

Zapalenie eozynofilowe przewodu pokarmowego – rola komórek kwasochłonnych

Eosinophilic gastroenteritis – role of eosinophil cells

Małgorzata Graczyk, Zbigniew Bartuzi

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (5): 230–234

Słowa kluczowe: eozynofil, eozynofilowe zapalenie przewodu pokarmowego, alergja.

Key words: eosinophil, eosinophilic gastroenteritis, allergy.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Bartuzi, Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Szpital im. dr. J. Bizuela, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, tel. +48 52 365 55 54, e-mail: zbartuzi@cm.umk.pl

Streszczenie

Gastroenteritis eosinophila (EG) jest rzadką chorobą, która może manifestować się różnymi objawami żołądkowo-jelitowymi, zależnymi od poziomu zajętego odcinka przewodu pokarmowego. Zdecydowana większość dotychczas opisanych przypadków EG dotyczy żołądka i bliższego odcinka jelita cienkiego. Opisano również przypadki eozynofilowego zapalenia przełyku, okrężnicy i odbytnicy. Wspólną cechą charakterystyczną tych schorzeń jest obecność nacieków eozynochłonnych w ścianie przewodu pokarmowego, stwierdzane w badaniu histopatologicznym wycinków pobranych podczas badania endoskopowego. Patogeneza i etiologia choroby nie została do końca poznana. Wykazano, że w 50–75% przypadków EG współistnieje z chorobami alergicznymi.

Eozynofil

Eozynofile (granulocyty kwasochłonne) zostały opisane po raz pierwszy przez Ehrlicha w 1879 r. na podstawie rozmazów krwi. Powstają one w szpiku, osiągają pełną dojrzałość w ciągu 5–6 dni. Cytokiny, które uczestniczą w proliferacji, różnicowaniu i dojrzewaniu eozynofiliów, to przede wszystkim GM-CSF, IL-3 i IL-5. IL-5 jest cytokiną szczególnie dla eozynofiliów. Wpływa na rozwój, wzmacnia funkcję i przedłuża ich żywotność (hamuje proces apoptozy). Eozynofile krążą we krwi krótko – po 3–8 godz. przechodzą do tkanek. Szczególnie dużo tych komórek spotyka się w tkankach objętych procesem zapalnym o podłożu alergicznym [1]. Komórki kwasochłonne są przede wszystkim komórkami tkankowymi, stosunek ich puli naczyńkowej do puli tkankowej wynosi 1:100 [2]. Najnowsze badania wskazują, że eotaksyna 1 odgrywa

Abstract

Eosinophilic gastroenteritis (EG) is a rare disease characterized by eosinophilic infiltration of the gut wall and abnormalities of gastro-intestinal function. The clinical features depend on the layer and location of the gastrointestinal tract involved. There are described: eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastritis, and eosinophilic colitis. Aetiology of eosinophilic gastroenteritis is unknown. 50-75% of cases of EG coexist with allergy. Here, we discuss the available information regarding the functions of eosinophils within the gastrointestinal tract.

kluczową rolę w regulacji gromadzenia tych granulocytów w przewodzie żołądkowo-jelitowym. Poza tym liczne inne czynniki zapalne są odpowiedzialne za regulację nagromadzenia granulocytów eozynochłonnych. Należą do nich IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, bodźce chemiczne RANTES, monocytowe białko chemotaktyczne MCP-3, MCP-4, eotaksyna 1, eotaksyna 2, eotaksyna 3. Oddziaływanie między granulocytami a komórkami śród-błonka odbywa się przy współudziale integrzyn. Molekuła $\alpha 4\beta 7$, która znajduje się na limfocytach i granulocytach eozynochłonnych, prawdopodobnie jest najistotniejszą integrzyną dla granulocytów żołądkowo-jelitowych. Integryna ta wiąże się z molekułą przylepności komórek słuzówkowych 1 (MAdCAM-1), główną molekułą przyczepności w błonie jelitowej, węzłach chłonnych i kępkach Peyera. Fakt, że rekrutacja granulocytów indukowana

eotaksyną 1 do płuca oraz chemotaktyka *in vitro* za pomocą eotaksyny 1 zależy od VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$) – bardzo późny antygen 4 – sugeruje, że inne integryny związane z $\alpha 4$ na granulocytach (np. $\alpha 4\beta 7$) mogą być także skorelowane ze zjawiskami przy udziale eotaksyn [3]. W dojrzalej postaci eozynofil krążący we krwi jest komórką o średnicy 10–15 μm , z charakterystycznym dwupłatomym jądrem i licznymi ziarnami – pierwotnymi i wtórnymi (średnio ok. 200). Większość stanowią ziarna specyficzne (wtórne), z gęstym elektronowo rdzeniem, otoczonym jaśniejszą macierzą. Część rdzenną tworzy główne białko zasadowe (ang. *major basic protein* – MBP). W pierwotnych ziarnach eozynofilów, a także w cytoplazmie i jądrze występuje białko o aktywności lizozosomolipazy (ok. 8,5 pg na komórkę). Białko to, uwalniane po obumarciu komórki, ma silne właściwości agregacyjne i polimeryzuje w charakterystyczne, wydłużone kryształki. Kryształki te, obserwowane i opisywane od ponad 100 lat w tkankach i wydzielinach narządów objętych procesami zapalnymi o podłożu alergicznym, znane są jako kryształki Charkota-Leydena [1]. Mediatory wydzielane przez eozynofile można podzielić na dwie główne grupy – mediatory ziaren oraz mediatory wytwarzane i uwalniane podczas aktywacji. Najistotniejszą rolę odgrywają mediatory ziaren [1]. Komórki wykazujące cechy aktywacji uwalniają swe cytotoksyczne białka – MBP, ECP, EPX (ang. *eosinophil protein X*) [2]. Do innych mediatorów wytwarzanych i uwalnianych przez eozynofile zalicza się LTC₄ i PAF. Wydzielane PGE₁ i PGE₂ hamują m.in. uwalnianie histaminy z komórek tucznych [1]. Eozynofile mogą również wytwarzać cytokiny. Cytokiny potencjalnie bądź rzeczywiście wytwarzane przez eozynofile to IL-1 α , IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-16, TNF, TGF- β , MIP- α i GM-CSF [1]. IL-1, IL-4, IL-13 oraz TNF- α regulują przemieszczenie eozynofilów na skutek wywołania reakcji przylepnej ze śródbłonkiem [3].

Eozynofile a alergologia

Liczba eozynofilów we krwi i tkankach zwiększa się w chorobach alergicznych. Za zjawisko to odpowiedzialne są różne czynniki działające chemotaktycznie i/lub aktywująco. Można wśród nich wyróżnić ECF-A (wydzielany przez komórki tuczne), GM-CSF, IL-5, a także IL-2, IL-3, IL-4 i IL-16 (wydzielane przez limfocyty), TNF (wydzielany przede wszystkim przez makrofagi) i inne. Stosunkowo wybiórczo na eozynofile działa eotaksyna, a także RANTES, MCP-3, MCP-4, MIP-1 α . Ich działanie wiąże się z obecnością na komórkach kwasochłonnych receptorów dla chemokin, przede wszystkim CCR3, a także CCR1. W naciekaniu tkanek przez eozynofile w procesach alergicznych uczestniczy również integryna VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$), wiążąca się z obecnością cząsteczek adhezji komórkowej naczyń VCAM-1 na komórkach śródbłon-

ka. Ekspresję VCAM-1 wzmagają IL-4 i IL-13, wpływając w ten sposób na migrację eozynofilów. Powierzchnia eozynofilów zawiera także receptory dla IgE. Można założyć, że przy niewielkim narażeniu na alergen *przyciąganie* eozynofilów w miejsce objęte reakcją zapalną jest do pewnego stopnia przypadkowe i może mieć charakter korzystny (eozynofile mają słabo nasilone właściwości żerne – są w stanie fagocytować kompleksy immunologiczne, mogą inaktywować mediatory np. histaminę, leukotrieny). Natomiast w razie masywnego i długotrwałego narażenia na alergen, eozynofile mogą się stawać komórkami współuczestniczącymi (lub nawet dominującymi) w procesie destrukcji tkanek. Uszkodzenie tkanek w niektórych procesach alergicznych jest w dużej mierze związane z działaniem czynników uwalnianych przez granulocyty kwasochłonne, m.in. MBP, ECP, EDN [1], a także udział układu dopełniacza, immunoglobulin i innych komórek zapalnych [4]. Eozynofile mogą w procesach alergicznych odgrywać korzystną, obojętną lub szkodliwą rolę [1]. W ostatnich badaniach wykazano wpływ IL-25 na eozynofilię w zapaleniu alergicznym. IL-25 jest cytokiną należącą do rodziny IL-17 i produkowaną przez *Th-helper* (Th2). W badaniach przeprowadzonych na myszach IL-25 indukowała eozynofilię. Natomiast u ludzi wykazano, że IL-25 znacząco poprawia powierzchnię regulacyjną ICAM-1 i działa supresyjnie na ICAM-3 i L-selektynę eozynofilów w sposób zależny od dawki. IL-25 wydłuża czas przeżycia eozynofilów. Jej działanie tłumaczy się aktywacją drogi p38 MAPK, JNK i czynnika jądrowego NF- κ B. Wiadomo, że IL-25, działając autokrynnie i parakrynnie na limfocyty Th2, pobudza je do wydzielania IL-4, IL-5, IL-13, eotaksyny i przez te substancje stymuluje wytwarzanie eozynofilów. Dodatkowo obserwowano rozrost komórek nabłonkowych, wzrost wydzielania śluzu, nadreaktywność dróg oddechowych po dootrzewnowym podaniu rekombinowanej IL-25 u myszy. Fizjologiczne działanie IL-25 jest dość dobrze poznane na modelach zwierzęcych. Natomiast u ludzi dokładne zrozumienie mechanizmów wpływu IL-25 na komórki wymaga dalszych badań [5]. U pacjentów z alergią rozróżnia się eozynofile lekkie (ang. *hypodense*), które charakteryzują się zwiększoną ekspresją receptorów, w tym dla IL-5, oraz mają większą zdolność do chemotaksji. W jednej z prac wykazano, że jądrowe receptory γ aktywowane proliferatorami peroksysomów (PPAR- γ), które regulują metabolizm lipidowy, mają ekspresję również w ludzkich eozynofilach i wpływają na układ immunologiczny. Sugeruje się, że leczenie agonistami PPAR γ blokuje stymulujące działanie IL-5 na eozynofile i wpływa na ich chemotaksję. Uważa się, że te czynniki mogą być nowym sposobem terapeutycznym w leczeniu chorób alergicznych [6].

Eozynofilowe zapalenie przewodu pokarmowego

Gastroenteritis eosinophila (EG) jest rzadką chorobą przewodu pokarmowego, która może manifestować się różnymi objawami żołądkowo-jelitowymi, zależnymi od poziomu zajętego odcinka przewodu pokarmowego. Zdecydowana większość dotychczas opisanych przypadków EG dotyczy żołądka i bliższego odcinka jelita cienkiego [7]. Wyróżniono i opisano przypadki eozynofilowego zapalenia przełyku (EE), okrężnicy i odbytnicy. Wspólną cechą charakterystyczną tych schorzeń jest obecność nacieków eozynochłonnych w ścianie przewodu pokarmowego, stwierdzana w badaniu histopatologicznym wycinków pobranych podczas badania endoskopowego. W procesie diagnostycznym ważne jest wykluczenie innych znanych przyczyn eozynofilii, takich jak infekcje pasożytnicze, odczyny polekowe czy choroby nowotworowe. Oprócz nacieków kwasochłonnych obserwuje się wyraźnie zwiększoną liczbę komórek tucznych. Wykazano, że w EG mastocyty odgrywają dużą rolę w patogenezie biegunki indukowanej spożyciem alergenu. Zaobserwowano także wzrost produkcji IL-4, IL-5 przez komórki T krwi obwodowej oraz IL-13. Zapalenie to często przebiega z okresami zaostrzeń i remisji [3].

Eozynofilowe zapalenie przewodu pokarmowego po raz pierwszy opisał Kaijser w 1937 r. W 1970 r. Klein sklasyfikował kwasochłonne zapalenie przewodu pokarmowego w zależności od występującej lokalizacji nacieku z komórek eozynochłonnych w warstwach ściany przewodu pokarmowego. Wyróżnił on 3 typy EG – śluzówkowy, mięśniowy i surowicówkowy. Postać śluzówkowa występuje najczęściej i poza charakterystycznym naciekiem z ww. komórek towarzyszy jej obrzęk błony śluzowej, przekrwienie, obecność nadżerek, owrzodzeń błony śluzowej, krwawień z przewodu pokarmowego obserwowanych podczas badania endoskopowego. Zajęcie warstwy mięśniowej przewodu pokarmowego wiąże się z objawami obstrukcji przewodu pokarmowego i może imitować stenozę odźwiernika bądź niedrożność jelit. Najrzadziej występuje typ trzeci EG, w którym nacieki eozynofilowe dotyczą warstwy surowicówkowej. Ten typ zapalenia klinicznie często przebiega z wodobrzuszem [7]. Objawy kliniczne EG są niespecyficzne i zależą przede wszystkim od anatomicznej lokalizacji zmian patologicznych w przewodzie pokarmowym. Objawy często mogą imitować inne schorzenia. Do najczęściej spotykanych symptomów EG zalicza się zaburzenia połykania, zgagę, bóle zamostkowe, nudności, wymioty, bóle nadbrzusza, epizodyczne bóle brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego, biegunki, cechy zespołu złego wchłaniania z hipoproteinemią, niedokrwistością i utratą masy ciała. Może również wystąpić powikłanie w postaci perforacji przewodu pokarmowego [3, 4, 7–9].

Wśród objawów rzadko spotykanych i atypowych w EG wyróżnia się olbrzymi wrzód okolicy *antrum*, ostre zapalenie trzustki z obrzękiem brodawki Vatera, ostre zapalenie dróg żółciowych i inne objawy pozajelitowe, takie jak splenomegalia, zapalenie płuc oraz osierdzia. Choć rzadko, zdarza się jednak konieczność leczenia chirurgicznego z powodu powikłań EG [10]. Patogeneza i etiologia choroby nie została do końca poznana. W licznych badaniach wykazano, że 50–75% pacjentów z EG ma współistniejące choroby alergiczne, takie jak astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa, pokrzywka, uczulenie na leki czy egzema [3, 7]. Chorują na nią zarówno niemowlęta, małe dzieci, jak i dorośli [10]. Ostatnio obserwuje się znaczący wzrost częstości występowania EG. Ma to zapewne związek z szerzeniem się epidemii chorób alergicznych. Szacuje się, że dotyczy ona ok. 30% populacji zachodniej części świata. Zauważono, że występowanie EG często łączy się z nadwrażliwością na mleko krowie, jaja i orzeszki lub współwystępuje z objawami zespołu złego wchłaniania w przebiegu celiakii [11]. Samo rozpoznanie eozynofilowego zapalenia przewodu pokarmowego ustala się na podstawie trzech kryteriów:

- obecności objawów żołądkowo-jelitowych,
- obecności nacieków kwasochłonnych w badaniach histopatologicznych w materiale z biopsji w jednym lub różnych miejscach przewodu pokarmowego lub charakterystycznego obrazu radiologicznego z eozynofilią obwodową,
- wykluczenia choroby pasożytniczej oraz nacieków eozynochłonnych poza przewodem pokarmowym [12].

Diagnostyka EG jest trudna ze względu na częsty, ogniskowy charakter nacieków komórkowych. Ich rozmieszczenie może być nierównomierne i różne (w różnych warstwach ściany tego samego odcinka przewodu pokarmowego). Dlatego też konieczne jest pobieranie kilku wycinków podczas endoskopii. Według wielu autorów obecność 10–50 komórek kwasochłonnych w polu widzenia przy maksymalnym powiększeniu obrazu zwykle umożliwia postawienie rozpoznania EG. Pomocne bywa wykazanie współistniejących chorób alergicznych z towarzyszącym wzrostem IgE. Eozynofilia obwodowa nie jest objawem stałym, występuje u 80% pacjentów, dlatego nie jest konieczna do ustalenia rozpoznania [8]. W terapii EG wykorzystuje się głównie dietę eliminacyjną i steroidy (budezonid, flutikazon) [3] (tab. I).

Ogólna charakterystyka eozynofilowego zapalenia przełyku (EE)

Przełyk w warunkach prawidłowych jest pozbawiony granulocytów kwasochłonnych. Okazało się, że wielu różnym zaburzeniom chorobowym, dotyczącym przełyku, towarzyszy nacieki eozynofilowe jego ściany. Wyróżnia się

EE pierwotne i wtórne [3]. Choroba występuje głównie u młodych mężczyzn (ok. 80% chorych), u których w materiale z biopsji przełyku stwierdza się nacieki eozynofilowe >20–24 eoz w polu widzenia przy największym powiększeniu (400×) [3]. Po raz pierwszy EE opisał Landers w 1978 r. [9]. Liczba i lokalizacja nacieku z granulocytów kwasochłonnych okazuje się pomocna przy próbie odróżnienia EE od refluksu żołądkowo-przełykowego (GERD). Obecność do 7 granulocytów w polu widzenia przy największym powiększeniu (400×) sugeruje występowanie GERD, 20–24 eoz oznacza współistnienie GERD z alergią pokarmową, natomiast ponad 20–24 eoz rozpoznawanie EE. W alergii pokarmowej eozynofile należą do podstawowych komórek efektorowych, a wydzielane przez nie substancje prowadzą do uszkodzenia tkanek i zaburzeń czynności przewodu pokarmowego. Podczas ekspozycji na alergen dochodzi do pobudzenia m.in. mastocytów, eozynofili i wzrostu stężenia w błonie śluzowej i świetle przewodu pokarmowego różnych białek przez nie produkowanych. W ocenie endoskopowej obserwuje się zwężenia, owrzodzenia, białawe grudki, polipy, pierścienie błony śluzowej lub liniowe bruzdy błony śluzowej [3]. Wykazano częstsze występowanie nacieków eozynochłonnych w przełyku u osób z alergią wziewną. Zauważa się sezonowość objawów dyspeptycznych u osób z pyłkowicą. W ostatnich latach wyraźnie wzrasta częstość współwystępowania tych schorzeń [14–16]. W leczeniu EE stosuje się diety eliminacyjne, leki antyhistaminowe, antyleukotrienne i steroidy [3, 9]. Podjęto bardzo interesujące badania nad oceną skuteczności stosowania monoklonalnego przeciwciała przeciwko IL-5, w efekcie których obserwowano zmniejszenie nacieków eozynofilowych [9]. Rokowanie w EE jest różne. Mimo leczenia może dojść do postępującego bliznowacenia przełyku i jego trwałej dysfunkcji. Wiąże się też ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zapalenia kwasochłonnego w innych odcinkach przewodu żołądkowo-jelitowego, dlatego zaleca się rutynową kontrolę całego przewodu pokarmowego u tych chorych [3].

Eozynofilowe zapalenie okrężnicy

Alergiczne zapalenie okrężnicy okresu niemowlęcego okazuje się najczęstszą przyczyną pojawiania się krwi w stolcu w 1. roku życia. Zwykle eozynofilowe zapalenie okrężnicy jest chorobą bez udziału IgE. Niektóre badania wskazują na proces z udziałem limfocytów T, ale konkretne mechanizmy immunologiczne odpowiedzialne za ten stan nie zostały wykryte [3]. Główne objawy kliniczne to biegunki, bóle brzucha, anoreksja, utrata masy ciała. W badaniu endoskopowym uwidacznia się rumień plamisty i zatarcie siatki naczyńowej błony śluzowej jelita. Ocena histopatologiczna wykazuje ogniskowe skupiska eozynofili z zachowaną ogólną architekturą błony śluzowej. W leczeniu, podobnie jak przy zajęciu pozosta-

Tabela 1. Klasyfikacja chorób żołądkowo-jelitowych z towarzyszącą eozynofilią [13]

Table 1. The classification of gastrointestinal diseases with eosinophilia

| |
|--|
| Choroby pierwotne lub idiopatyczne: <ul style="list-style-type: none"> • pierwotne eozynofilowe zapalenie przełyku • pierwotne eozynofilowe zapalenie żołądka • zespół hipereozynofilowy (HES) z zajęciem przewodu żołądkowo-jelitowego |
| Nadwrażliwość z towarzyszącą eozynofilią |
| Infekcje pasożytnicze: <ul style="list-style-type: none"> • z towarzyszącą eozynofilią • indukowane eozynofilią |
| Zapalenie z towarzyszącą eozynofilią: <ul style="list-style-type: none"> • choroba refluksowa • celiakia • choroba Crohna • wrzodziejące zapalenie jelita grubego |
| Różne: <ul style="list-style-type: none"> • eozynofilia związana z neoplazją • eozynofilia związana z innymi chorobami błon śluzowych |

tych odcinków przewodu pokarmowego, stosuje się diety eliminacyjne i steroidy. Leki antyhistaminowe, kromoglikany, montelukast okazały się nieskuteczne. Jeżeli eozynofilowe zapalenie okrężnicy ujawnia się w 1. roku życia, rokowanie co do wyleczenia jest bardzo dobre. Natomiast o wiele ostrożniejsze są prognozy, jeśli zapalenie to występuje w okresie późniejszym [3].

Różnicowanie kwasochłonnego zapalenia przewodu pokarmowego

W różnicowaniu EG należy wziąć pod uwagę infekcje pasożytnicze, zespół hipereozynofilowy, chorobę Crohna, choroby tkanki łącznej, chorobę Menetriera, pierwotną amyloidozę, *colitis ulcerosa*, ziarniniak kwasochłonny, krwawienia z przewodu pokarmowego, gruźlicę jelit, celiakię, choroby nowotworowe, chorobę wrzodową, chorobę refluksową, amebiozę, zespół Churga-Straussa, który jest zespołem chorobowym o zróżnicowanym obrazie klinicznym spowodowanym układowym, martwiczym zapaleniem naczyń o nieznaną etiologię, z towarzyszącymi naciekami eozynofilowymi w tkankach oraz tworzeniem ziarniniaków zewnątrznaczyniowych [17].

Perspektywy leczenia kwasochłonnego zapalenia przewodu pokarmowego

Współcześnie podejmowane są próby leczenia EG, znajdujące się w trakcie badań klinicznych, przez blokadę eotaksyny przez humanizowaną antyeotaksynę 1, także z zastosowaniem blokera CCR3 (receptor eotaksyny 1) [3]. Ostatnio przedstawiono wyniki badań dotyczące korzystnej roli anty-IL-5 [9]. W przyszłości badania

będą kierowane na ocenę skuteczności leczenia imatinibem w określonych typach eozynofilowego zapalenia przewodu pokarmowego [11]. Określenie roli integrynów $\alpha 4$ i $\beta 7$ granulocytów kwasochłonnych żołądkowo-jelitowych ma duże znaczenie terapeutyczne dla EG, ponieważ istnieje wiele środków klinicznych, które blokują te molekuly [3].

Piśmiennictwo

1. Immunologia. Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W (red.). PWN 2004; 221-2, 392-5.
2. YQ Hsu, CYF Lo. A case of eosinophilic gastroenteritis. *Hong Kong Med J* 1998; 4: 226-8.
3. Stępień B, Rydzewska G, Milewski J i wsp. Dwa przypadki eozynofilowego zapalenia: żołądkowo-jelitowego i jelitowego o różnym przebiegu klinicznym. *Gastroenterol Pol* 2001; 8: 199-203.
4. Mrozińska M, Dziechciarz P, Gyrczak E. Zapalenie kwasochłonne błony śluzowej przełyku i żołądka. *Pediatr Współcz Gastroenterol, Hepatol Żywnienie Dziecka* 1999; 1: 55-8.
5. Bartuzi Z. GERD, eozynofilowe zapalenie żołądka – ocena skali problemu w praktyce klinicznej. *Alergia Astma Immunol* 2006; 11 (supl. 1.): 136-9.
6. Ramakrishna G, Midthun DE. Churg-Strauss syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 603-13.
7. Rothenberg M. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11-29.
8. Spergel JM. Eosinophilic oesophagitis and pollen. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1421-2.
9. Onbasi K, Sin AZ, Doganavsargil B i wsp. Eosinophil infiltration of the oesophageal mucosa in patients with pollen allergy during the season. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1423-31.
10. Mygind N, Dahl R, Pedersen S, Thestrup-Pedersen K. *Alergologia. Urban & Partner, Wrocław* 1998; 125-8.
11. Cheung PF, Wong CK, Ip WK, Lam CW. IL-25 regulates the expression of adhesion molecules on eosinophils: mechanism of eosinophilia in allergic inflammation. *Allergy* 2006; 61: 878-85.
12. Chichara J. Molecular mechanism of eosinophil activation in allergic diseases. *Clin Exp All Rev* 2005; 5: 46-9.
13. Straumann A, Simon HU. The physiological and pathophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Allergy* 2004; 59: 15-25.
14. Charalabopoulos A i wsp. Eosinophilic gastroenteritis: presentation of two patients with unusual affect of terminal ileum and caecum with manifestations of acute abdomen and literature review. *J Clin Pract* 2004; 58: 413-6.
15. Hogan SP, Rothenberg ME. Review article: the eosinophil as a therapeutic target in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1231-40.
16. Iwańczak BH, Kofka A. Eozynofilowe zapalenie przełyku: patofizjologia, objawy kliniczne, rozpoznanie i leczenie. *Gastroenterol Pol* 2007; 14: 35-9.
17. Simon D, Straumann A, Wenk A i wsp. Eosinophilic esophagitis in adults – no clinical relevance of wheat and rye sensitizations. *Allergy* 2006; 61: 1480-3.