

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 tratamento.

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 ativação celular. Os eosinófilos são células inflamatórias importantes nas doenças alérgicas, assim como possuem efeitos anti-parasitários. Algumas vezes, seus produtos podem ser prejudiciais, causando dano tecidual.

Conclusões: Outras causas, além de alergia e parasitoses, 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 interactions 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 parasites 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 hipersensibilidade 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 mieloproliferativas:

- 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, incluindo eosinófilos. A IL-5 (ou fator de diferenciação de eosinófilos) é a principal citocina específica para a linhagem de eosinófilos, sendo responsável pela diferenciação seletiva dessas células. A IL-5 também estimula a transferência de eosinófilos da medula para a circulação periférica².

2-Adesão e migração - a migração de eosinófilos da circulação para os tecidos envolve uma seqüência de eventos: marginação, rolamento, adesão ao endotélio e diapedese. Após a marginação do eosinófilo no vaso sanguíneo, ocorre interação inicial da célula ao endotélio, por ligações fracas mediadas por moléculas de adesão da família das selectinas. As selectinas são expressas nos eosinófilos - L-selectina - 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 moléculas da família das integrinas em virtude da interação entre eosinófilos e células endoteliais. 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 endoteliais, 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 regulada por citocinas e mediadores⁶. As principais interações entre citocinas e moléculas de adesão estão 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 etapas^{1,3,21}:

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

- Condições de moradia, viagens e procedência, uma vez que as parasitoses intestinais 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 degradação 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
 - Ascariíase

B) Não parasitária

- Coccidioomicose
- 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. Episodic 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 tumors. Role and nature of blood and tissue eosinophil colony-stimulating factors in two patients, *Cancer* 1991;68:543.
31. Vukelja SJ, Weiss RB, Perry DJ et al. Eosinophilia associated with adult T-cell leukemia/lymphoma, *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 hypereosinophilic 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.

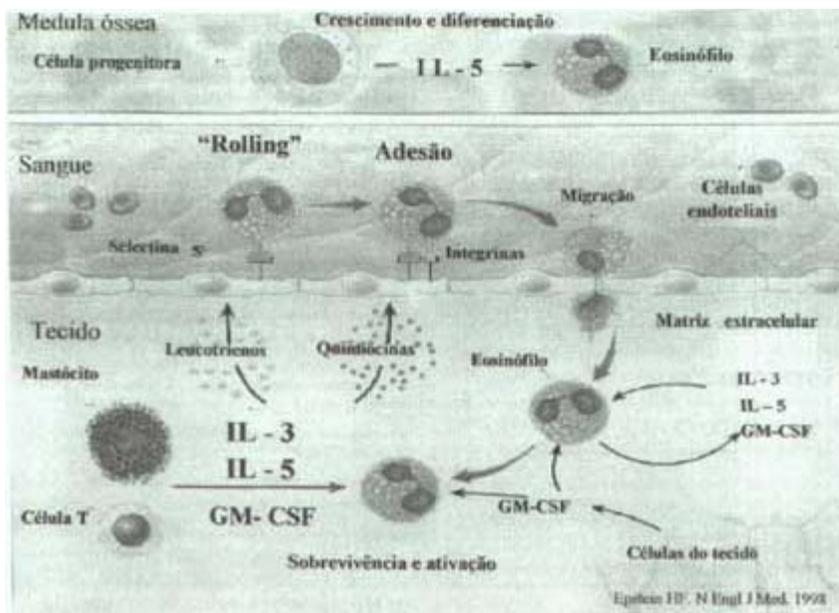


Figura 2 – Resposta da fase tardia.

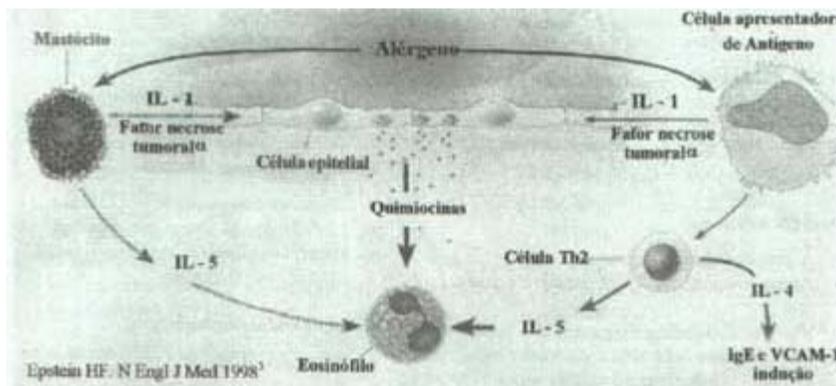
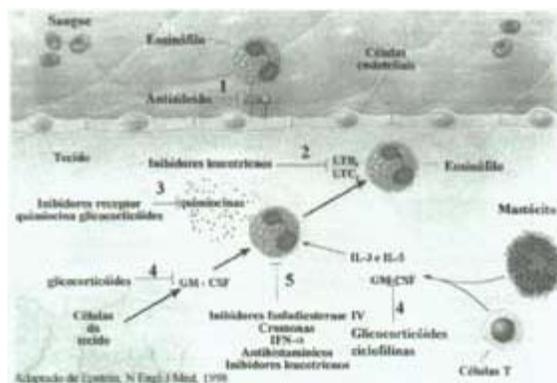


Figura 3 - Drogas terapêuticas da eosinofilia



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