Rex cats: A distinct disease entity or a histopathological reaction pattern? Veterinary Dermatology, 2004.Issue 4, 253-259 p.
62. A. K.**Olivier**, J.D. Parkes, H.A. Flaherty, K.L.Kline, J.S. Haynes: Idiopathic eosinophilic meningoencephalomyelitis in a Rottweiler dog. J. Vet.Diagn.Invest, 2010. 22, 646-648 p.
63. **Olivry**, T. Mueller, R. Nettall, T., Favrot, C., Prelaud, P.: Determination of CADESI-03 thresholds for increasing severity levels of canine atopic dermatitis. Vet. Dermatology, 2008. 19, 115-119 p.
64. M.**Paranhos**, W.C.D Santos, I.Sherlock, G.S.Oliveira,L.C. Pontes de Carvalho: Development of eosinophilia in dogs intradermally inoculated with sand fly saliva and Leishmania chagasi stationary-phase promastigotes. Memoriaz do instituto Oswaldo Cruz., 1993. Volume 88, 2, 249-251 p.
65. M.E. **Peterson**, D.S.Greco, D.N. Orth: Primary Hypoadrenocorticism in ten cats. Journal of Veterinary Internal Medicine, 1989. Volume 3, Issue 2, 55-58 p.
66. P.J.**Quigley**: Eosinophilic enteritis in the dog: A case report with a brief review of the literature. Journal of Comparative Pathology, 1981. Volume 91, Issue 3. 387-392 p.
67. A.**Rodriguez**, F.Rodríguez, L. Pena, J.M.Flores, M.Gonzalez, M.Castano: Eosinophilic gastroenteritis syndrome in a dog. Veterinary Quarterly, 1995.17,1, 34-36 p
68. A von **Rotz**, M.M.Suter, F.Mettler, P.F.Suter.: Eosinophil granulomatous pneumonia in a dog. Veterinary record 1986, 118,631-632 p.

69. Marc E. **Rothenberg**: Eosinophilia. The New England Journal of Medicine, 1998. Volume 338, Number 22. 1592-1600 p.
70. D.I.**Saror**, T.W.Schillhorn Van Veen, J.B.Adeyanju: The haemogram of dogs with intestinal parasites in Zaria, Nigeria. Journal of Small Animal Practice. 1979. 20, 243-247 p.
71. F.**Scarampella**, F.Abramo, C.Noli: Clinical and histological evaluation of an analogue of palmitoyelahanolamide, PRL 120 (comicronized palmidrol INN) in cats with eosinophilic granuloma and eosinophilic plaque: a pilot study. Veterinary Dermatology, 2001. 12, 29-39 p.
72. D.W.**Scott**, W.H.Miller Jr., C.E.Griffin: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. Fifth edition, Philadelphia: W.B.Saunders, 1995. 924-937 p.,976 p., 910-911 p.
73. **Schultze** A.E., Cribb A.E, Tvedten H.W.: Eosinophilic meningoencephalitis in a cat. The Journal of American Animal Hospital Association, 1986. 22, 5, 623-627 p.
74. **Sellon** RK, Rottmann JB, Wells MR, Simpson RM, Nelson P, Keene BW.:Hypereosinophilia associated with transitional cell carcinoma in a cat. Journal of American Veterinary Medical Association, 1992. 201,4, 591-593 p.
75. D.H.**Shaw**, G.A.Conboy, P.M.Hogan, B.S.Horney: Eosinophilic bronchitis caused by Crenosoma vulpis infection in dogs. The Canadian Veterinary Journal, 1996 June. 37(6). 361-363 p.
76. H.U.**Simon**, S.G.Plötz, R.Dummer, K.Blasier.: Abnormal clones of T Cells producing Interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. The New England Journal of Medicine, 1999. 341, 1112-1120 p.
77. J.E.**Skyes**, D.J.Weiss, L.C. Buoen, M.M. Blauvolt, D.W.Hayden: Idiopathic Hypereosinophilic Snyndrome in 3 Rottweilers. J. Vet. Intern. Med. 2001. 15, 162-166 p.
78. S.**Stagno** et al.:An outbreak of Toxoplasmosis, linked to cats. Pediatrics, 1980.Volume 65, Number 4, 706-712 p.
79. R.W.**Summers**, D.E.Elliott, Kurram Qadir, J.F.Urban, R.Thomson, J.V.Weinstock: Trichuris suis seems to be safe and possible effective in the

treatment of inflammatory bowel disease. The American Journal of Gastroenterology, 2003. 98, 2034-2041 p.

80. Z.**Széll**, I.Erdélyi, M.Albert, I.Varga: Canine ocular onchocercosis in Hungary. Veterinary Parasitology, 2001.Vol 97, Issue 3, 245-2541 p.

81. G.**Torpiér**, J.F.Colombel, C.M.Chandler, M.Capron, J.P.Dessaint, A.Cortor, A.Capron: Eosinophilic gastroenteritis:ultrasturctural evidence for a selective release of eosinophil major basic protein. Clin. Exp. Immunology, 1988. 74(3):404-408 p.

82. F.**Vercammen**, R.De Deken, L.Maes.:Haematological and biochemical profile in experimental canine babesiosis (Babesia canis).Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, 1997. 66, 174-178 p.

83. A.**Vercelli**, L.Cornegliani, L.Portigliotti: Eyelid eosinophilic granuloma in a Siberian husky.Journal of Small Animal Practice, 2005.Volume 46, Issue 1, 31-33 p.

84. C.B.**Vitale**, P.J.Ihrke, T.Olivry, A.A.Stannard: Feline urticaria pigmentosa in three related Sphinx cats. Veterinary Dermatology, 1996.Volume 7, Issue 4, 227-233 p.

85. D. **Wakelin**: Immunity to Parasites. Scotland, Castlefield Press, 1984.

86. R.C.**Windsor**, B.K.Sturges, K.M.Vernau, W.Vernau: Cerebrospinal Fluid Eosinophilia in Dogs. J. Vet. Intern. Med. 2009. 23, 275-281 p.

87. Y.**Yamaguchi**, Y. Hayashi, Y.Sugama, Y.Miura, T.Kasahara, S.Kitamura, M.Torisu, S.Mlta, S.Tomigana, K.Takatsu.:Highly purified murine interleukin-5 stimulates eosinphil function and prolongs in vitro survival. Interleukin-5 as an eosinophilic chemotactic factor. Journal of experimental medicine, 1988. may, vol 167, no.5 1737-1742 p.

8. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani konzulensemnek, dr.Keresztes Ágnes Mónikának a dolgozat elkészítésében nyújtott segítségével és a szép képekért, valamint az egyetemi könyvtár dolgozóinak, a szakirodalom összegyűjtésében nyújtott gyors, és hatékony segítségükért.