

Eosinophilia

Denise M. Mendes¹, Mário F. de Camargo¹, Veridiana V. Aun², M^a de Fátima M. Fernandes³, Wilson T. Aun⁴, João F. de Mello⁵

1 - Médicos estagiários; 2 - Médica residente; 3 - Médica Chefe da Seção de Diagnóstico e Terapêutica; 4 - Médico Chefe da Seção de Imunologia; 5 - Diretor - Serviço de Alergia e Imunologia do HSPE-SP.

Resumo

Objetivo: Revisão bibliográfica que enfoca os re-centes avanços no conhecimento do acúmulo de eosinófilos, assim como, as causas da eosinofilia e seu tra-tamento.

Métodos: Utilizando como fonte de referência bibliográfica o MEDLINE, foi realizada uma pesquisa abrangendo os últimos 15 anos.

Resultados: O acúmulo de eosinófilos ocorre em grande número de doenças e envolve a interação entre eosinófilos e células endoteliais, quimiotaxia e ativa-ção celular. Os eosinófilos são células inflamatórias importantes nas doenças alérgicas, assim como pos-suem efeitos anti-parasitários. Algumas vezes, seus produtos podem ser prejudiciais, causando dano teci-dual.

Conclusões: Outras causas, além de alergia e pa-rasitoses, devem ser investigadas em pacientes com eosinofilia.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2000; 23(2):84-91 eosinófilo, atopia, doença alérgica.

Abstract

Objective: Literature review that focuses on recent advances in the understanding of the accumulation of eosinophils, as well as the causes of eosinophilia and its treatment.

Methods: A MEDLINE search was performed, comprising the last 15 years.

Results: A marked accumulation of eosinophils occurs in a large number of diseases and involves in-teractions between eosinophils and endothelial cells, chemotaxis and cellular activation. Eosinophils are important inflammatory cells of allergic diseases, as well as they have anti-parasitic effects. Sometimes their products are harmful, by causing tissue damage.

Conclusions: In any patient with eosinophilia other diagnosis than allergy and parasits must be searched.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2000; 23(2):84-91 eosinophil, atopy, allergic

5-Imunodeficiências²⁷:

- Wiskott-Aldrich
- Deficiência de IgA com atopia
- Síndrome de hiper-IgE
- Síndrome de Nezelof
- Reações enxerto X hospedeiro

6-Doenças do tecido conjuntivo^{28,29}:

- Vasculites - vasculite de hipersensibilida-de e Churg-Strauss
- Doenças do soro
- Fasceite eosinofílica

7-Neoplasias^{30,31}:

- Leucemia eosinofílica
- Carcinoma de ovário
- Linfomas (de células T, Hodgkin)
- Leucemia mielógena crônica

8-Doenças mieloproferativas:

- Síndrome hipereosinofílica idiopática
- Linfadenopatia angioimunoblástica
- Hiperplasia linfóide angiooblástica
- Mastocitose sistêmica

9-Doenças endocrinológicas¹¹:

- Doença de Addison

Características gerais dos eosinófilos

Os eosinófilos são células inflamatórias, que representam 1% a 3% dos polimorfonucleares. Têm formato polimórfico, núcleo bilobulado, com grande mobilidade e inúmeras vesículas cito-plasmáticas. Sua vida média é de aproximadamente 13 dias, sendo seis dias em desenvolvimento na medula óssea, um dia na circulação e seis dias no tecido. Os níveis sanguíneos de eosinófilos sofrem variações durante o dia, atingindo maior concentração à meia-noite e menor concentração ao meio-dia¹.

Uma das principais funções dos eosinófilos é a defesa contra helmintos. Os helmintos estimulam a população Th2 a produzir IL-4 e IL-5. A IL-4 promove aumento de IgE, que se liga à superfície do helminto. A IL-5 ativa os eosinófilos, que se ligam ao imunocomplexo e secretam grânulos com componentes enzimáticos².

- Proteína básica principal (MBP) - principal componente dos grânulos eosinofílicos. É le-siva ao epitélio brônquico, relaciona-se com a fase tardia da reação alérgica e defesa contra helmintos.
- Proteína catiônica eosinofílica (ECP)
- Neurotoxina derivada do eosinófilo (EDN)
- Peroxidase eosinofílica (EOP)

Conceito de eosinofilia

A eosinofilia é a contagem sérica de eosinófilos totais maior que 350 células/mm³. De acordo com Epstein (1998)³, pode ser classificada em:

- Leve - 351 a 1500 células/mm³ de sangue
- Moderada - 1500 a 5000 células/mm³ de san-gue
- Intensa - acima de 5000 células/mm³ de san-gue

A maior contagem de eosinófilos sanguíneos é encontrada em meninos na faixa etária dos quatro aos oito anos de idade.

Processos envolvidos na eosinofilia

A eosinofilia ocorre como resultado de quatro processos ([figura 1](#)):

1-Proliferação - os eosinófilos se desenvolvem na medula óssea, por estímulo da IL-3, IL-5 e GM-CSF sobre as células progenitoras. Estas citocinas são chamadas de "primers" dos eosinófilos, uma vez que aumentam o metabolismo oxidativo e estimulam a expressão de re-

10-Doenças gastrointestinais :

- Gastroenterite eosinofílica
- Doenças inflamatórias intestinais

11-Reações tóxicas³²:

- Síndrome de mialgia eosinofílica (L-triptofano)

12-Drogas¹¹:

- Anti-microbianos

Ampicilina	Penicilina
Cefotaxima	Pentamidina
Ciprofloxacim	Pirimetamina
Dapsona	Sulfadiazina
Etambutol	Sulfadimetoxina
Metronidazol	Sulfanilamida
Minociclina	Tetraciclina
Nitrofurantoína	Trimetropim
Ácido para-aminosalicílico	

- Antiinflamatórios são hormonais

Acetaminofen
Aspirina
Diclofenaco
Fenbufen/Fenoprofen
Naproxen
Sulindac
Ibuprofen
Ácido tolfenâmico
Glafenine
Piroxicam
Tenidap
Loxoprofen

- Antidepressivos, antiepilépticos e outros agentes neurológicos

Carbamazepina
Clorpromazina
Desipramina
Febarbamate
Fluoxetine
Imipramine
Carbamato de mefenesin
Fenitoína
Trazodone
Trimipramine

- Agentes Cardiovasculares

ceptores, facilitando a ação dos fatores quimi-otáticos e a interação com as células endote-liais. Seus receptores possuem subunidade b comum⁴. Tanto a IL-3 como o GM-CSF atuam sobre as progenitores medulares imaturas e promovem expansão de células que se diferenciam em vários tipos celulares, incluín-do eosinófilos. A IL-5 (ou fator de diferenciação de eosinófilos) é a principal citocina espe-cífica para a linhagem de eosinófilos, sendo responsável pela diferenciação seletiva dessas células. A IL-5 também estimula a transferên-cia de eosinófilos da medula para a circulação periférica².

2-Adesão e migração - a migração de eosinófi-los da circulação para os tecidos envolve uma seqüência de eventos: marginação, rolamento, adesão ao endotélio e diapedese. Após a mar-ginação do eosinófilo no vaso sangüíneo, ocorre interação inicial da célula ao endotélio, por ligações fracas mediadas por moléculas de adesão da família das selectinas. As selec-tinas são expressas nos eosinófilos - L-selecti-na - e nas células endoteliais - E-selectinas. A ligação fraca entre duas moléculas permite o rolamento do leucócito. A adesão ao endotélio ocorre por ligações fortes mediadas por mole-culas da família das integrinas em virtude da interação entre eosinófilos e células endote-liais. Essa interação ocorre pelas selectinas e integrinas. Os eosinófilos expressam VLA-4 (b 1 integrinas) e CD18 (b 2 integrinas). O CD18 liga-se à ICAM-1(superfamília das imunoglobulinas) presente nas células en-doteliais, enquanto que a VLA-4 liga-se à VCAM-1, sendo esta a principal via utilizada pelos eosinófilos na sua migração para o tecido⁵.

A expressão das moléculas de adesão é regula-da por citocinas e mediadores⁶. As principais in-terações entre citocinas e moléculas de adesão es-tão resumidas no quadro 1.

ICAM-1	TNFa, IFNg , IL-1, LPS
VCAM-1	TNFa, IL-1, IL-4, IL-13, LPS
VLA-4	Antígenos, mitógenos
E-selectina	TNFa, IFNg , IL-1, LPS
L-selectina	Ativação

Amiodarona
Captopril
Clofibrato
Pirindopril

- *Agentes antialérgicos*

Albuterol
Dipropionato de beclometasona
Cromonas

- *Hipoglicemiantes*

Clorpropamida
Tolazamide

- *Agentes anti-reumatológicos*

Sais de ouro
Penicilamina

- *Quimioterápicos*

Bleomicina
Methotrexate

- *Agentes gastrointestinais*

Cimetidina
Mesalamina
Ranitidina
Sulfasalazina

- *Drogas ilícitas*

Cocaína
Heroína

- *Outros agentes*

Isotretinoína
Contrastes iodados

Avaliação clínica da eosinofilia

A avaliação do paciente consiste em três eta-pas^{1,3,21}:

1-Anamnese - deve ser detalhada, abrangendo vários aspectos, principalmente:

- Condições de moradia, viagens e proce-dência, uma vez que as parasitoses intes-tinais constituem a principal causa de eosinofilia nos países tropicais.
- sintomas alérgicos
- sinais e sintomas gerais (febre, perda de peso, linfadenopatia, mialgia, artralgia)

3-Quimiotaxia - os eosinófilos em repouso normalmente expressam as integrinas b 1 e b 2 em sua superfície e os fatores quimiotáticos aumentam a expressão e a afinidade destas moléculas de adesão⁶. Os principais fatores quimiotáticos são:

- **Fator quimiotático para eosinófilos** – mediador pré-formado dos mastócitos, de peso molecular entre 380 a 2000 daltons. Formado por um tetrapeptídeo que pode ser: Val-Gly-Ser-Glu ou Ala-Gly-Ser-Glu⁷.
- **Fator ativador de plaquetas (PAF)** – sintetizado a partir de um fosfolípide de membrana, por liberação da fosfolipase A2. Pode ser liberado por eosinófilos, plaquetas, neutrófilos, macrófagos, monócitos, basófilos e células endoteliais. Consiste em um dos mais potentes fatores quimiotáticos para eosinófilos, ativando-o, aumentando sua adesão às células endoteliais e promovendo o aumento da permeabilidade vascular. Ativa ainda macrófagos e neutrófilos².
- **IL-5** - produzida por linfócitos Th2 e mastócitos. Como citado anteriormente, caracteriza-se por estimular o crescimento e diferenciação de eosinófilos, quimiotaxia, além de prolongar a sobrevivência desta célula. Em 1996, Okudaira mostrou que pacientes com asma, alérgica ou não, apresentavam produção significativa de IL-5, o que não ocorre em indivíduos saudáveis. Sugeriu ainda que o recrutamento eosinofílico é ocasionado pela IL-5. Utilizou-se a substância Om-01, que inibe a transcrição de IL-5 exclusivamente, inibindo assim a inflamação eosinofílica^{8,9}.
- **IL-16** - produzida por linfócitos T CD8+ e eosinófilos. Trata-se de um potente fator quimiotático para eosinófilos e linfócitos T CD4⁺ ¹⁰. Acredita-se que a IL-16 juntamente com as quimiocinas RANTES, MIP-1a e MIP-1b, iniba a replicação do vírus HIV¹¹.
- **GM-CSF** - produzido pelos linfócitos T, fagócitos mononucleares, células endoteliais vasculares e fibroblastos. Responsável pelo crescimento e diferenciação de várias linhagens celulares. Induz quimiotaxia e liberação de neurotoxinas derivadas do eosinófilo².
- **Quimiocinas** - o grupo que promove quimiotaxia de eosinófilos pertence à família das CC - quimiocinas ou b quimiocinas: Eotaxinas I e II (seletivas para eosinófilos), RANTES, MCP-3, MCP-4, MIP-1a. Estas quimiocinas promovem ainda degranulação e liberação de proteína básica principal e proteína catiônica eosinofílica. Os eosinófilos expressam receptores CCRI (para MCP-3, MIP-1a, e RANTES) e CCR3 (para MCP-3, MCP-4, eotaxina I e II, RANTES)^{12,13}.

- dieta rica em L-triptofano (pode ocasionar síndrome de mialgia eosinofílica)

2-Exame físico

3-Exames laboratoriais: os exames iniciais consistem em hemograma, dosagem sérica de IgE, protoparasitológicos de fezes. Conforme o resultado, exames mais específicos são solicitados.

Terapêutica medicamentosa da eosinofilia³

O tratamento da eosinofilia envolve vários processos ([figura 3](#)).

1. inibição da interação entre eosinófilos e as células endoteliais, por anticorpos neutralizantes contra moléculas de adesão (ICAM-1 e VLA-4)
2. interferência com a síntese e ativação de leucotrieno B4 e leucotrieno C4
3. bloqueio dos receptores para moléculas quimioatraentes
4. glicocorticóides ou ciclosporina inibem a proliferação, sobrevivência e ativação de eosinófilos, interferindo com GM-CSF, IL-3 e IL-5.
5. Eosinófilos são inibidos por inibidores da fosfodiesterase, cromonas, interferon- α , anti-histamínicos e anti-leucotrienos.
6. Glicocorticóides suprimem a concentração de óxido nítrico em asmáticos, diminuindo a eosinofilia pela sensibilização do receptor Fas. Além disso, os glicocorticóides induzem a apoptose das células⁴.

Referências bibliográficas

1. Rios, JBM; Carvalho LP. *Alergia Clínica – Diagnóstico e Tratamento*. 1ª ed. Rio de Janeiro, 1995.
2. Abbas, AK; Lichtman, AH; Pober, JS. *Cellular and Molecular Immunology*. 3ª ed. 1998.
3. Epstein H. F. *Eosinophilia*. *N Engl J Med* 1998; 338:1592-99.
4. Cohen JJ. *Apoptosis: Mechanisms of life and death in the immune system*. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103: suppl. 4:548-54.
5. Resnik MB, Weller PF. *Mechanisms of eosinophil recruitment*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;8: 349-55.
6. Passalacqua G, Ciprandi G, Bagnasco M, Battifora M, Canonica GW. *Adhesion molecules and allergy recent insights*. *ACI International* 1998;10: suppl 1:23-9

4-Sobrevivência e destruição - quando os eosinófilos chegam ao sítio inflamatório sofrem apoptose e são rapidamente retirados pelos macrófagos, sobrevivendo por menos de 48 horas. Algumas citocinas, como IL-3, IL-5 e GM-CSF, retardam a apoptose dos eosinófilos, que sobrevivem longos períodos e têm sua responsabilidade aumentada por outros estímulos¹⁴. Vários outros fatores parecem regular a apoptose dos eosinófilos como por exemplo, membros da família de genes Bcl-2. Enquanto que Bcl-2, Bcl-x₁ e A1 suprimem a apoptose, o Bax, Bcl-x_s, Bad, Bak, Bik são pró-apoptóticas. Pacientes com eosinofilia expressam Bcl-2 nos eosinófilos do sangue periférico¹⁵.

Outro fator regulador da apoptose é o receptor Fas expresso na superfície dos eosinófilos. Este receptor Fas, também chamado APO-1 ou CD95, induz a apoptose. Pacientes com eosinofilia não expressam estes receptores na sua superfície¹⁶. O óxido nítrico parece evitar a morte induzida pelo receptor Fas em eosinófilos humanos. Pacientes com rinite e asma apresentam aumento de óxido nítrico exalado, favorecendo a eosinofilia⁴.

Patogênese da eosinofilia

Após exposição ao alérgeno, são ativadas duas vias distintas, levando ao acúmulo de eosinófilos ([figura 2](#)).

Via dos mastócitos:

Indivíduos previamente sensibilizados, ao entrar em contato com o antígeno, apresentam ligação cruzada de receptores de IgE presentes na superfície de mastócitos, com conseqüente degranulação e liberação de mediadores inflamatórios. Alguns desses mediadores (IL-5, PAF, LTB-4, etc) são responsáveis pelo afluxo de eosinófilos para o sítio inflamatório¹⁷. Além disso, os mastócitos liberam fator de necrose tumoral (TNF α) e IL-1 que agem sobre as células endoteliais, induzindo a liberação de quimiocinas e GM-CSF¹⁸.

Via dos linfócitos Th2¹⁹:

Outra importante via de ativação dos eosinófilos é pelo processamento e apresentação do alérgeno pelas células apresentadoras de antígenos (APC) aos linfócitos Th2, que ocorre nos linfonodos regionais. Os linfócitos Th2 secretam IL-4 e IL-5. A IL-4 estimula a produção de IgE e induz a produção de moléculas de adesão, principalmente VCAM-1. As APCs não ativam apenas Th2, mas também secretam mediadores pró-inflamatórios, que induzem células epiteliais a produzirem quimiocinas que atraem eosinófilos.

Causas de eosinofilia:

7. Roitt, IR; Brostoff, J; Male, D. *Imunologia*. 2ª ed 1992.
8. Okuidara H, Mori A, Suko M, Ito K. Selective suppression of IL-5 synthesis by OM-01. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:331-334.
9. Okuidara H. IL-5 Gene Transcription in Atopic Diseases. *ACI International* 1998;10(6):198-203.
10. Cruikshank WW. IL-16 inhibition of CD3-dependent lymphocyte activation and proliferation. *J Immunol*. 1996;157(12):5240-8.
11. Viglianti V. IL-16 Represses HIV-1 Promoter Activity. *J Immunol*. 1997;158(1):5-8.
12. Kaplan A, Kuna P. Chemokines and the activation of basophils and eosinophils. *ACI International* 1998;10: suppl 5:154-57.
13. Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA, Jo-se PJ, Williams TJ. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo. *J Exp Med* 1995; 182: 1169-74.
14. Bratton, DL. "Their's but to do and die": Eosinophil longevity in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103: suppl 4:555-58.
15. Simon HU. Role for delayed eosinophil apoptosis in eosinophilia associated with allergy and asthma. *ACI International* 1998;10(6):185-87.
16. Vignola AM. Evaluation of Apoptosis of eosinophils, macrophages, and T lymphocytes in mucosal Biopsy specimens of patients with asthma and chronic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: suppl.4:563-73.
17. Minoguchi K, Miyamoto M, Adachi M. Induced Sputum and Eosinophilic Inflammation. *ACI International* 1998;10(6):176-180.
18. Takizawa H, Sato M, Ito K. The Interactions of eosinophils with Bronchial Epithelial Cells in Asthma. *ACI International* 1997;9(5):149-155.
19. Mosmann TR, Coffman RL. TH 1 and TH 2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:145-73.
20. Capron M. Eosinophils and parasites. *Ann Parasitol Hum Comp* 1991;66:suppl 1:41-5.
21. Kaiser G, Lim, Weller FP: Eosinophilia and Eosinophil - Related Disorders. In Middleton et al, editor: *Allergy Principles e Pratices* ED 5, 1998; Mosby, pp 783-798.
22. Grantham JG, Meadows JA III, Gleich GJ: Chronic eosinophilic pneumonia: evidence of eosinophil degranulation and release of major basic protein, *Am J Med* 1986;80-89.
23. Greenberger PA; Allergic bronchopulmonary aspergillosis, *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:645.
24. Stankus RP, Salvaggio JE. Infiltrative lung disease; hypersensitivity pneumonitis, allergic broncho-pulmonary aspergillosis, and the inorganic dust pneumoconioses. In Santer M, editor: *Immunological diseases*, ed 4, Boston, 1988.
25. Leiferman KM. A current perspective on the role of eosinophils in dermatologic diseases, *J Am Acad Dermatol* 1991;24(6): 1101.

1-Infecções²⁰:

A) Parasitárias

- Eosinofilia tropical
- Toxocaríase
- Infecções helmínticas
 - Filariose
 - Esquistossomose
 - Fasciolíase
 - Estrongiloidose
 - Triquinose
 - Ascaridíase

B) Não parasitária

- Coccidioidomicose
- Pneumonia por *Chlamydia*
- Fase convalescente da escarlatina ou infecção pneumocócica

2-Doenças alérgicas²¹:

- Aspergilose broncopulmonar
- Asma, polipose nasal, intolerância à aspirina
- Hipersensibilidade a drogas (nefrite intersticial, hepatite colestática, dermatite esfoliativa)
- Urticária
- Rinite alérgica
- Dermatite atópica

3-Doenças do trato respiratório²²⁻²⁴:

- Pneumonite de hipersensibilidade
- Aspergilose broncopulmonar alérgica
- Pneumonia eosinofílica
- Síndrome de Löeffler
- Eosinofilia pulmonar prolongada

4-Doenças cutâneas^{25,26}:

- Doenças imunológicas da pele
- Escabiose
- Celulite eosinofílica
- Angioedema episódico com eosinofilia

26. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP et al. Epi-sodic angioedema associated with eosinophilia, *N Engl J Med* 1984;310:1621.
27. Conley ME, Stiehm ER *Immunodeficiency disorders*, 1996.
28. Cottin V, Cordier JF. Churg-Strauss syndrome. *Allergy* 1999; 54(6): 535-551.
29. Barros MT, Barros RT. Vasculites: classificação, patogênese e tratamento, *Rev. bras. alerg. imuno-patol.* 1998;21(4):128-138.
30. Stefanini M, Claustro JC, Motos RA et al. Blood and bone marrow eosinophilia in malignant tu-mors. Role and nature of blood and tissue eosino-phil colony-stimulating factors in two patients, *Cancer* 1991;68:543.
31. Vukelja SJ, Weiss RB, Perry DJ et al. Eosinophi-lia associated with adult T-cell leukemia/lympho-ma, *Cancer* 1988;62(8): 1527.
32. Medsger TA Jr. Tryptophan-induced eosinophilia-myalgia syndrome, *N Engl J Med* 1990;322 (13):926.
33. Parrilo JE, Fauci AS. Therapy of the hypereosino-philic syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:167-72.

Endereço para correspondência:

Dr. João F. de Mello
Serviço de Alergia - 4º andar, Ambulatório
Av. Ibirapuera, 981 - Vila Clementino
04029-000 – São Paulo - SP



Figura 1 – Processos envolvidos na eosinofilia.

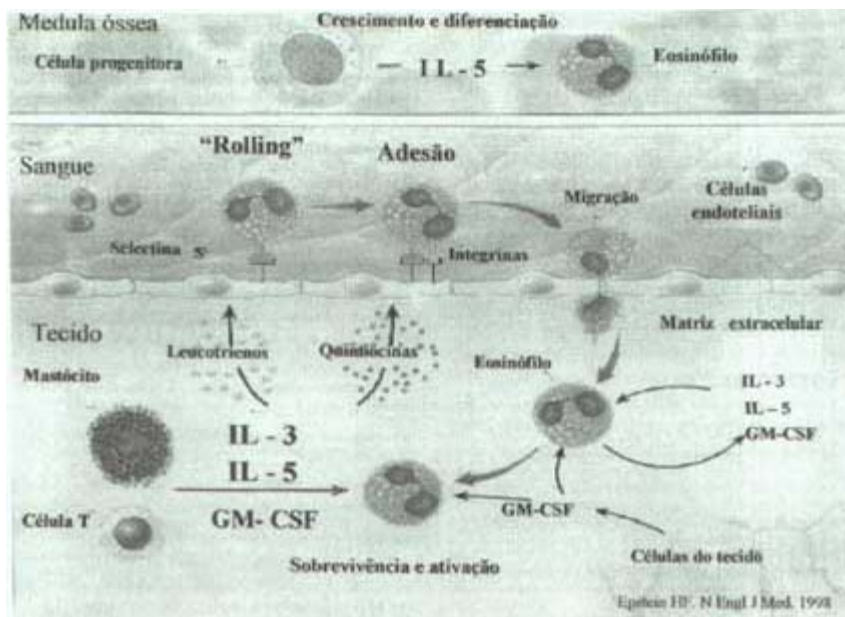


Figura 2 – Resposta da fase tardia.

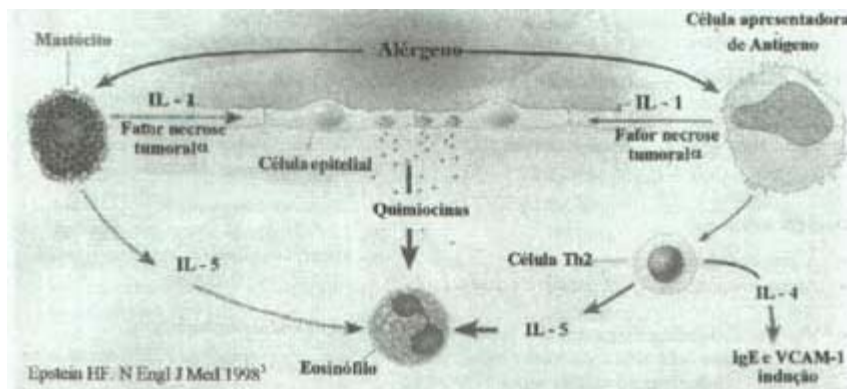
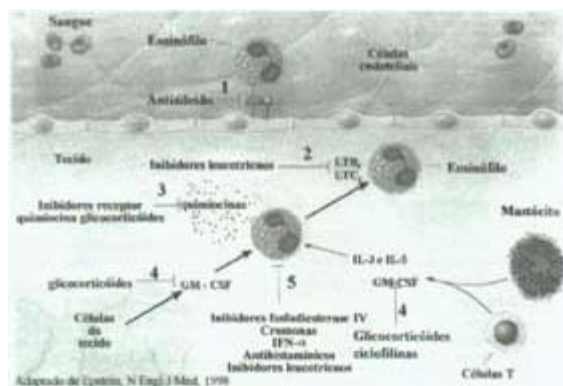


Figura 3 - Drogas terapêuticas da eosinofilia



A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 1998 - SBAI -Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000