

Eosinófilos: su rol en la patología dermatológica severa

Primera parte

Evangelia Kouris, Adriana Calebotta, Francisco González

Médico residente del postgrado de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela. E-mail: evako2002@gmail.com

Resumen

El eosinófilo es un granulocito pequeño derivado de la médula ósea, tiene un núcleo bilobulado característico y gránulos citoplasmáticos responsables de muchas de sus funciones pro inflamatorias; estas células interactúan con otras por la expresión de múltiples receptores en su superficie, lo que la convierte en una célula efectora de la respuesta inmune con importante tropismo hacia los tejidos. La producción y acumulación de eosinófilos implica la proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas, la interacción con las células endoteliales, la quimiotaxis, activación celular y el balance entre la sobrevivencia y apoptosis del eosinófilo.

La eosinofilia persistente en sangre periférica puede ocurrir en un gran número de enfermedades y en algunas el eosinófilo es la principal célula efectora. La eosinofilia ocurre en una variedad de enfermedades severas en las que destacan las enfermedades alérgicas, infecciones parasitarias y neoplasias. Las enfermedades cutáneas en las que existe una infiltración tisular por eosinófilos constituyen un grupo aparentemente heterogéneo, que se ha denominado dermatosis eosinofílica. Existe un grupo de desórdenes donde no se conoce el origen de la eosinofilia que se ha denominado «síndrome hipereosinofílico», en el cual la piel también es un órgano blanco de estas células. Es importante conocer la función efectora del eosinófilo en las reacciones inflamatorias cutáneas y de otros órganos, su papel modulador y las circunstancias donde predominan sus efectos citotóxicos generadores de enfermedad.

Palabras clave: eosinófilo, dermatosis eosinofílica, síndrome hipereosinofílico.

Eosinophils: the role in severe dermatologic disease

Primera parte

Abstract

The eosinophil is a small type of white blood cells derived from the bone marrow, it is characteristic nucleus is bilobed and its content of cytoplasmic granules is distinctive, these proteins are responsible for many of the proinflammatory functions. The eosinophils interact with other cells by the expression of many different surface receptors which turns it a effectors cell of the immune response with important tropism towards weaves. The production and accumulation of eosinophils imply the proliferation and differentiation of cells hematopoyéticas, the interaction with the endoteliales cells, quimiotaxis, cellular activation and the balance between survives and apoptosis of eosinophil. A marked accumulation of eosinophils occurs in several important disorders, such as allergic diseases, parasitic infections and cancer. Skin diseases characterized by a dermal infiltration of eosinophils constitute an apparently heterogeneous group., know as eosinophilic dermatoses.

A group exists of you disorder where not it knows the origin eosinophilia that has denominated hypereosinophilic syndrome, in which the skin also is a white organ of these cells. It is as well as it is important to know the effectors function eosinophil in the cutaneous inflammatory reactions and of other organs, their modulator paper and the circumstances where their generating cytotoxic effects predominate of disease.

Key words: eosinophil, eosinophilic dermatoses, hypereosinophilic syndrome.

Desde hace muchos años se conoce la asociación de la eosinofilia tisular o sanguínea con numerosas enfermedades particularmente las alérgicas, dermatológicas o parasitarias, pero, siempre sin haber definido el papel que realmente desempeña el eosinófilo en ellas.

El descubrimiento de las funciones del eosinófilo en cuanto a la defensa antiparasitaria y de su actividad antitumoral ha constituido un gran adelanto en el conocimiento del lugar que esta célula desempeña en esas patologías.

Antiguamente se le atribuía un papel beneficioso ante enfermedades alérgicas o en dermatología, pero, actualmente, gracias al conocimiento de su potencial citotóxico, este concepto se ha modificado¹.

El eosinófilo fue diferenciado de otros polimorfonucleares por Paúl Ehrlich en 1978, basándose en su núcleo bilobulado típico y en las características que presenta al ser teñido con eosina¹.

Morfología

Es un granulocito pequeño, que mide 10-15 nanómetros de diámetro, de núcleo típicamente bilobulado. Deriva de la médula ósea, de la que se diferencia terminalmente una vez que la abandona.

Normalmente circula en la sangre en números bajos, con un 3 a 6% del total de granulocitos de la médula ósea, tiene un metabolismo muy activo, su característica más relevante son los gránulos citoplasmáticos²⁻⁵.

Mediadores

Los principales mediadores producidos por eosinófilos son en primer lugar los mediadores preformados, derivados de proteínas granulares, que son almacenados en gránulos específicos. En segundo lugar, mediadores lipídicos sintetizados de novo, los eosinófilos son unos de los principales productores de leucotrienos en la inflamación alérgica, además también generan cantidades significativas de factor activador de plaquetas. En tercer y último lugar, la producción de citocinas como factor necrosis tumoral alfa (TNF α) y característicamente Interleuquina-5 (IL-5)^{5,9}.

Activación

Los eosinófilos se encuentran en estado de reposo en la sangre periférica y los tejidos no inflamados. Para montar una respuesta inflamatoria efectiva, los eosinófilos primero deben estimularse, un proceso por el cual se incrementan las funciones efectoras tales como migración, adhesión, y fagocitosis y luego ser activados para liberar sus mediadores.

Una vez en los tejidos, los eosinófilos pueden generar sus propias citocinas inductoras de sobrevivencia, en particular IL-5 y factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago (GM-CSF) a través de la interacción entre moléculas de adhesión endotelial 4 y 6 (VLA-4 y VLA-6) y entre fibronectina tisular y laminina⁹.

Tipos de gránulos

1. Gránulos primarios.
2. Gránulos grandes o específicos, también llamados secundarios.
3. Gránulos pequeños.

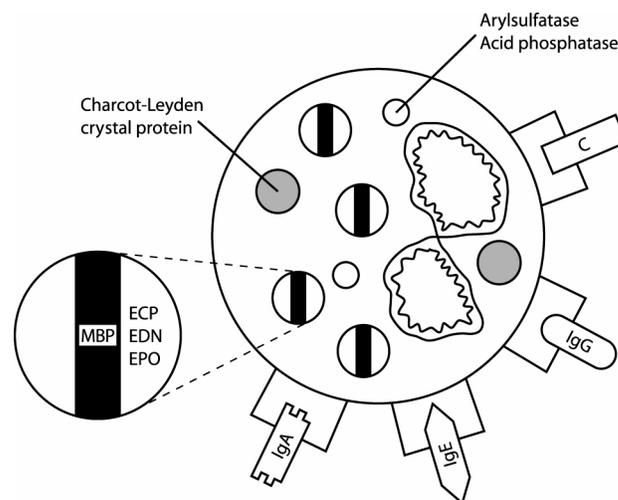
1. Gránulos primarios

Son de tamaño variable, redondos, forman cristales bipiramidales, hexagonales y no tienen core, están localizados en la membrana del eosinófilo, contienen lisofosfolipasa A, proteína que forma los cristales de Charcot-Leyden éstos son una característica del esputo asmático, están presentes en tejidos y líquidos corporales, constituyen el 5 a 10% de la proteína eosinófila^{1,5}.

2. Gránulos específicos

Formados por un núcleo cristaloides, o core, rodeado por una matriz, miden 0.3 a 1.2 nm de diámetro y están adheridos a la membrana, contienen 4 proteínas catiónicas eosinófilas básicas (Fig. 1).

Fig. 1. Diagrama esquemático que muestra gránulos y proteínas de membrana



- A. Proteína básica principal (MBP).
- B. Proteína catiónica eosinófila (ECP).
- C. Neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN).
- D. Peroxidasa de eosinófilo (EPO) e hidrolasas lisosomales e histaminasa.

La primera de ellas está localizada en el core o envoltura granular y las últimas tres están localizadas en la matriz del gránulo^{5,7,11}.

A. Proteína básica principal

Constituye el 55% de los gránulos de proteína, posee toxicidad contra helmintos, estimula la liberación de histamina de los basófilos, es liberada de los eosinófilos y depositada en la superficie de parásitos.

Su efecto es más pronunciado en la vía clásica del complemento que en la vía alterna, mata a *Escherichia coli*, es tóxica para células tumorales, provoca toxicidad por disrupción en la integridad de la bicapa de lípidos de la pared celular, probablemente también tiene un papel en la hiperreactividad bronquial, causando ciliostasis y exfoliación de células respiratorias. El número de eosinófilos en sangre periférica de pacientes con asma correlaciona con la concentración de MBP y la severidad de la hiperreactividad bronquial. La MBP es inhibida por antagonistas de la calmodulina, inhibidores de fosfolipasa A y el ácido poliglutámico^{2,5,6}.

B. Proteína catiónica eosinófila

Consiste de una cadena polipeptídica simple, se localiza en el cromosoma 14 de eosinófilos, se une a heparina y neutraliza la actividad anticoagulante por lo que altera la fibrinólisis, acorta el tiempo de coagulación del plasma. Es una helmintotoxina 8 a 10 veces más potente que MBP con disrupción completa de esquistosoma, *Trichinella spiralis* y microfilaria^{2,3,5}.

C. Neurotoxina derivada de eosinófilos

Es una neurotoxina poderosa que puede dañar severamente las neuronas mielinizadas en animales de experimentación.

Los pacientes con síndrome hipereosinófilico idiopático y pacientes con eosinofilia de líquido cerebroespinal presentan alteraciones neurológicas como cambios en el patrón de conducta, excitabilidad, déficit de atención^{2,4,7}.

D. Peroxidasa de eosinófilo

Es un potente bacteriostático, se encuentra en la saliva y en la leche humana, es el principal oxidante producido por EPO, cuando ésta se agrega al H₂O es capaz de oxidar haluros, para formar ácido hipotiocianoso, esto induce la degranulación de las células cebadas y cataliza la iodación de proteínas y la muerte bacteriana. La producción de superóxido por eosinófilos es incrementada por TNF- α .

Como parte de la morfología normal del eosinófilo también contienen aproximadamente cinco cuerpos lipídicos sin membrana, que son la fuente principal del ácido araquidónico, además contienen ciclooxigenasa y 5-lipooxigenasa que son requeridas para sintetizar prostaglandinas y leucotrienos, cuando el eosinófilo se encuentra en sitios de respuesta inflamatoria puede contener decenas de cuerpos lipídicos.

Los cristales de Charcot-Leyden y la proteína básica principal, son los principales marcadores de los eosinófilos^{2,5,11}.

3. Gránulos pequeños

Contienen arilsulfatasa B y fosfatasa ácida. La liberación de proteínas granulares citoplásmicas es el proceso de degranulación que ocurre en respuesta a estímulos específicos, tales como la unión de Inmunoglobulina A (IgA) a los receptores de superficie del eosinófilo para IgA.

Eosinofilo-poyesis y distribución

Los eosinófilos son derivados de la médula ósea, a partir de una célula pluripotencial específica, y forman colonias densas que contienen sólo eosinófilos.

La eosinofilo-poyesis humana requiere de una semana para completarse, la cavidad medular de la médula ósea es una fuente rica de eosinófilos maduros.

El desarrollo de eosinófilos en la médula ósea es estimulado por tres citocinas:

- a. Factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF).
- b. Interleuquina-3 (IL-3).
- c. Interleuquina-5 (IL-5).

La IL-5 promueve exclusivamente el desarrollo y diferenciación terminal de eosinófilos en la médula ósea, en contraste con IL-3 y GM-CSF que además de estimular la eosinofilo-poyesis también estimulan otras líneas celulares^{2,5,9,22}.

Las funciones de las citocinas eosinofilo-poyéticas son las siguientes:

1. Promueven desarrollo y maduración de eosinófilos en la médula ósea.
2. Liberan una fuente de eosinófilos maduros de la médula ósea.
3. Sostienen viabilidad de eosinófilos.
4. Antagonizan apoptosis de eosinófilos maduros.
5. Incrementan respuestas efectoras de eosinófilos maduros.

Por cada eosinófilo presente en la circulación que normalmente es de 0-350 células/mL, hay 300-500 eosinófilos en los tejidos.

La IL-5 sola o en conjunto con eotaxina rápidamente puede liberar la fuente de eosinófilos desarrollados en la médula ósea a la circulación para incremento agudo de los eosinófilos periféricos bajo control de linfocitos T, es imprescindible la integridad de estos linfocitos para que pueda desarrollarse eosinofilia. Al igual que la respuesta inmunológica el aumento de eosinófilos en la circulación es específica, tiene memoria inmunológica, que permite el aumento de la respuesta al segundo estímulo y facilita el reclutamiento de eosinófilos a los sitios de inflamación específica^{5,11,15,16}.

De las citocinas de eosinófilos, la IL-5 es la más característica y es central en la eosinofilo-poyesis, incrementa la función del eosinófilo maduro, así como la respuesta degranulatoria, la adhesión, la citotoxicidad y además prolonga la sobrevivencia del eosinófilo.

Los eosinófilos liberados en sangre normalmente circulan con una vida media que puede variar desde 8 a 18 horas, posteriormente dejan la circulación para localizarse en los tejidos donde permanecen por 2 a 5 días, por lo tanto el eosinófilo es una célula de predominio hístico, especialmente en tejidos con superficies epiteliales mucosas, como la piel, tracto respiratorio, digestivo y genitourinario de la mujer.

Ciertas citocinas por el contrario pueden inhibir el crecimiento y diferenciación del eosinófilo progenitor.

El factor de transferencia suprime la vía del eosinófilo.

El interferón alfa inhibe la formación de colonias por la médula ósea de la serie granulocito-macrófago y éste ha sido utilizado para el tratamiento de ciertos pacientes con eosinofilia^{5,11,12}.

Migración de eosinófilos a los tejidos

Los eosinófilos responden a señales ambientales a través de una variedad de receptores de superficie, incluyendo receptor de la IgG de baja afinidad (Fc gamma RII, o CD32, el receptor de la IgE de baja afinidad (Fc(RII o CD23), el receptor de la IgA, varios receptores de componentes del complemento, receptores para varias citocinas, el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II) y el marcador de linfocitos CD4. Estos receptores de superficie celular median muchas funciones de los eosinófilos, incluyendo activación, liberación de mediadores, degranulación, adhesión, quimiotaxis, e interacciones célula-célula^{21,22}.

La trasmigración de eosinófilos de la circulación a los tejidos es regulada por un grupo de proteínas de superficie celular denominadas moléculas de adhesión, este proceso es caracterizado por rodamiento de eosinófilos, adhesión firme y diapédesis (migración transendotelial).

La migración de eosinófilos en el tejido es controlada por un número de citocinas derivadas de células o quimocinas que facilitan la quimiotaxis, migración dirigida a través de un gradiente de concentración o quimocinesis (movimiento no direccional)^{15,16}.

Sustancias quimiotácticas de eosinófilos

1. Eotaxina: Es el único factor quimiotáctico específico de eosinófilos.
2. Factor activador de plaquetas (PAF) producido por varias células incluyendo eosinófilos, es uno de los quimioatrayentes más potentes para eosinófilos, e induce selectivamente la migración de eosinófilos.
3. Leucotrieno B4, leucotrieno D4.
4. Histamina.
5. Factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxia (ECF-A).
6. IL-3, IL-5 y GM-CSF.
7. Productos procedentes de la activación del complemento C3, C5a, C6, C7.

Los eosinófilos constitutivamente expresan la L-selectina, E-selectina y P-selectina; Beta-1, Beta 2 y B7 integrinas utilizan epítopes funcionales para ligar la unión diferente a la de neutrófilos. VCAM-1 (molécula de adhesión vascular celular-1) juega un papel importante para la migración de eosinófilos del torrente sanguíneo a los tejidos.

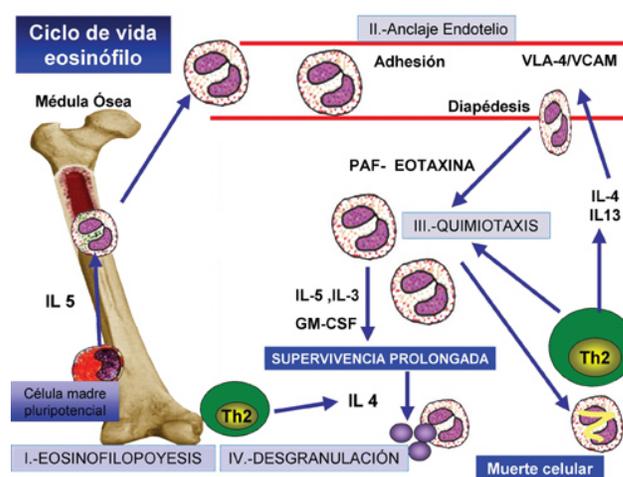
Las moléculas ICAM-1 (moléculas de adhesión intercelular) expresadas sobre eosinófilos, son importantes también para la migración de eosinófilos y de otras células^{14-16,23}.

La E-selectina, L-selectina y P-selectina, así como VLA-4 están involucradas en las interacciones de eosinófilos con células endoteliales activadas.

Adhesión

Es un requerimiento esencial para la trasmigración de eosinófilos a los tejidos, puede jugar una parte importante en la migración selectiva de eosinófilos a través de los efectos combinados de VLA-4/VCAM-1, la P-selectina juega un papel en la captura del eosinófilo VLA-4 puede promover tanto anclaje como adhesión firme o diapédesis, IL-4 y IL-13 regulan la expresión de VCAM-1, el ligando para VLA-4 (Fig.2)¹²⁻¹⁴.

Fig.2. Ciclo de vida del eosinófilo



Fuente: Brito F, Yamazaki M, Espinosa S, Vasquez O, Huerta J. Eosinófilos: Revisión de la literatura. Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica. 2003;12(2):56-62.

Reclutamiento de eosinófilos

La acumulación selectiva de eosinófilos ocurre en forma secuencial, cada paso es influenciado tanto directa como indirectamente por la producción de citocinas tipo Th2, el primer paso involucra la hematopoyesis y el egreso de eosinófilos de la médula ósea mediado por IL-5 y otras señales quimiotácticas ya mencionadas, el segundo paso es a través de la producción de IL-4 e IL-13, P-selectina y moléculas de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) sobre el endotelio vascular, el tercer paso la quimiotaxis selectiva bajo la influencia de C-C quimocinas generada por IL-4, IL-13, fibroblastos, y células de músculo liso^{14,20}.

Para los eosinófilos, las selectinas y alfa-4 integrinas son probablemente las más importantes en la captura de eosinófilos, las integrinas CD-18 y alfa-4 integrinas median el arresto, y las C-C quimocinas, tales como eotaxina, así como PAF están involucrados en mediar la trasmigración, aunque también se requiere de PECAM (molécula de adhesión celular endotelial plaquetario) para penetrar la membrana basal. En términos de especificidad, los eosinófilos se unen mejor a P-selectina que los neutrófilos^{18,23,24}.

Una vez en los tejidos, los eosinófilos pueden generar su propia sobrevivencia induciendo citocinas, en particular GM-CSF a través de señales externas que interactúan entre VLA-4 y VLA-6 y entre la fibronectina tisular, y laminina.

Los eosinófilos pueden responder a un gran número de C-C quimocinas, principalmente a través del receptor de CCR3, Y CCR1 (receptores para quimocinas como proteínas inflamatorias de macrófagos y RANTES).

Función normal de eosinófilos

1. Quimiotaxis y quimocinesis.
2. Fagocitosis y endocitosis.
3. Citotoxicidad.
4. Actividad antiparasitaria.
5. Actividad bactericida.
6. Efecto de hipersensibilidad inmediata.
7. Modulación de la respuesta inflamatoria.
8. Vigilancia inmune normal para neoantígenos y células neoplásicas.

Helmintotoxicidad

El eosinófilo es la célula mediadora de la helmintotoxicidad, desde hace años se conoce la asociación entre eosinofilia e infestación parasitaria, fundamentalmente en aquellos parásitos que tienen fase hística.

Las infecciones parasitarias establecidas pueden asociarse a eosinofilia leve a moderada, pero en las etapas tempranas de la infección cuando los parásitos están emigrando a los tejidos puede encontrarse eosinofilia profusa.

La acción helmintotóxica del eosinófilo en parásitos grandes no ingeribles requiere un contacto directo para romper la membrana y se realiza en dos fases:

La primera fase, o de unión específica eosinófilo-parásito, se realiza a través de la unión del eosinófilo a C3b o IgG específicas unidas al parásito.

La segunda fase refuerza la unión mediante la liberación del contenido de gránulos sobre la superficie del parásito, especialmente en estado larvario. Son helmintotóxicas la MBP, ECP y los derivados oxidativos (sistema de la peroxidasa), desafortunadamente estas mismas proteínas catiónicas pueden dañar las células huésped^{8,10,24}.

Enfermedades alérgicas

En países industrializados las causas más comunes de eosinofilia leve a moderada son la rinitis alérgica estacional y perenne, así como asma y reacción alérgica a medicamentos.

Asma

Una necesidad primaria de los eosinófilos es la capacidad de migrar de la sangre a los tejidos. La acumulación de eosinófilos en las enfermedades alérgicas es probablemente debida a una combinación de factores entre los que se incluyen:

- Los patrones de adhesión selectiva.
- Quimiotracción selectiva.
- Sobrevivencia prolongada del eosinófilo bajo la influencia de citocinas generadas localmente.

Muchos pacientes con asma presentan eosinofilia en algún momento de la enfermedad. Es interesante señalar que se observan cuentas de eosinófilos más altas en asma intrínseca más que en extrínseca, son útiles las cuentas seriadas de eosinófilos para determinar el asma extrínseca y para identificar alérgenos posibles o confirmar el diagnóstico^{19,22}.

Las enfermedades respiratorias ocupacionales son una causa importante de asma extrínseca asociada con eosinofilia.

Receptores de inmunoglobulina y receptores de complemento

Los eosinófilos expresan receptores Fc para IgE, IgA e IgG, el principal receptor de IgG es CD32 (Fc γ RII), aunque la expresión de CD64 (Fc γ RI) y CD16 (Fc γ RIII) es inducida por interferón gamma (IFN- γ).

Un subtipo de receptores de eosinófilos altamente activados expresan CD23. Los eosinófilos también expresan la proteína ligadora de IgE, galectina 3 (Mac-2).

Los eosinófilos periféricos expresan bajos niveles de receptor épsilon de alta afinidad para la fracción cristizable de la IgE, aún no se ha precisado si este receptor tiene un papel funcional en mediar la degranulación de eosinófilos en las enfermedades alérgicas⁶.

La expresión de CD25 (receptor de IL-2) sobre eosinófilos permite su comunicación directa con linfocitos, la expresión de CD4 permite al eosinófilo interactuar con células presentadoras de antígeno leucocitario humano DR (HLA-DR), y hace que el eosinófilo actúe como una célula presentadora de antígeno produciendo una respuesta linfocítica específica.

Los eosinófilos expresan bajos niveles de CR1, un receptor para C3b, y puede efectivamente unir C3bi a través de CD11b/CD18. Esta interacción puede jugar un papel en disparar la degranulación en presencia de activación del complemento⁶.

Otros receptores

Los eosinófilos expresan un gran número de receptores, otros incluyen CD9, CD40, CD4, y HLA-DR^{17,24}.

Heterogeneidad de los eosinófilos

Los eosinófilos periféricos y tisulares de pacientes afectados de patologías con eosinofilia, presentan ciertas diferencias si se comparan con los de los sujetos sanos²⁵.

Al microscopio electrónico se observa un aumento del tamaño de los gránulos con una inversión de la densidad del core, unido a la liberación de la proteína mayor básica, la

formación de vesículo-túbulos que permitan el transporte de las proteínas granulares hacia el espacio extracelular y la formación de inclusiones lipídicas, donde se metabolizan y almacenan los derivados araquidónicos.

Así pues podemos diferenciar unos eosinófilos "hipodensos" activados en los pacientes afectados de patología, de los eosinófilos "normodensos" presentes en los sujetos sanos²⁵.

Eosinofilia de sangre periférica

Los individuos sanos poseen muy pocos eosinófilos circulantes. Se podrían asignar valores medios normales por mm³ de 125 para los adultos y de 225 para los niños menores de 12 años; con promedios de 35 a 50 y de 300 a 350 en los límites de la normalidad.

Se considera que existe eosinofilia cuando el número total de eosinófilos circulantes en sangre periférica es significativamente superior al presente en la población normal. Los valores descritos por diferentes autores son muy variables oscilando entre 350 y 700/ μ L. Así, Rothemberg considera como límite para definir esta situación el de 350 eosinófilos/ μ L⁵, mientras que Bridgen considera que existe eosinofilia a partir de 700/ μ L²⁶. De cualquier forma, la mayor parte de autores consideran que existe eosinofilia cuando el número de eosinófilos es igual o mayor a 450/ μ L²⁷.

Se han descubierto diversas fuentes de variabilidad a la hora de valorar los niveles de eosinófilos sanguíneos, como son el ejercicio, que los aumenta y el stress o el ciclo hormonal menstrual que tiene fases de leucopenia.

Se han descrito variaciones circadianas de los eosinófilos, encontrándose niveles máximos entrada la noche y mínimos por la mañana²⁵, siguiendo la imagen especular de las variaciones de los corticoides suprarrenales circulantes, que tienen efectos eosinopénicos.

Además es más difícil poder cuantificarlos técnicamente debido a su bajo número.

El eosinófilo no es una célula esencialmente sanguínea, sino que alcanza niveles cien veces mayores en la médula ósea y en los tejidos. La eosinofilia debe ser proporcional a la infiltración de eosinófilos de los tejidos.

En estados de enfermedades crónicas podemos encontrar una eosinofilia hística elevada, y una eosinofilia sanguínea leve o inexistente; por ello es muy importante saber interpretar bien los valores que aparecen en las pruebas diagnósticas.

De cualquier forma, la mayor parte de los autores emplea como puntos de corte los valores de 1.000 y 3.000/ μ L para definir tres grados de eosinofilia. Así, se consideraría eosinofilia leve entre 450 y 999 eosinófilos/ μ L; eosinofilia moderada entre 1.000 y 2.999 eosinófilos/ μ L y eosinofilia intensa cuando las cifras de eosinófilos superen los 3.000/ μ L²⁷. En la tabla 1 se muestran las causas de eosinofilia basándose en la severidad.

Tabla 1. Causas de eosinofilia basadas en la severidad (contaje absoluto de eosinófilos)

Causas frecuentes	Causas menos frecuentes
Leve (0.7-1.5 X 10⁹/L)	
Rinitis alérgica	Neoplasias
Asma extrínseca	Enfermedad gastrointestinal
Reacción por drogas	Enfermedad de la piel
Enfermedad parasitaria	Ciertas enfermedades infecciosas
Enfermedad pulmonar ocupacional	Diálisis por largo tiempo
	Radioterapia
	Estados de Inmunodeficiencia
Moderado (1.5-5 X 10⁹/L)	
Enfermedad parasitaria	Poliarteritis nodosa
Asma intrínseca	Otras enfermedades tejido conectivo
Reacción a drogas	Neoplasias
Síndrome eosinofilia pulmonar	Síndrome hipereosinofílico
Severo (>5 X 10⁹/L)	
Enfermedades parasitarias	Leucemia eosinofílica y desórdenes usualmente asociados con eosinofilia moderada.
• Larva migrans visceral asociado a infección con <i>Toxocara canis</i> o <i>Toxocara cati</i> .	• Trichinosis, ascariasis, strongyloidiasis
• Durante la migración a los tejidos en los estadios larvarios (por ej. ascaris, trichina, <i>Strongyloides</i> sp).	• Neoplasias
	• Poliarteritis nodosa
	• Reacción por Drogas
Síndrome hipereosinofílico	

Fuente: Brigden ML. A practical workup for eosinophilia. Postgrad Med 1999; 105(3):193-210.

Eosinofilia en los tejidos

Los eosinófilos que la médula ósea produce, circulan transitoriamente por la sangre para alcanzar los tejidos, donde, al parecer, desempeñan funciones celulares que todavía no conocemos en su totalidad. No obstante, debido a las dificultades técnicas que podemos encontrar a la hora de estudiar muestras tisulares, el conocimiento sobre los eosinófilos hísticos es limitado.

Sin embargo, se han efectuado biopsias para valorar clínica y experimentalmente infiltrados eosinófilos en piel, ganglios linfáticos regionales y pulmón, zonas de más fácil acceso, o bien cuantificando los eosinófilos hísticos en las secreciones de los tejidos afectados.

En la piel, la densidad de los eosinófilos es mucho menor que en el intestino, pulmón o útero, pero como posee mayor masa en conjunto, representa el principal centro de recambio; todo ello estudiado en ratas^{1,5}.

Eosinófilos y piel

Desde hace mucho tiempo se conoce que las dermatosis que se caracterizan por inflamación, edema y prurito son las que tienen mayor probabilidad de presentar un infiltrado celular eosinófilo local. Por ello, la eosinofilia por afecciones de la piel puede clasificarse como:

1. Una función de los fenómenos del ciclo vital que termina en el depósito de células en su estadio final, con un número de eosinófilos dependiente del número de los circulantes.
2. Una consecuencia colateral de los efectos de traumatismos o agentes químicos, por medio de factores quimiotácticos inflamatorios.
3. Como fenómeno inmunológico de cualquier causa.

En este sentido, cuanto mayor sea la tendencia de las dermatosis a la lesión diseminada, al margen de su etiología, más fácil resultará explicar su eosinofilia asociada.

En ciertas enfermedades inmunológicas en las que predominan los mecanismos de hipersensibilidad inmediata, la eosinofilia local y de sangre periférica es mayor que la inducida aparentemente por mecanismos de activación de inmunocomplejos.

Los datos clínicos e histopatológicos actuales permiten establecer que el eosinófilo, por medio de la liberación de proteínas catiónicas y la producción de derivados oxigenados, contribuye al mantenimiento de la reacción inflamatoria y de los desgastes tisulares.

Este fenómeno se ha estudiado particularmente en la dermatitis atópica y en la urticaria, donde la presencia de depósitos de proteínas citotóxicas en ausencia de infiltración eosinofílica mayor, sugiere que la participación de los eosinófilos en la etiopatogenia de las lesiones es más importante que la densidad del infiltrado²⁷.

En la Tabla 2 se detallan dermatosis relacionadas con eosinofilia tisular²⁷, de las cuales comentaremos algunas y en la Tabla 3 con manifestaciones cutáneas o pulmonares o ambas, así como cuando se presenta dentro del contexto de un cuadro multisistémico.

Tabla 2. Dermatitis relacionadas con eosinofilia tisular

Ecema atópico	Esclerodermias
Ecema de contacto	Síndrome de Shulman
Picaduras de insecto	Síndrome eosinofilia-mialgia
Dermatitis parasitarias	Lupus profundo
Penfigoide	Micosis fungoide
<i>Herpes gestationis</i>	Síndrome de Sézary
Incontinencia pigmenti	Papulosis linfomatoide
Dermatitis herpetiforme	Granuloma eosinofílico
Pénfigo	Enfermedad de Kimura
Urticaria-Angioedema	Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia
Vasculitis por hipersensibilidad	
Vasculitis granulomatosa de Churg-Strauss	Prurigo nodular Prurito
Reacciones medicamentosas	Papuloeritrodermia de Ofuji

Tabla 3

1. Eosinofilia con predominio de las manifestaciones cutáneas

- a. Dermatitis atópica
- b. *Larva migrans* cutáneas
- c. Rash por medicamentos

2. Eosinofilia con predominio de las manifestaciones pulmonares

- a. Neumonía eosinofílica crónica
- b. Aspergilosis bronco pulmonar alérgica (ABPA)
- c. Neumonías inducidas por medicamentos
- d. Síndrome Löeffler
- e. Eosinofilia pulmonar tropical

3. Eosinofilia con manifestaciones cutáneas y pulmonares

- a. Síndrome de Churg-Strauss and overlap
- b. Síndrome de Job's
- c. Reacciones a drogas

4. Eosinofilia con compromiso multisistémico

- a. Maligno: leucemia eosinofílica y linfomas Hodgkin's
- b. Síndrome hiperesoinofílico idiopático
- c. Síndrome mialgia-eosinofilia
- d. SIDA - estadios avanzados
- e. Parasitosis Sistémica: Ej: *Toxocariasis, Trichinellosis, Strongyloides stercoralis*

Dermatología y eosinofilia tisular Dermatitis atópica

En esta enfermedad suele existir una eosinofilia periférica, que en ocasiones está correlacionada con la intensidad del cuadro clínico.

La eosinofilia hística por el contrario, suele ser inconstante y puede deberse a un doble mecanismo de atracción de los eosinófilos por los factores quimiotácticos liberados por los mastocitos en la fase aguda de la alergia mediada por IgE y del disfuncionamiento de la inmunidad celular en beneficio de los linfocitos Th2 que segregan IL-5²⁸. Además los fibroblastos constituyen asimismo una fuente potencial de factores quimiotácticos para los eosinófilos²⁹. En los pacientes, la discordancia entre las tasas elevadas de mediadores como la MBP, la ECP y la EDN, con ausencia de eosinofilia periférica mayor va a favor de una síntesis tisular³⁰.

La hipereosinofilia sanguínea en pacientes con DA es un hecho frecuente y se asocia a la severidad de la DA y a una historia personal de atopias respiratorias. La eosinofilia parece resultar de la liberación de IL-5 por los linfocitos TH2 alérgeno-específicos en sangre o piel lesional, disminución del IFN γ y aumento en la producción de GM-CSF por los queratinocitos. Se ha reportado la correlación de la proliferación de linfocitos específicos para ácaros de polvo de habitación con la producción de IL-5, la eosinofilia y la severidad de los síntomas de los niños con DA. La piel lesional no acusa regularmente eosinofilia; sin embargo, en lesiones crónicas se puede observar el depósito de proteína básica mayor (PBM) secretada por el eosinófilo. Otro producto de éste, la proteína catiónica del eosinófilo (PCE), está consistentemente elevada en suero de pacientes con DA; sus niveles se correlacionan con la severidad de la DA.

La elevación de los eosinófilos y de la PBM se correlaciona con la actividad de la enfermedad y disminución de la respuesta a la terapia en DA^{28,29}.

Durante la fase aguda de la DA, la cantidad de IL5 y quimiotaxis de los eosinófilos, así como eotaxina, incrementan en sangre periférica y esto puede dar la extravasación de los eosinófilos con selectinas y reclutamiento de eosinófilos a la piel.

Urticaria

Los datos actuales dan una función clave a los mastocitos y a los basófilos, que tras haber fijado anticuerpos IgE y el antígeno, degranulan y liberan numerosos mediadores, de los cuales la histamina atrae a los eosinófilos. La intervención de los eosinófilos en la fase tardía de la reacción alérgica es un hecho de reciente descubrimiento^{1,31}.

Se sugiere en la urticaria crónica la existencia de una degranulación de los eosinófilos en el lugar de la reacción urticarial, aunque además se detectan depósitos de ECP y MBP en piel no lesionada, sugiriendo una activación más generalizada de los eosinófilos.

Desde un punto de vista clínico, existe una relación entre la presencia de eosinófilos tisulares y el edema cutáneo. Resultados similares se han obtenido en otras patologías que comportan edema y eosinofilia, como el síndrome de Wells y el síndrome de Gleich, que poseen similitudes clínicas, etiopatogénicas e histológicas con la urticaria³⁵.

Esta participación del eosinófilo en el edema cutáneo podría explicarse por su capacidad de producción de PAF y de LTC4, ambos productos que aumentan la permeabilidad vascular. Además, las proteínas básicas del eosinófilo pueden inducir a nivel cutáneo una reacción urticarial y una liberación de histamina por los mastocitos y basófilos, manteniendo de este modo una reacción inflamatoria^{32,36}.

Los eosinófilos forman una pareja casi indivisible con los mastocitos, que puede comprobarse en numerosas patologías, entre ellas la urticaria, el eccema, la esclerodermia.

En el próximo número se publicará la segunda y última parte.

Referencias

- Leiferman KM. A current perspectiva on the role of eosinophils in dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:1101-12.
- Hoffman HM, Broide DH. Eosinophilia in children's. *Immunol Clin North Am* 1997; 17(2):25-53.
- Brigden ML. A practical workup for eosinophilia. *The Practical Peer-Reviewed Journal for Primary Care Physicians on line*. 1999.
- Holgate ST. *Allergy*. Second ed. Textbook 2001.
- Rothemberg ME. Eosinophilia. *New Engl J Med* 1998; 388:1592-600.
- Brito F, Yamazaki M, Espinosa S, Vasquez O, Huerta J. Eosinófilos: Revisión de la literatura. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica* 2003; 12(2):56-62.
- Wolfe MS. Eosinophilia in the returning traveler. *Med Clin North Am* 1999; 83:1019-32.
- Gillespie SH, Bidwell D, Voller A, Robertson BD, Maizels RM. Diagnosis of human toxocariasis by antigen capture enzyme linked immunosorbent assay. *J Clin Pathol* 1993; 46:551-4.
- Tuneu. El eosinófilo. Estructura, función y su participación en patología cutánea. *Piel* 1987; 2:233-240.
- Frigas E, Loegering DA, Gleich GJ. Citotoxic effects of the guinea-pig eosinophil major basic protein on tracheal epithelium. *Lab Invest* 1998; 42:35-40.
- Zucker-Franklin D. Eosinophil function related to cutaneous disorders. *J Invest Dermatol* 1998; 71:100-105.
- Wardlaw AJ. Eosinophils in the 1990s: new perspectives on their role in health and disease. *Postgrad Med J* 1994; 70(826):536-52.
- Spry CJ. Eosinophilia Practitioner. 1982; 226(1363):119-27.
- Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991; 324(16):1110-8.
- De Vries JE. The role of IL-13 and its receptor in allergy and inflammatory responses. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:165-9.
- Horie S, Okubo Y, Hossain M, Sato E, Nomura H, Koyama S, et al. Interleukin-13 but not interleukin-4 prolongs eosinophil survival and induces eosinophil chemotaxis. *Intern Med* 1997; 36:179-85.
- Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998; 282:2258-61.
- Miike S, Kita H. Human eosinophils are activated by cysteine proteases and release inflammatory mediators. *J Allergy Clin Immunol* 111:704-13.
- Menzies-Gow A, Flood-Page P, Sehmi R, Burman J, Hamid Q, Robinson DS, Kay AB, Denburg J. Anti-IL-5 therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:714-9.
- Palframan RT, Collins PD, Severs NJ, Rothery S, Williams TJ, Rankin SM. Mechanisms of acute eosinophil mobilization from the bone marrow stimulated by interleukin-5: the role of specific adhesion molecules and phosphatidylinositol 3-kinase. *J Exp Med* 1998; 188:1621-32.
- Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood* 1993; 81:2844-53.
- Foster PS, Hogan SP, Yang M, Young IG, Matthaei KI, Kumar RK. Interleukin-5 and eosinophils as therapeutic targets for asthma. *Trends Mol Med* 2002; 8:162-7.
- Butterfield JH, Leiferman KM, Gleich GJ. Eosinophil-associated diseases. In: Frank MM, Austen KF, Claman HN, Unanue ER. *Samter's Immunologic diseases*. Boston: Little, Brown and Co. 1995; 1:501-527.
- Lee T, Lenihan DJ, Malone B, Roddy LL, Wasserman SI. Increased biosyntheses of platelet-activating factor in activated human eosinophils. *J Biol Chem* 1984; 259:5526-30.
- Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular anomalies. Part I. Hamartomas, malformations and dilatation of preexisting vessels. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(4):523-49.
- Brigden ML. A practical workup for eosinophilia. *Postgrad Med* 1999; 105(3):193-210.
- Perez-Arellano J, Pardo J, Hernandez-Cabrera M, Carranza C, Moreno A, Muro A. Eosinophilia: a practical approach. *An Med Interna* 2004; 21(5):244-252.
- Novak N, Beiber T, Leung D. Immune mechanisms leading to DA. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:5128-39.
- Lenig D, Bogunuwiz M, Howell M, Nomuro I, Hamid Q. New insights into atopic dermatitis. *Journal of Clinical Investigation* 2004; 113(5):651-57.
- Uehara M, Izukura R, Sawai T. Blood eosinophilia in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15:264-66.
- Peters MS, Winkelmann RK, Greaves MW. Extracellular deposition of eosinophil granule major basic protein in pressure urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1986; 16:513-7.

32. Mizukawa Y, Shiohara T. The cytokine profile in transient variant of angioedema with eosinophilia. *Br J Dermatol* 2001; 144(1):169-74.
33. Dubertret L, Bertaux B, Fosse M, Touraine R. Cellular events leading to blister formation in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1980; 104:615-24.
34. Maidment I, Willian C. Drug- induced eosinophilia *Pharmac J* 2000; 264:71-6.
35. Abouzahir A, Chaurin P, Countant G, Garcin JM. Gleich syndrome. A case report and review of the literature. *Rev Med Interne* 2005; 26(2):137-40.
36. Kerstan A, Rose C, Simon D, Simon HU, Brocker EB, Trautmann A, Leverkus M. Bullous delayed pressure urticaria: pathogenic role for eosinophilic granulocytes? *Br J Dermatol* 2005; 153:435-9.
37. Ise S, Ofuji S. Subcorneal pustular dermatosis: a follicular variant? *Arch Dermatol* 1965; 92:169-71.
38. Ishibashi A, Nishiyama Y, Miyata C, Chujo T. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji) *Dermatologica* 1974; 149:240-7.
39. Buezo GF, Fraga J, Abajo P, et al: HIV-Associated eosinophilic folliculitis and follicular mucinosis. *Dermatology* 1998; 197(2):178-80.
40. Basarab T, Jones RR, Ofuji S. Diseases with unusual histological features. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21:67-71.
41. Andrano JM, Kantor GR, Bergfeld WF, Tuthill RJ, Taylor JS. Eosinophilic cellulitis and eosinophilic pustular folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:934-6.
42. Teraki Y, Imanishi K, Shiohara T, Nagashima M, Nishikawa T. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease). Immunohistochemical analysis. *Arch Dermatol* 1993; 129:1015-9.
43. Soo Il Chun, Hye Goo Ji. Kimure's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: Clinical and histopathologic differences. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:954-8.
44. Rodríguez E, Alvarez C, Blanco S, Galache C, Requena C. Dermatitis eosinofílica *Actas Dermosifilogr* 2003; 94:65-79.
45. Puig L, Vidal D, Gilaberte M, Taberner R, Alomar A. Vasculitis. *Actas Dermosifilogr* 2000; 91:249-64.
46. Perrin C, Lacour JP, Michiels JF, Grisoni P, Ortonne JP. Granulome facial. *Ann Dermatol Venereol* 1992; 119:509-16.
47. Inanir I, Alvir Y. Granuloma faciale with extrafacial lesions. *Br J Dermatol* 2001; 145:360-2.
48. Selvaag E, Roald B. Immunohistochemical findings in granuloma faciale. The role of eosinophilic granulocytes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14:517-8.
49. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux P, Sachs MI, O'Connell EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984; 310:1621-6.
50. Wolf C, Pehamberger H, Breyer S, Leiferman KM, Wolf K. Episodic angioedema with eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:21-7.
51. Emonet S, Kaya G, Hauser C. Gleich's syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127:616-8.
52. Kawano M, Muramoto H, Tsunoda S, Koni I, Mabuchi H, Miyawaki T. Absence of CD69 expression on peripheral eosinophils in episodic angioedema and eosinophilia. *Am J Hematol* 1996; 53:43-5.
53. Wells GC. Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971; 57:46-56.
54. Garty B, Feinmesser M, David M, Gayer S, Danon YL. Congenital Wells Syndrome. *Pediatr Dermatol* 1997; 14:312-5.
55. Anderson CR, Jenkins D, Tron V, Prendiville JS. Wells' syndrome in childhood: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:857-64.
56. Oliveira M, Mattos M, Cursi T, Pirmez C. Paniculitis eosinofílica. *An Bras Der* 2004; 70:56-60.
57. Eichenfield LF, Honig PJ, Nelson L. Traumatic granuloma of the tongue (Riga-Fede disease): association with familial dysautonomia. *J Pediatrics* 1990; 116:742-4.
58. Bhaskar SN, Lilly GE. Traumatic granuloma of the tongue (human and experimental). *Oral Surg Med Oral Pathol* 1964; 18:206-18.
59. Welborn JF. Eosinophilic granuloma of the tongue: report of a case. *J Oral Surg* 1966; 24:176-9.
60. Vélez A, Alamillos FJ, Dean A, Rodas J, Acosta A. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: report of a recurrent case on the tongue. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22:154-6.
61. Mezei MM, Tron VA, Stewart WD, Rivers JK. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:734-40.
62. Regezi JA, Zarbo RJ, Daniels TE, Greenspan JS, et al. Oral traumatic granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75:723-7.
63. Laveau F, Chapuis H, Dandurand M, Guillot B. Eosinophilic ulceration of the tongue. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127:716-8.
64. Abril A, Calamia KT, Cohen MD. The Churg Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis): review and update. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 33(2):106-14.
65. Davis MD, Daoud MS, McEvoy MT, et al. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:199-203.
66. Samoszuk M. Eosinophils and human cancer *Histol Histopathol* 1997; 12:807-12.
67. Tancredo-Bohin E, Ionescu MA, De la Salmonieiere P, Dupuy A, Rivet J, y col. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas *Arch Dermatol* 2004; 140:1156-60.
68. Inoescu M, Rivet J, Daneshpou M, Briere J, Morel P, et al. In situ eosinophil activation in 26 primary cutaneous T cell-lymphomas with blood eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:32-9.
69. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolf SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature *Medicine* 1975; 54:1-27.
70. Weller PF, Bublely GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome *Blood* 1994; 83:2759-2779.
71. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. The hypereosinophilic syndrome revisited. *Annual Review of medicine* 2003; 54:169-184.
72. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1201-14.
73. Cools J, Stover EH, Wlodarska I, Marynen P, Gilliland DG. The FIP1L1-PDGFR alfa kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leucemia. *Curr Opin Hematol* 2004; 11:51-57.
74. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004; 59:673-689.
75. Kristin M, Leiferman MD, Gleich G. Hipereosinophilic syndrome: case presentation and update. *J Allergy clin Immunol* 2004; 113:50-8.
76. Pottier P, Planchon B, Grossi O. Complete remission with imatinib mesylate (Glivec) of an idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with a cutaneous mastocytosis after failure of interferon-alfa. *Rev Med Interne* 2003; 24:542-6.
77. Borbenyi Z. Disorders with eosinophilia, treatment of hypereosinophilic syndrome. *Orv Hetil* 2005; 146(18Suppl1):911-6.
78. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. The hypereosinophilic syndrome revisited. *Annual Review of Medicine* 2003; 54:169-184.
79. Garrett JK, Jameson SC, Thonson B, Collins MH, Wagoner LE, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:115-9.