

EL EOSINÓFILO

Dres. Fernando Santini, Claudia Crosta

ORIGEN Y DIFERENCIACIÓN

El eosinófilo es un leucocito diferenciado descrito por Ehrlich en 1879 al observar en sangre periférica la existencia de unas células que contenían gránulos muy brillantes. Las denominó eosinófilos, del griego *Eos* o diosa del amanecer.

Este granulocito reside predominantemente a nivel tisular y es reclutado en sitios de reacciones específicas inmunes, incluyendo enfermedades alérgicas.

Los eosinófilos se diferencian a partir de la célula madre hematopoyética en la médula ósea bajo la acción promotora de tres citoquinas, interleukina 3 (IL3), interleukina 5 (IL5) y el factor de crecimiento de colonias granulocíticas-monocíticas (GM-CSF), siendo IL5 la principal. Una vez maduro (tiempo medio de producción: 2 a 6 días), ingresa a la sangre, donde circula con una vida media de 12 a 18 horas antes de migrar hacia los tejidos, lugar en el que se halla la principal población de estas células, encontrándose en una cifra aproximadamente cien veces mayor que en la sangre.

Los eosinófilos se encuentran distribuidos en varios órganos, pero prefieren aquellos que interactúan con el ambiente externo, como los tractos respiratorio bajo, gastrointestinal y genitourinario. Una vez secuestrados en los tejidos pueden sobrevivir por 6 a 8 días, pudiendo extenderse por semanas bajo efecto de citoquinas liberadas local o sistémicamente.

MORFOLOGÍA

Los rasgos más distinguibles del eosinófilo son su núcleo bilobulado y sus grandes gránulos eosinofílicos, rodeados por una doble membrana que contiene un *core* cristalino rodeado por una matriz menos electrón-densa (fig.1).

Los gránulos específicos o secundarios pueden desarrollarse a partir de grandes gránulos esféricos primarios. Algunos de estos gránulos primarios se transformarían en cuerpos densos más pequeños, homogéneos, conteniendo lisofosfatasa, que cristaliza para formar estructuras bipiramidales, llamados cristales de Charcot-Leyden.

Los eosinófilos también poseen los cuerpos lipídicos, organelas no rodeadas de membrana que almacenan metabolitos del ácido araquidónico, y que se encuentran aumentados en el eosinófilo activado.

RECEPTORES DE MEMBRANA

Un importante número de receptores ha sido identificado en la membrana del eosinófilo humano. Se pueden dividir en sitios de unión a inmunoglobulinas, mediadores lipídicos –prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas (PAF)–, proteínas del complemento, citoquinas y moléculas de adhesión.

Expresa receptores para IgA, IgG e IgD, pero no para IgM. También tiene receptores para IgE, y su unión desencadena numerosas funciones.

El paso inicial en la migración desde el espacio intravascular al tejido extracelular es la adherencia al endotelio venular, mediado por la unión de receptores de adhesión leucocitarios a sus ligandos en el endotelio. Estos receptores de adhesión se agrupan en las superfamilias de las integrinas, las inmunoglobulinas y las selectinas.

Los eosinófilos poseen varios tipos de estas moléculas de adhesión, que les permite interactuar con las células endoteliales (adhesión temprana no específica, rodamiento o *rolling*, activación del eosinófilo y expresión de nuevas moléculas de adhesión para unión específica y finalmente diapédesis) y posteriormente a proteínas de la matriz extracelular para dirigirse por quimiotaxis y establecerse en los sitios de inflamación específica (fig. 2).

COMPONENTES Y PRODUCTOS CELULARES

Componentes preformados

Cuatro proteínas catiónicas pueden ser reconocidas en los gránulos secundarios: proteína básica mayor (MBP), proteína catiónica eosinofílica (ECP), neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN) y la peroxidasa eosinofílica (POE). La más abundante es la MBP, desprovista de actividad enzimática pero altamente tóxica para helmintos, células tumorales y otras células y tejidos.

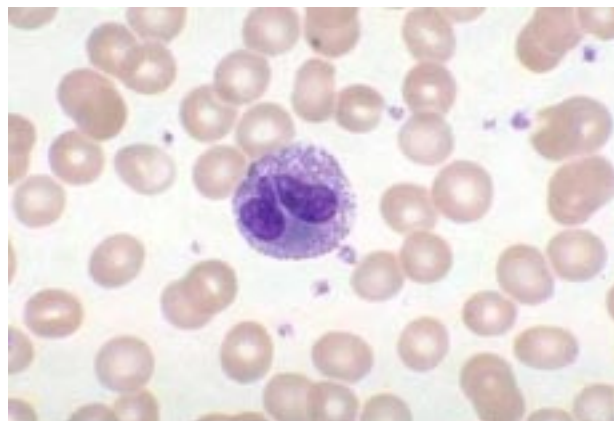


Figura 1. Eosinófilo normal en frotis de sangre periférica.

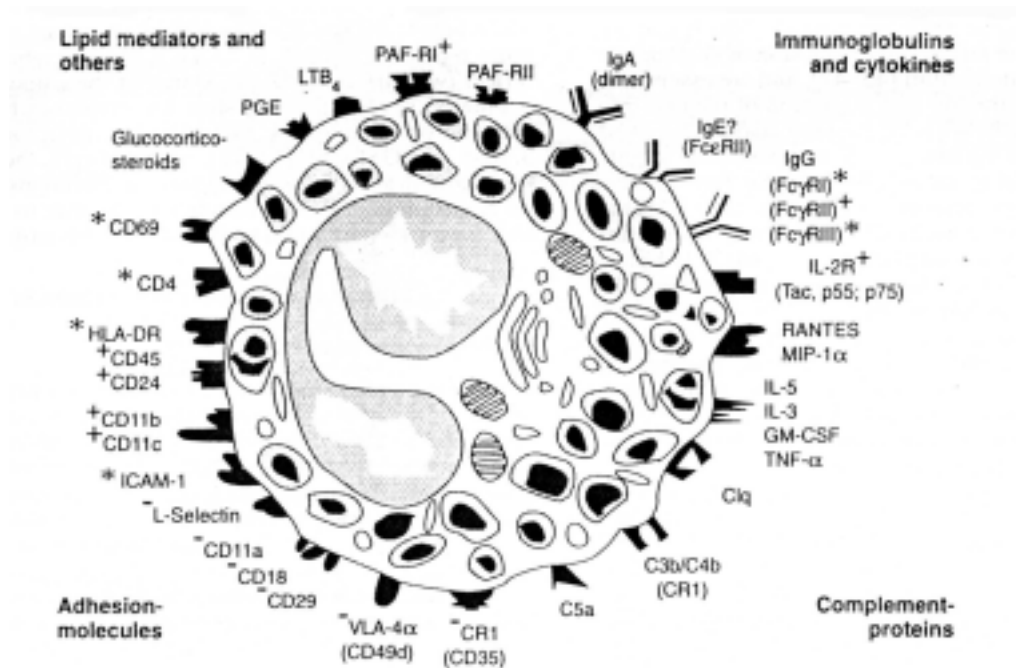


Figura 2. Representación esquemática de antígenos de superficie del eosinófilo. Algunos de estos antígenos son regulados en más (+) o en menos (-) o inducidos (*) luego del reclutamiento a los tejidos. Tomado de Kroegel y col.

Como la anterior, la ECP tiene efectos tóxicos contra helmintos y células del huésped, además de tener actividad bactericida. Tiene secuencias similares a la EDN y ambas inducen disfunción cerebelar en conejos y tienen actividad ribonucleasa. La EDN carece de actividad citotóxica contra parásitos o células del huésped.

La POE es tóxica para helmintos y protozoarios, bacterias, células tumorales y del epitelio respiratorio, y aumenta su potencia en presencia de peróxido de hidrógeno y iones haluro, especialmente bromuro.

Productos sintetizados *de novo*

El eosinófilo es capaz de generar y liberar mediadores lipídicos (derivados del ácido araquidónico y PAF), radicales de oxígeno y sintetizar nuevas proteínas.

Los eosinófilos pueden producir una gran variedad de citoquinas entre ellas GM-CSF, IL3, factor transformador del crecimiento (TGF) β_1 e importantes cantidades de TGF α .

Se conoce que pueden originar neuropéptidos, como sustancia P y péptido vasoactivo intestinal, que podrían intervenir en la regulación inflamatoria local.

HETEROGENEIDAD DE EOSINÓFILOS

Los eosinófilos muestran diferencias en su morfología y estado funcional y físico. El significado de esta heterogeneidad no está claro aún pero puede reflejar una cierta fase en el ciclo de vida de la célula y una adaptación del eosinófilo a los cambios del microambiente durante procesos inflamatorios.

Los eosinófilos de los pacientes con eosinofilia primaria o secundaria a parásitos o procesos alérgicos son distintos a los de los sujetos sanos. Son hipodensos y tienen vacuolas citoplasmáticas, alteración en el tamaño y la forma celular, aumento del tamaño granular, solubilización y pérdida del core granular y las proteínas de la matriz, modificación en los receptores de membrana y otros cambios.

Los eosinófilos hipodensos representarían un fenotipo activado, con incremento en el consumo de oxígeno, citotoxicidad aumentada frente a helmintos y mayor producción de leucotrieno C4 (LTC4). Sin embargo, otros estudios indican que la aparición de eosinófilos hipodensos también ocurre en un estado hiporreactivo. No queda, por lo tanto, del todo claro el significado de esta característica, pudiendo la misma estar influenciada por los factores microambientales de un determinado proceso inflamatorio.

ACTIVACIÓN

Un gran número de agentes fisiológicos estimulan a los eosinófilos, incluyendo mediadores lipídicos, citoquinas, inmunoglobulinas y sustancia P.

El PAF es un potente estímulo que favorece la quimiotaxis, la adhesión a células endoteliales, la citotoxicidad contra parásitos, la generación de aniones superóxido y metabolitos del ácido araquidónico, liberación de enzimas y pasaje de normodensidad a hipodensidad. El eosinófilo no sólo se activa con el PAF sino que es su principal productor, pudiendo funcionar como un autacoide, modulando la actividad de la célula frente a otros agonistas como C5a.

Como se ha visto, el eosinófilo tiene receptores para inmunoglobulinas, por lo que esta célula se une a superficies cubiertas con anticuerpos, por ejemplo parásitos. Su unión causa generación de LTC₄, explosión respiratoria y secreción de contenido granular. La unión de IgE a su receptor promueve la liberación de proteínas granulares y PAF. Cabe destacar que el PAF es capaz de inducir broncoconstricción, aumento de la permeabilidad microvascular e hiperreactividad de vía aérea, siendo uno de los más efectivos mediadores del asma.

Proteínas del complemento como C5a y C3a facilitan la quimiotaxis y unión del eosinófilo a grandes superficies, induciendo la secreción del contenido granular.

Las citoquinas hemopoyéticas IL3, IL5 y GM-CSF promueven eosinofiloipoiesis y prolongación de sobrevivencia. La interleukina 2 (IL2) junto con el factor quimioattractante linfocitario es, con ventaja, el más poderoso agente quimiotáctico para eosinófilos.

FUNCIONES BIOLÓGICAS

Las tres proteínas básicas, junto con la POE, tienen propiedades tóxicas para helmintos como así también para células tumorales y de otros tejidos, como el pulmón.

A concentraciones subtóxicas estimulan otras células inflamatorias. Por ejemplo, MBP y ECP pueden degranular plaquetas, inducir liberación de histamina de mastocitos y basófilos, como así también generación de anión superóxido y liberación de enzimas lisosómicas desde neutrófilos. Pueden afectar también la función muscular de la vía aérea y provocar hiperreactividad.

Los eosinófilos pueden también ejercer funciones por mecanismos dependientes de oxígeno, con producción de moléculas tóxicas para bacterias (*E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*), *Mycobacterium leprae*, hongos, *Schistosoma mansoni*, la larva de *Trichinella spiralis*, tripomastigotes de *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii*, células tumorales y mastocitos.

El eosinófilo es muy rico en peroxidasa que se libera con estímulos solubles o partículas opsonizadas. En presencia de agua oxigenada y un ion haluro (bromuro) destruye las células blanco rápidamente.

ROL EN ENFERMEDADES HUMANAS

Los eosinófilos están implicados en muchas enfermedades humanas, como infecciones parasitarias y reacciones alérgicas en enfermedades vasculíticas y granulomatosas.

Infecciones parasitarias

El mecanismo por el que los eosinófilos destruyen parásitos consta de una fase de reconocimiento, facilitado por factores quimiotácticos producidos por otras células inflamatorias participantes y derivados

del parásito, una segunda fase de adhesión, mediada por anticuerpos IgG y proteínas del complemento, y una tercera etapa de destrucción parasitaria, con liberación de proteínas granulares y radicales oxígeno sobre la superficie del parásito.

Enfermedades pulmonares intersticiales

Durante el curso de varias enfermedades inflamatorias se encuentra, en el parénquima pulmonar, una acumulación de eosinófilos que normalmente no se halla presente.

Además de la histiocitosis X y la neumonía eosinófila crónica, también se encuentran en la fibrosis pulmonar idiopática, la sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad y enfermedades intersticiales crónicas asociadas a enfermedades del colágeno. Por ejemplo, en la fibrosis pulmonar idiopática, los eosinófilos contribuirían al proceso inflamatorio, y estarían asociados a la progresión de la enfermedad, presentando un nivel alto de ECP en el líquido del lavado bronquioalveolar (BAL), y su concentración se correlaciona con una disminución en la capacidad de difusión del pulmón. De manera similar, en el *distress* respiratorio del adulto, los niveles de ECP están asociados con severidad del daño pulmonar.

Neumonía eosinofílica

Son un amplio espectro de procesos caracterizadas por enfermedad sistémica, severos síntomas constitucionales e infiltrados pulmonares periféricos en la radiografía de tórax. Hay una infiltración por eosinófilos y un aumento del número de eosinófilos en el líquido de BAL. La enfermedad responde al tratamiento corticoideo.

No se conoce muy bien la patogénesis de este proceso, pero se piensa que las proteínas del gránulo del eosinófilo causan injuria directa, incrementan el flujo transvascular de proteínas a través de la monocapa endotelial, causando edema.

Enfermedades granulomatosas vasculíticas

Se han detectado depósitos de productos granulares eosinófilos en el síndrome Churg-Strauss, en las lesiones vasculíticas necrotizantes de la poliarteritis nodosa y en la enfermedad de Wegener, en vasculitis sistémicas de origen indeterminado y en arteritis temporal. No se encuentran en arterias ateroscleróticas, sugiriendo que el compromiso en enfermedades granulomatosas vasculíticas es específico.

Rechazo de injertos

Hay varios reportes que demuestran que el eosinófilo participa en el rechazo de injertos, si bien no se conoce si participa activamente en la reacción inmunológica o simplemente es un marcador no específico de activación linfocitaria.

La eosinofilia que aparece luego del trasplante

renal mostró ser un factor pronóstico adverso para la sobrevida del injerto.

Derrame pleural eosinofílico

Los eosinófilos son a menudo vistos en derrames pleurales asociados a neumotórax, asbestosis, infarto pulmonar, sarcoidosis y enfermedad vascular colágena. Su significado patológico no se conoce, pero su presencia parece reducir la probabilidad de que la enfermedad subyacente sea maligna o tuberculosis.

Asma

Un incrementado número de eosinófilos se demuestra en el epitelio bronquial durante una exacerbación asmática, y se asocia a un aumento en la hiperreactividad de la vía aérea y de los síntomas asmáticos. Se puede demostrar la presencia de MBP depositada a lo largo de los bronquiolos cerca a sitios de epitelio dañado y tapones mucosos, como así también eosinófilos degranulados debajo de la membrana basal y entre células epiteliales.

Los eosinófilos y sus productos pueden estar incrementados en la sangre periférica de pacientes asmáticos, como así también en el esputo (particularmente en asma inducido por aspirina), y su concentración disminuye en pacientes tratados o en períodos de inactividad.

Tumores broncogénicos

Los eosinófilos también se incrementan en varias enfermedades malignas y fueron descriptos recuentos aumentados o infiltración en linfomas, leucemias linfocíticas, tumores intestinales y carcinoma pulmonar, pudiendo también verse en sólo una pequeña proporción de carcinomas orales, de estómago y mama. En los carcinomas de cérvix y de colon se ven eosinófilos infiltrantes hasta en un tercio de los casos. Se ha descrito una correlación positiva entre eosinofilia tumoral y sobrevida. Los eosinófilos podrían ser parte de la respuesta anti-tumoral inmunológica del huésped.

CONCLUSIONES

Mucho se ha adelantado en los últimos años en el conocimiento de la estructura molecular, acciones y funciones del eosinófilo, tanto en los mecanismos fisiológicos y defensa del organismo como en la fisiopatología de las numerosas enfermedades en las que está implicado y su modo de hacerlo. Se conoce su rol en la eliminación de helmintos y protozoarios, el efecto tumoricida y la relación con patología alérgica e inmunológica, y su participación en diversos procesos, como la fibrosis pulmonar idiopática y otros.

Aparentemente, más es lo que falta descubrir para entender el funcionamiento de esta célula, ya que si bien numerosas alternativas terapéuticas están disponibles -corticoides, que es la droga más efectiva para tratar desórdenes relacionados al eosinófilo, drogas antiasmáticas e inmunosupresoras (ciclosporina), antioxidantes y fármacos en estudio (antagonistas del PAF y otros mediadores lipídicos y sus receptores, antagonistas de citoquinas)-, muchas de las enfermedades relacionadas a este leucocito, distan de tener un tratamiento efectivo. Actualmente se buscan drogas capaces de modificar selectivamente la función del eosinófilo.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Wardlaw AJ, Kay AB. *Eosinophils: production, biochemistry, and function. Fifth edition. Williams Hematology*
2. Kroegel C, Virchow JC, Luttmann W, Walker C, Warner JA. *Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leucocyte (part I). Eur Respir J. 1994;7:519-43*
3. Kroegel C, Virchow JC, Luttmann W, Walker C, Warner JA. *Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leucocyte (part II). Eur Respir J 1994;7:743-60*
4. Brigden ML. *A practical workup for eosinophilia. Postgraduate Med 1999;105(3):193-210*
5. Florensa L, Woessner S. *Hematopoyesis: mielopoyesis y linfopoyesis. Tercera edición. Sans-Sabrafen Hematología Clínica*