

## SIGNIFICADO DE LA EOSINOFILIA EN EL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

Ricardo Boza Cordero

Key word Index: eosinophils mediator call, hypersensitivity

### RESUMEN:

*En el presente trabajo, se discuten algunos conceptos acerca de la biología del eosinófilo y la importancia de su presencia en el líquido cefalorraquídeo (L.C.R.).*

*Estas células tienen un papel fundamental en la defensa del organismo contra infestaciones por algunos parásitos. Actúan como "células mediadoras" en el mecanismo cito-tóxico mediado por IgG y complemento.*

*Otra de sus funciones es el papel regulador en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.*

*Evidencias recientes demuestran que en ocasiones, los eosinófilos pueden dañar algunos tejidos. Sin embargo, la importancia práctica de este fenómeno aún no está clara.*

*La presencia de dichas células en el LCR es un hecho anormal y sus causas son variadas. Sus funciones en este sitio probablemente son similares a las comprobadas en otros tejidos.*

*En términos prácticos, el hallazgo de eosinófilos en el LCR es un dato de gran valor para el médico por lo que debe ponerse atención en su búsqueda. (Rev. Cost. Cienc. Med. 1985; 6(1):*

### I. INTRODUCCION

Hace aproximadamente cien años, Paul Ehrlich describió el eosinófilo como un tipo celular diferente (citado por Butterworth (7). Sin embargo, esta descripción morfológica no se asoció a una comprensión de sus funciones fisiológicas y patológicas.

No es sino hasta en los últimos años, cuando diversos grupos de investigadores (7, 9, 17, 24) han dilucidado algunas de las características funcionales de esta, hasta hace poco, enigmática célula.

En condiciones normales, su número en sangre periférica es aproximadamente 150 células/mm<sup>3</sup> y en el líquido cefalorraquídeo (L.C.R.) no deben encontrarse eosinófilos (43).

La hipereosinofilia sanguínea se ha relacionado con diversas entidades clínicas, desde infestaciones por helmintos hasta enfermedades de etiología desconocida, como periarteritis nodosa (12, 15, 24, 32). La eosinofilia en el líquido cefalorraquídeo también se ha asociado con variados procesos patológicos (5, 26, 35, 45). Estas observaciones clínicas no siempre se acompañaron de un análisis objetivo de las funciones de dicha célula.

Dada la importancia que tiene el conocer estos avances científicos, para comprender mejor las diversas enfermedades en las que el eosinófilo se encuentra comprometido, se revisan en este artículo

algunos conceptos actuales sobre su biología y el probable significado de su presencia en el L.C.R.

## II. BIOLOGIA DEL EOSINOFILO

### 1. Generalidades:

Los eosinófilos maduros son células esféricas de 12 a 17  $\mu\text{m}$  de diámetro, con núcleo bilobulado (32, 40). Se originan en la médula ósea, de un precursor diferente del de los neutrófilos (24, 40). En circunstancias especiales, pueden originarse del bazo y del timo (31, 40). Su número, en la sangre periférica, se estima en  $0.7 \times 10^9$  cels/l. Sin embargo, para cada eosinófilo en circulación, otro está marginado en los vasos; 50-200 están en las reservas de la médula ósea y 100 están localizados en tejidos en los que la relación sangre/tejido es mayor de 1:100 (piel, mucosas, principalmente bronquial e intestinal, pulmones y útero) (37, 40).

El aclaramiento de estas células en sangre periférica se ha estimado en 68 horas, en sujetos normales. El ciclo medular normal demora 5 días; y su vida en los tejidos parece ser de varios días (36, 43).

Su cinética depende de varios factores. Así, la estimulación para la producción medular, está dada fundamentalmente por la eosinófilopoyetina, sustancia producida por linfocitos T activados (4, 24, 30). Los glucocorticoides pueden inhibir la salida de la médula ósea, reducir la adherencia y quimiotaxis y facilitar la marginación y destrucción tisulares (37). Algunos estímulos simpáticos parecen influir sobre su producción y salida de la médula ósea (37).

#### 1.1. Morfología y Bioquímica

1.1.1.—Microscopía de luz: Con la tinción de Wright, aparecen como células con citoplasma rosado (acidófilo), con gran cantidad de granos. El núcleo generalmente es bilobulado (31; 40).

1.1.2.—Microscopía electrónica: Pueden observarse tres clases de granos intracitoplasmáticos: (2, 17, 40, 48).

#### Granos grandes:

Poseen una zona central (core) formada por proteína rica en arginina, denominada "Principal Proteína Básica de los Eosinófilos", la cual constituye casi el 50 por ciento de las proteínas totales de la célula, y posee además importantes funciones fisiológicas (18):

1. No aumenta la permeabilidad vascular
2. No contrae el íleo del cobayo
3. Carece de actividad antihistamínica
4. Posee discreta actividad antibacteriana
5. Neutraliza la heparina
6. Es antigénica en el conejo

En la matriz de estos granos, se han identificado diversas enzimas (peroxidasa, arilsulfatasas, fosfatasa ácida y otras), así como la "Principal Proteína Catiónica de los Eosi-

nófilos”, la cual tiene un peso molecular dos veces mayor que la anterior proteína y constituye casi el 30 por ciento de las proteínas celulares totales. Además, se diferencia de la proteína básica en su contenido de aminoácidos y en que es mil veces más activa contra la larva de *Schistosoma mansoni* (11, 17).

Se ha dicho que la estructura del “core” es un cristalóide y que los cristales de Charcot-Leyden, derivan de él (14, 19).

Se ha encontrado metales pesados en la matriz; sin embargo, sus funciones son desconocidas (17, 48).

### **Granos pequeños:**

Poseen fuerte actividad de arilsulfatasa y fosfatasa ácida (2, 17).

### **Granos fuertemente osmofílicos:**

Pueden observarse en pacientes con síndrome hipereosinofílico o con eosinofilia de diversas etiologías. Su función y contenido aún no están claros (43, 48).

Además, se ha identificado histaminasa, y otras enzimas, pirógenos y un factor neurotóxico en estas células. La localización intracelular de estas sustancias es desconocida (2, 6, 13, 17, 24, 47, 48).

## **2. Funciones del Eosinófilo:**

### **2.1. Generalidades:**

La eosinófilopoesis y la eosinófilotaxis son más fácilmente inducibles en huéspedes previamente sensibilizados con un antígeno específico (15, 24), que, generalmente, es una sustancia de alto peso molecular, difícilmente degradada por los neutrófilos o proteínas complejas de parásitos, fosfolípidos o antígenos no solubles (3, 24). Al entrar en contacto con el huésped este antígeno, produce varios hechos importantes (Fig. 1):

1. Estimulación de linfocitos T, que liberan eosinófilopoyetina. La producción de esta sustancia puede ser estimulada también por complejos Ag-Ac (7, 8, 24).
2. Interacción con la IgE unida a mastocitos y basófilos. Estas células se activan y liberan granos con sustancias que tienen actividad eosinófilotáctica (factor quimiotáctico) factor quimiotáctico de los eosinófilos (FQE), histamina, ácido araquidónico, sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRL—A) (24, 41, 43). La actividad de célula mediadora se aumenta al entrar el eosinófilo en contacto con esas sustancias (29).
3. Estimulación de linfocitos T y el sistema de complemento:  $C_{6a}$   $C_{3a}$  y  $C_{5 6 7}$  y algunas linfocinas, son eosinófilotácticas (7, 24, 25, 43).

En resumen, antígenos con características particulares pueden estimular la eosinófilotaxis y la eosinófilopoesis *per se*, mediante complejos Ag-Ac, o por sustancias producidas en estas interacciones.

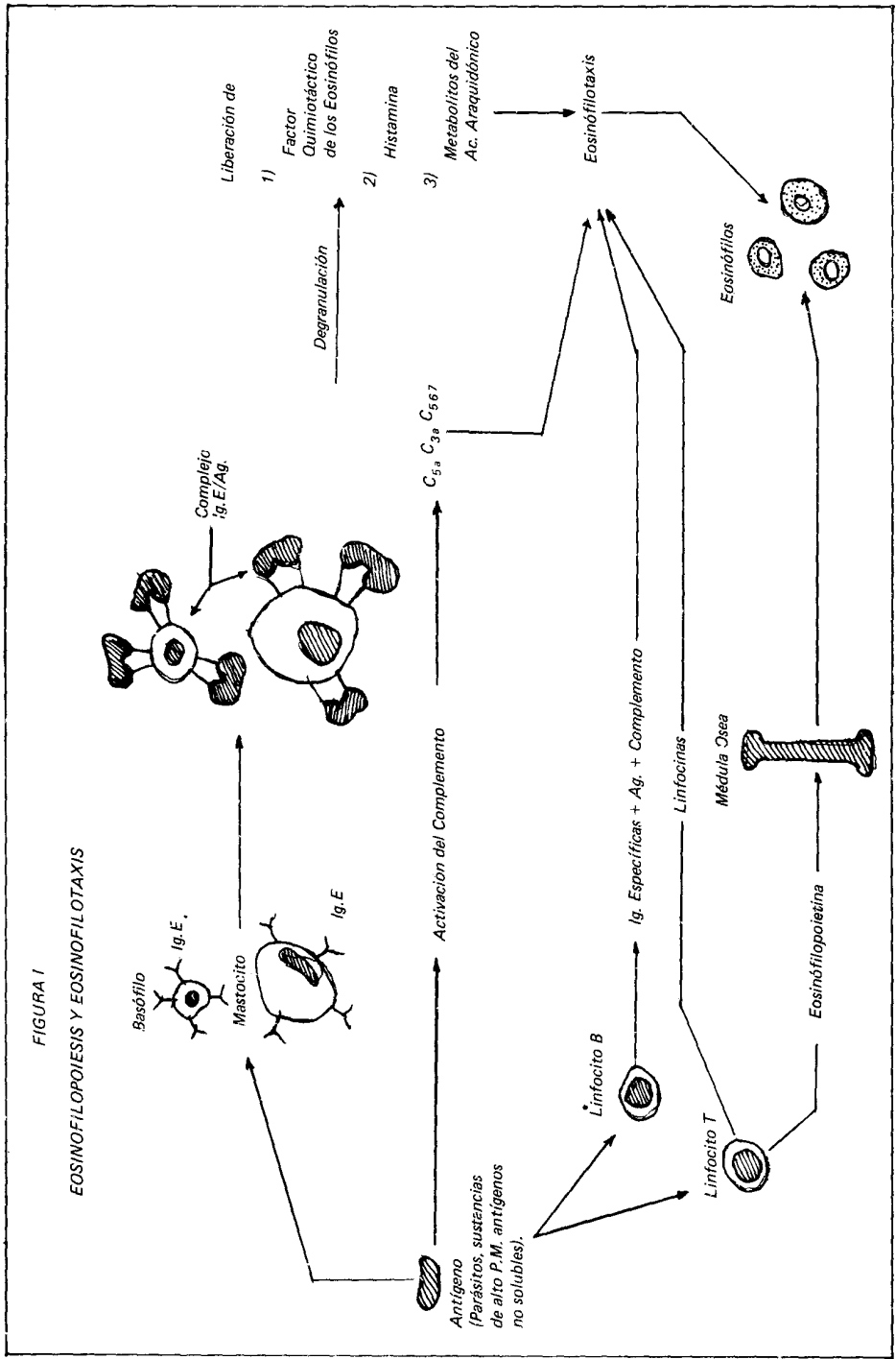
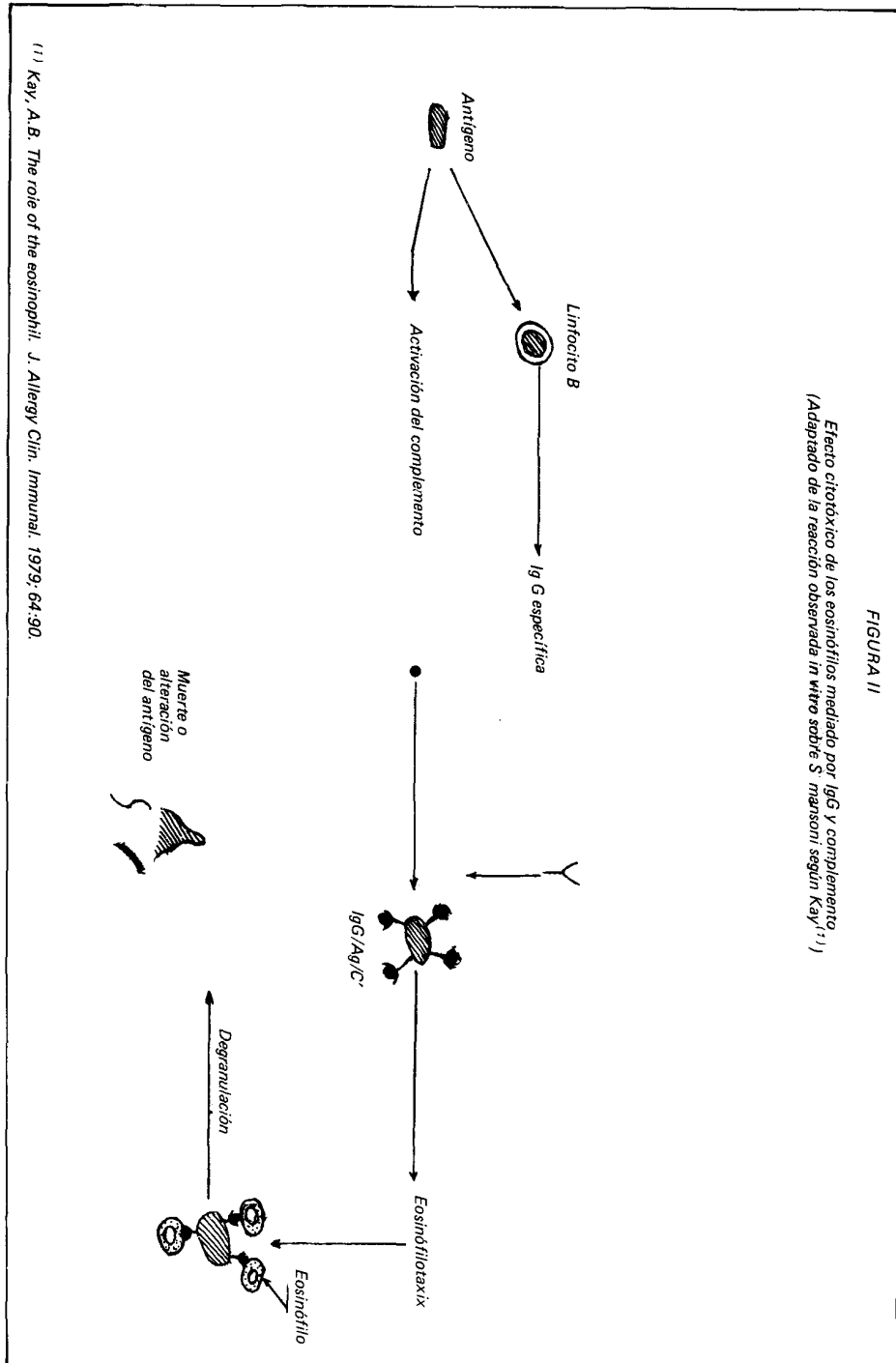


FIGURA II  
Efecto citotóxico de los eosinófilos mediado por IgG y complemento.  
(Adaptado de la reacción observada *in vitro* sobre *S. mansoni* según Kay<sup>(1)</sup>)



(1) Kay, A.B. The role of the eosinophil. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979; 64: 90.

## 2.2 Función de fagocito:

Se ha observado, de parte de esta célula, cierta capacidad para fagocitar microorganismos. A pesar de que los eosinófilos producen mayor cantidad de sustancias tóxicas para éstos (peroxidasa, superóxidos, peróxidos) y pueden destruirlos, es mucho menor que la de los fagocitos "profesionales" (40)

## 2.3 Función reguladora de la reacción de hipersensibilidad inmediata:

Si la fagocitosis de microorganismos, no pareciera función primordial del eosinófilo, la fagocitosis de basófilos, mastocitos y granos de estas células, es parte importante en la regulación de la reacción de hipersensibilidad inmediata (44). Esta regulación además se puede deducir fácilmente por la gran cantidad de enzimas que poseen (24, 32, 43).

## 2.4 Función citotóxica sobre algunos parásitos (Figura 2) (Función mediadora)

Usando como modelo diversos parásitos, varios grupos de científicos han estudiado este tópico (6, 7, 12, 15, 20, 24, 25, 29, 41).

Como se dijo anteriormente, antígenos de parásitos estimulan la producción de IgG específica y activan el sistema de complemento. De esta manera, al adherirse las sustancias anteriores al antígeno, se forma el complejo Ag-IgG-C', que induce la migración de eosinófilos, los que se unen irreversiblemente al antígeno liberando sobre su superficie los granos. Las dos proteínas principales (básica y catiónica), peroxidasa, fosfolipasas y otras sustancias contenidas en esos granos, producen la muerte del parásito o alteración estructural importante del antígeno (6, 8, 9, 23, 24, 27, 29, 40, 43).

A pesar de la efectividad *in vitro* de este modelo, *in vivo*, tal cosa puede *no* suceder de igual modo: Ciertos parásitos pueden disponer de "vías de escape" para esos mecanismos. No se entrará en detalles sobre este tema ya que existen excelentes revisiones sobre el mismo (12, 15, 16, 25).

## 3. Otras consideraciones acerca del Eosinófilo:

Aparte de todas las funciones beneficiosas del eosinófilo, se ha observado que, en ocasiones, puede producir lesiones tisulares en el huésped (37). Durack *et al.* (13) demostraron que el denominado fenómeno de Gordon (lesión neuronal en algunos linfomas) es producido por una sustancia aún no bien identificada, contenida en el eosinófilo.

Desde el punto de vista evolutivo, se podría especular que el eje mastocito/IgE/ eosinófilo, desde un principio, se ha utilizado en la defensa de infestaciones por metazoarios. Esta misma interacción (mastocito/IgE/eosinófilo) se observa en los procesos alérgicos. Representarán éstos una incapacidad del huésped para distinguir antígenos de metazoarios de otras sustancias? (24).

## III. Eosinofilia en el líquido cefalorraquídeo (L.C.R.).

La presencia de eosinófilos en el L.C.R. siempre representa un hecho anormal (5, 26). Varias son las causas de este hallazgo (cuadro 1); se discutirán las más importantes en Costa Rica.

**CUADRO I**  
**CAUSAS DE EOSINOFILIA EN EL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO**

Parásitos:

*Cysticercus cellulosae (Taenia solium)\**  
*Angiostrongylus cantonensis \**  
*Gnathostoma spinigerum \**  
*Schistosoma sp\**  
*Paragonimus westermani\*\**  
*Echinococcus granulosus \**  
*Fasciola hepática\*\**  
*Strongyloides stercoralis \**

Hongos:

*Coccidioides immitis \*\**  
*Candida albicans \*\**

Bacterias:

*Treponema pallidum \*\**  
*Mycobacterium tuberculosis \*\**

Virus:

Coriomeningitis linfocitaria\* \*

Neoplasias:

Linfomas\* \* \*  
Leucemias\*\*\*  
Méduloblastoma  
Otros tumores\*\*\*

Otras causas:\*\*

Cuerpos extraños en el SNC, esclerosis múltiple, vacuna de rabia

---

\* Causas más frecuentes  
\*\* Relatos aislados en la literatura  
\*\*\* Cuando invaden S.N.C.

En otros países latinoamericanos, la incidencia y prevalencia de neurocisticercosis son altas (1, 34, 39). En nuestro medio, no se cuenta con datos acerca de esta entidad, pero se cree que, por nuestras condiciones epidemiológicas, esta podría ser una de las principales causas de eosinófilorraquia.

La estrongiloidiasis diseminada en pacientes inmunocomprometidos, se ha notificado con cierta frecuencia en algunos países, (33). Esta es otra parasitosis que se debe tener en cuenta como causa de eosinófilorraquia. Hasta donde se sabe, los otros parásitos no constituyen problema médico en Costa Rica (26, 35, 45).

A pesar de que varios hongos y virus pueden invadir el sistema nervioso central (SNC), sólo *C. immitis*, *C. albicans* y el virus de la meningoencefalitis linfocitaria, producen reacción eosinofílica (10, 26).

Algunas células neoplásicas producen sustancias eosinofilotácticas y similares a eosinofilopoyetina. Así, cuando estas células invaden el SNC, pueden encontrarse eosinófilos en el L.C.R. (21, 22, 26, 38, 42, 46).

Con respecto a tuberculosis y neurolúes, únicamente se encuentran casos anecdóticos en la literatura como causantes de eosinófilorraquia (26).

Causas poco frecuentes de este fenómeno son los cuerpos extraños en el SNC (válvulas de derivación, medios de contraste).

En cuanto a las funciones del eosinófilo en el SNC, probablemente no difieren de las observadas en otros tejidos. Obviamente, es necesario la presencia del antígeno en el tejido, así como alteración de la barrera hematoencefálica. Esto se evidencia por la ausencia de estas células en el L.C.R. en pacientes con eosinofilia sanguínea.

De esta manera, el hallazgo de eosinófilos en el L.C.R. es un dato importante en el diagnóstico de diversas patologías, aunque su ausencia no las descarta. Debe ponerse todo el empeño en su búsqueda utilizando técnicas adecuadas (26).

#### **IV. Conclusiones:**

Son varias las funciones conocidas de los eosinófilos. El esclarecimiento de su participación, junto con IgG y complemento en la reacción de citotoxicidad sobre metazoarios, es un avance importante en la comprensión de los mecanismos inmunológicos del hombre, así como ayuda a esclarecer el enigma que siempre rodeó a esta célula.

Aún existe mucho camino que recorrer para desentrañar los misterios de esta célula. Un paso grande será la utilización del "suero antieosinófilo" en diversas investigaciones (28).

Es probable que las funciones del eosinófilo en el SNC, sean similares a las observadas en otros tejidos. No existen razones para creer lo contrario. En términos prácticos, su hallazgo en el L.C.R., nos induce a pensar en cierta patología concreta, por lo que ese hecho es de gran relevancia clínica.



## ABSTRACT

*In this review, some concepts about the biology of the eosinophil and the importance of its presence in the cerebrospinal fluid are discussed.*

*The eosinophils are fundamental in the immunologic reactions against infestations with some parasites. They act as "mediator cell" in a cytotoxic mechanism mediated by IgG and complement.*

*Another function of these cells, is the regulatory role in the immediately hypersensitivity reactions.*

*Recent evidence shows that they can damage some host tissues. Practical importance of this finding is still unclear.*

*The presence of the eosinophils in the cerebrospinal fluid (CSF) is an abnormal finding. There are many causes of this phenomenon. Probably their functions in this site are similar of those in other tissues.*

*In conclusion, in practical terms, the finding of these cells in CSF is a valuable clue for the physician. Therefore, we must have more efficient techniques for the search of these cells in this site.*

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— Alarcón, T.; Olivares, L. Cisticercosis cerebral. Manifestaciones clínicas en un medio de alta prevalencia. *Rev. Invest. Clin. (Méx)*. 1975; 27: 209-215.
- 2.— Archer, G.T.; Hirsch, J.G. Isolation of granules from eosinophil leukocytes and study of their enzyme content. *J. Exp. Med.* 1963; 118: 277-286.
- 3.— Archer, G.T.; Robson, J.E.; Thompson, G.R. Eosinophilia and mastcell hyperplasia induced by parasite phospholipid. *Pathology*. 1977; 9: 137-140.
- 4.— Baster, A.; Beenson, P.B. Mechanism of eosinophilia. II. Role of the Lymphocyte. *J. Exp. Med.* 1970; 131: 1288-1305.
- 5.— Bosch, I.; Oechmicher, M. Eosinophilic granulocyte in cerebrospinal fluid. *J. Neurol* 1978; 219: 93-97.
- 6.— Bujak, J.S.; Root, R.K. The role of peroxidase in the bactericidal activity of human blood eosinophil. *Blood*. 1974; 43: 727-729.
- 7.— Butterworth, A.E.; David, J.R. Eosinophil function. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 154-156.
- 8.— Butterworth, A.E.; David, J.R.; Franks, D.; David, P.H.; Sturrock, R.F. Antibody dependent eosinophil-mediated damage to Cr- labeled schistosomula of *Schistosoma mansoni*: damaged by purified eosinophils. *J. Exp. Med.* 1977; 145: 136-150.
- 9.— Butterworth, A.E.; Sturrock, R.F.; Houba, V.; Mahmoud, A.A.F. Eosinophils as mediators of antibody dependent damage to schistosomula. *Nature*. 1975; 256: 727-728.
- 10.— Chesney, P.U.; Katcher, M.L.; Nelson, D.B.; Horowitz, S.D. C.S.F. Eosinophilia and choriomeningitis-virus meningitis. *J. Pediatr.* 1979; 94: 750-752.

- 11.— Dahi, R.; Venge, P. Enhancement of urokinase induced plasminogen by cationic protein of human eosinophil. *Thromb. Res.* 1979; 14: 599-602.
- 12.— David, J.L. *Immunology of parasitic infections. Report of a workshop.* Am. J. Trop. Med. Hyg. 1977; 26 (Suppl): 123-125.
- 13.— Durack, D.T.; Sumi, S.M.; Klebanoff, S.J. Neurotoxicity of human eosinophils. *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.* 1979; 76: 1443-1447.
- 14.— El-Hashimi, W. Charcot-Leyden crystals. Formation from primate and lack of formation from non-primate eosinophils. *Am. J. Pathol.* 1971; 65: 311-324.
- 15.— Ellner, J.J.; Mahmoud, A.A.F. Phagocytes and Worms. David and Goliath Revisited. *Rev. Infect. Dis.* 1982; 4: 698-720.
- 16.— Fisser, A.; PérezMontfort, R.; Larralde, C. The immunology of human and animal cysticercosis. *A review. Bull. WHO.* 1979; 57: 839-856.
- 17.— Gleich, G.J. Biochemical composition of the eosinophil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1977; 26 (Suppl): 126-131.
- 18.— Gleich, G.J.; D.A. Loegering; Maldonado, J.E. Identification of a Major basic protein in Guinea Pig Eosinophil granules. *J. Exp. Med.* 1973; 137: 1459-1463.
- 19.— Gleich, G.J.; Loegering, D.A.; Mann, K.G., Maldonado, J.E. Comparative properties of the Charcot-Leyden crystal protein and the major-basic protein from human eosinophils. *J. Clin. Invest.* 1976; 57: 635-639.
- 20.— Goetzl, E.J.; Austen, K.F. Cellular characteristics of the eosinophil compatible with a dual role in host defense in parasitic infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1977; 26 (Suppl): 142-148.
- 21.— Goetzl, E.J.; Tashjian, A.H.; Rubin, R.H.; Austen, K.F. Production of a low molecular weight eosinophil polymorphonuclear leukocyte chemotactic factor by anaplastic squamous cells carcinomas of human lung. *J. Clin. Invest.* 1978; 61: 770-780.
- 22.— Hollister, D. Jr.; Clements, M.; Coleman, M.; Petito, F. Eosinophilic meningitis in Hodgkin's disease. *Arch. Intern. Med.* 1983; 143: 590-592.
- 23.— Kater, L.A.; Goetzl, E.J.; Austen, K.F. Isolation of human eosinophil phospholipase D. *J. Clin. Invest.* 1976; 57: 1173-1180.
- 24.— Kay, A.B. The role of the eosinophil. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979; 64: 90-104.
- 25.— Keusch, G.T. Immune responses in parasitic disease. *Rev. Infect. Dis.* 1982; 4: 751-764.
- 26.— Kuberski, T. Eosinophils in the cerebrospinal fluid. *Ann. Intern. Med.* 1979; 91: 70-75.
- 27.— Lempereur, C. identification and measurement of rat eosinophil phospholipase D. Its activity on schistosomula phospholipid. *J. Immunol. Methods.* 1980; 33:249-253.
- 28.— Mahmoud, A.A.F. Antiesophil serum. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1977; 26 (Suppl): 151-156.
- 29.— Mahmoud, A.A.F.; Stone, M.K.; Kellermeyer, R.W. Eosinophilopoietin: a circulating low molecular weight peptide-like substance which stimulates the production of eosinophils in mice. *J. Clin. Invest.* 1977; 60: 675-680.
- 31.— Martínez-Cairo, S.; Frati, A.; Espinoza, J. Biología del eosinófilo. *Prensa Méd. Méx.* 1978; 43:3-10.
- 32.— McLaren, D.J. The role eosinophils in tropical diseases. *Sem. Hematol.* 1982; 19-100-131.
- 33.— Meltzer, R.S.; Singer, C.; Armstrong, D.; Mayer, K.; Kanapper, WH. Antemortem diagnosis of Central Nervous System strongyloidiasis. *Am. J. Med. Sci.* 1979; 277: 91-898.
- 34.— Nieto, D. Cysticercosis of the nervous system: diagnosis by means of the spinal fluid complement fixation test. *Neurology* 1956; 6: 725-738.
- 35.— Oh, S.J. Paragonimus meningitis. *J. Neurol. Sci.* 1968; 6: 419-433.
- 36.— Rytomma, T. Organ distribution and histochemical properties of eosinophil granulocytes in the rat. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1960; 50 (Suppl): 1-118.
- 37.— Schatz, M., Wasserman, S.; Patterson, R. The eosinophil and the lung. *Arch. Intern. Med.* 1982; 142: 1515-1518.
- 38.— Slungaard, A.; Ascensao, J.; Zanjani, E.; Jacob, H.S. Pulmonary carcinoma with eosinophilia. Demonstration of a tumor-derived eosinophilopoietic factor. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 778-781.
- 39.— Spina-França, A. Cisticercose do sistema nervoso central. Considerações sobre 50 casos. *Rev. Paul. Med.* 1956; 48-59-70.
- 40.— Sullivan, T.J. The role of eosinophils in inflammatory reactions. *Progr. Hematol.* 1979; 11:65- 82.
- 41.— Ward, P.A. Chemotaxis of human eosinophils. *Am. J. Pathol.* 1969; 54: 121-128.

- 42.— Wasserman, S.; Goetzl, J.; Ellman, L. Tumor associated eosinophilotactic factors. *N. Engl. J. Med.* 1974; 290: 424-427.
- 43.— Weller, P.F.; Goetzl, E.J. The regulatory and effector roles of eosinophils. *Adv. Immunol.* 1979; 27: 339-353.
- 44.— Welsh, R.A.; Geer, J.C. Phagocytosis of mast cells granule by the eosinophil leukocyte in the rat. *Am. J. Pathol.* 1959; 35: 103-111.
- 45.— Yii, C.Y. Clinical observations on eosinophilic meningoencephalitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* in Taiwan. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1976; 25: 233-249.
- 46.— Youninou, P.; Andrieu, J.M.; Cassasus, P.H. Leucémie aiguë lymphoblastique accompagnée d'une éosinophilie sanguine et méningée *Nouv. Press, Med.* 1979; 8: 527-531.
- 47.— Zeiger, R.S.; Colten, H.R. Histamine release from human eosinophils. *J. Immunol.* 1977; 118: 540-543.
- 48.— Zucker-Franklin, D. Electron microscopic studies of human granulocytes: structural variations related to function. *Sem. Hematol.* 1968; 5: 109-133.