

## El Eosinófilo

DR. DONALD L. DONOHUGH, M.D., M.P.H. & T.M.\*

### *Formación:*

Los eosinófilos se forman exclusivamente en la médula ósea (1) y pueden al principio diferenciarse cuando los gránulos metacromáticos presentes en el citoplasma del promielocito son reemplazados por gránulos que tienen una intensa afinidad por el tinte de eosina ácida que distinguen al mielocito eosinofílico (2). Estos gránulos son grandes, esféricos y uniformes, y son suficientemente específicos para identificar el eosinófilo en preparaciones no teñidas ya sea con el microscopio de luz o por microscopía de contraste de fases. Un eosinófilo adulto se desarrolla de su precursor mieloblasto en aproximadamente 24 horas, como puede determinarse por técnicas de cultivo de la médula (3). Aparte de los gránulos específicos, un eosinófilo adulto se asemeja a un neutrófilo morfológicamente en todos los aspectos excepto que su núcleo es algo más grande y casi siempre bilobulado más que multi-lobulado.

### *Ubicación:*

Una vez formado, el eosinófilo adulto permanece en la médula por un promedio de 3 ó 4 días y constituye aproximadamente tres cuartas partes de los elementos eosinofílicos (4). Esta es la única reserva móvil significativa de eosinófilos en el cuerpo humano. Luego entran a la circulación, y más de la mitad salen de ella para entrar en los tejidos durante la primera circulación por el cuerpo (5). El concepto anterior de que los eosinófilos permanecen en la circulación hasta 4 ó 6 horas fue derivado de experimentos usando ACTH o corticoesteroides adrenales bajo la presunción de que estas drogas tenían un efecto de bloqueo instantáneo en la médula en el momento de su inyección, y de otros experimentos usando eosinófilos marcados con radioisótopos y midiendo su supervivencia en la circulación sin tomar en cuenta la posibilidad de reingreso a la circulación de eosinófilos marcados que han entrado en los tejidos. Es importante comprender que el eosinófilo es una célula que utiliza la circulación solamente para transporte teniendo su función primordial a nivel tisular (6).

Menos del 1% del número total de eosinófilos en el cuerpo se encuentran en la sangre (5). En el individuo normal los eosinófilos residen preferentemen-

---

\* Profesor Extraordinario, Cátedra de Medicina, Universidad de Costa Rica. Profesor Adjunto de Medicina y Medicina Preventiva, Escuela de Medicina, Universidad del Estado de Louisiana.

te en la piel, el pulmón y en la pared del tracto gastrointestinal (7). Sustancias eosinofílicas inyectadas en estos tejidos causan una eosinofilia más marcada que cuando se inyectan en otros tejidos del cuerpo. Los eosinófilos salen de estos y otros tejidos por vía de los vasos linfáticos y son luego destruídos por el sistema reticuloendotelial (8). La sobrevivencia total de los eosinófilos una vez que salen de la médula ósea es de 8-12 días (5).

#### *Composición:*

Estudios citoquímicos del núcleo, mitocondrias y citoplasma del eosinófilo han permitido demostrar que contiene sustancias similares a las del neutrófilo (4). Los gránulos específicos están formados de una capa de fosfolípidos que rodean una zona central proteica rica en arginina (9). Se requieren más trabajos al respecto para precisar en detalle su composición citoquímica. La microscopía electrónica ha demostrado que los gránulos eosinofílicos contienen una formación cristalóide (1) y la microradiografía muestra que los gránulos son marcadamente radio-opacos (10).

Los cristales de Charcot-Leyden se forman por la agregación de la porción electrodensa central de los gránulos eosinofílicos (11) al romperse el eosinófilo.

#### *Función:*

La función del eosinófilo no se conoce aún con certeza y sólo se pueden formar conjeturas al respecto con la gran cantidad de material experimental que está a nuestro alcance. Se ha demostrado respuesta eosinofílica por marginación, diapédesis y migración del eosinófilo hacia el sitio de la inyección de muchas sustancias (7, 12). La primera inyección de una sustancia adecuada condiciona eosinofilia tisular de bajo grado, pero repetidas inyecciones con intervalos de 3 días a una semana producen un aumento aritmético de la eosinofilia tisular y sanguínea (13). Hudson (14) señaló la importancia de tener en cuenta el aumento de la reserva medular producida por la primera inyección en la evaluación de la respuesta eosinofílica que se obtiene con inyecciones subsiguientes. Se deben hacer más estudios en los cuales se mida la reserva medular y se correlacione con la respuesta subsiguiente o bien deben permitirse intervalos suficientes entre las inyecciones para lograr que la reserva de la médula vuelva a lo normal. Speirs (15) encontró que las inyecciones repetidas de una sustancia igual o similar provocaron una mayor eosinofilia que si se usaban sustancias diferentes. Esto implica un reconocimiento por parte del sistema eosinopoyético de un previo encuentro con una sustancia eosinofilogénica. Esto y la correlación cuantitativa entre anticuerpos y la producción de eosinófilos (ambos se producen al ser expuestos a un antígeno y los dos se inhiben por irradiación y terapia esteroidea) lo llevaron a postular un papel para el eosinófilo en la producción de anticuerpos. Sin embargo, la discordancia temporal en la aparición de los anticuerpos y de los eosinófilos en sus propios experimentos y en los de otros, y la falta de cuantificación de la magnitud de la reserva de la médula en sus medidas, han puesto en tela de duda sus conclusiones. Aschkenasy (16) observó que los eosinófilos responden a la inyección de antígeno y a la de complejos antígeno-anticuerpo pero no a anticuerpos homólogos. Litt (17) encontró que la respuesta eosinofílica en los conejillos de Indias era más grande con inyección de complejos de antígeno-anticuerpo preparado *in vitro* que con la inyección del antígeno o anticuerpo homólogo solo. Concluyó que la eosinofilia no estaba involucrada en el desarrollo de anticuerpo pero que era una respuesta de la unión de antígeno y anticuerpo. El también demostró fagocitosis de los complejos antígeno-anti-

cuerpo *in vivo* por técnicas inmunofluorescentes, confirmando los resultados de Sabesin *in vitro* con microscopio electrónico (18).

En lo que respecta a la naturaleza de las sustancias que poseen capacidad eosinofilotáctica y eosinofilogénica, todos están de acuerdo en que son proteínas, polisacáridos complejos o combinaciones de éstos. Constituyentes como polipéptidos, peptonas, aminoácidos, carbohidratos polímeros y monosacáridos no tienen este efecto, tampoco los lípidos (7, 13, 15, 19, 20). Vaughn (12) demostró que las sustancias eosinofilogénicas más solubles causaban una eosinofilia sanguínea pasajera, seguramente estimulando descarga medular, sin atraer eosinófilos al lugar de la inyección, pero que las sustancias menos solubles causaban una acumulación prolongada de eosinófilos en el sitio de la inyección.

Ha sido demostrado por medio de autoinjerto, inyecciones de proteínas de suero y autohemoterapia que las proteínas y polisacáridos del huésped no pueden causar eosinofilia. Litt (13) preparó extractos esplénicos de ratón y los inyectó en los mismos donadores y en otras ratas genéticamente idénticas sin causar eosinofilia, mientras que estas preparaciones inyectadas en animales genéticamente diferentes, sí la causaban. Biggart (7) inyectó trementina en el muslo de un conejillo de Indias alterando la proteína huésped y obtuvo una eosinofilia local. Así pues, puede concluirse que las sustancias con propiedades eosinotácticas y eosinofilogénicas son proteínas, complejos polisacáridos o combinaciones de ambos que son ajenos al huésped.

La estimulación de eosinopoyesis y la descarga de eosinófilos de la médula son controladas humoralmente, como lo demostró Zaiman con ratas parabióticas (21), pero la sustancia humoral no ha sido identificada. Se ha mostrado que ni los virus, bacterias u hongos, ni sus productos ejercen un apreciable efecto eosinofilotáctico, ni la leukotaxina.

Archer produjo una reacción pasajera eosinofílica en tejidos de caballos por medio de inyecciones de histamina, y utilizando un compuesto que descargaba histamina lentamente produjo eosinofilia prolongada en la sangre y en los tejidos. Otros investigadores (9, 22) han reportado actividad antihistamínica por los eosinófilos como también fagocitosis de los gránulos de células cebadas (mast cells) que son la fuente primordial de histamina en el cuerpo (23). Archer (4) ha mostrado *in vitro* que la combinación de antígeno y anticuerpo causa desgranulación de las células cebadas y la descarga de histamina, heparina y 5-hydroxytryptamina, y que de estas tres sustancias, sólo la histamina tiene propiedades eosinofilotácticas. Algunos investigadores no han podido corroborar estos hallazgos, y han prevenido la liberación de histamina y la aparición de síntomas anafilácticos por la administración de drogas antihistamínicas antes de la inyección de un antígeno sin que se altere la respuesta eosinofílica (24). Este tipo de experimento hace suponer que la presencia de los eosinófilos no esté condicionada por los niveles de histamina presentes. Lo que se conoce de la función del eosinófilo puede resumirse como sigue: Su localización preferente en las barreras epiteliales implica un papel en la defensa del huésped y su respuesta selectiva a compuestos extraños de proteína-polisacárido implica aún más que este papel defensivo es la neutralización en alguna manera de estas sustancias. Es probable que la acción incluya proteólisis y fagocitosis, pero la evidencia sugiere que existen mecanismos más complicados con efectos antihistamínicos y aun otros. Este papel defensivo más o menos es paralelo a la producción de anticuerpos pero está unido únicamente en el sentido de que el antígeno y el complejo antígeno-anticuerpo constituyen proteínas extrañas. La eosinopoyesis, la descarga medular y la eosinofilotaxis están controladas humoralmente, pero las sustancias humorales que condicionan estos fenómenos no se conocen con precisión.

*Variación fisiológica:*

El número de eosinófilos aceptado como normal en la sangre es de 50 a 250 por milímetro cúbico, y aunque no se han hecho estudios cuantitativos precisos en los tejidos, más de 3 ó 4 eosinófilos por campo de gran aumento pueden ser considerados como poco usuales (4). Hay alguna variación con la edad. Los recién nacidos tienen un nivel promedio en la sangre de 50 a 600 por milímetro cúbico (25) que disminuye al límite superior de lo normal a las pocas semanas de nacido y permanecen dentro de los límites normales después del año. Este efecto ha sido atribuido a una insuficiencia adrenal relativa al nacer. Hay un pequeño descenso en la edad avanzada al límite más bajo de lo normal según Buret (25), debido posiblemente a una función en declinación del sistema eosinopoyético.

Durante la vida adulta, los niveles en los hombres tienden a ser más bajos que en las mujeres, y además éstos tienen variaciones durante el ciclo menstrual, con una baja durante el tiempo de la ovulación. Estas variaciones se cree que se deben al efecto de las hormonas sexuales.

No hay un estudio satisfactorio de variación racial que excluya provechosamente los factores del medio-ambiente.

La mayoría de los observadores están de acuerdo en una variación diurna, siendo los niveles más altos en la mañana y más bajos por las tardes pero siempre dentro los límites normales. Esto está posiblemente relacionado con la actividad adrenocortical. Dependiendo de su tamaño y contenido, las comidas pueden causar también una pequeña variación bifásica en el nivel eosinofílico de la sangre. Esto ha sido confirmado por medio de estudios con animales donde los eosinófilos estaban ausentes de la pared intestinal durante el estado de inanición pero había una infiltración intensa con una dieta rica en proteínas (12).

*Variación patológica:*

La eosinopenia ha sido demostrada en la exposición al frío, con el cansancio físico, ante trauma psíquico y heridas. Se cree que el factor mediador en estas condiciones sea un aumento en la actividad del eje adrenal-pituitario anterior. La epinefrina y la histamina, cuando se inyectan, también causan eosinopenia y se cree que esto generalmente es por estímulo de la producción pituitaria del ACTH. La prueba de Thorn está basada en este principio.

El modo exacto de la acción de las esteroides adrenales, al producir eosinopenia, no se conoce. *In vitro*, no hay efecto lítico, ni puede demostrarse *in vivo* una destrucción aumentada. La cortisona sí parece inhibir la acumulación de eosinófilos en el sitio de una inyección de una sustancia eosinofilotáctica; pero ningún trabajo se ha hecho para descartar la posibilidad de un efecto sobre la dispersión generalizada de los eosinófilos en los tejidos. La mayoría de los investigadores aceptan la hipótesis de que la descarga medular eosinofílica es bloqueada por los esteroides, pero si esto fuera así, los elementos eosinofílicos en la médula, aumentarían durante la terapia esteroidea. No se observa ningún cambio en el número de elementos eosinofílicos ni en sus mitosis en la médula al iniciar la terapia corticosteroide o con ACTH, ni aún en casos de terapia prolongada. Pero al cesar la terapia, se nota frecuentemente un aumento de los elementos eosinofílicos y de sus mitosis en la médula, reflejado en la sangre periférica por eosinofilia pasajera. Esta observación sugiere que el efecto de los esteroides puede ser la disminución de la eosinopoyesis. Pero si la acción de los esteroides es

solamente ésta, se debe observar menor número de mitosis y una disminución constante en la reserva por la descarga constante a la circulación, que no se observan. Es posible, sin embargo, que los esteroides actúen para disminuir tanto la producción, como la descarga, en una manera coordinada. La explicación más lógica es que los esteroides neutralicen la sustancia humoral que estimula ambos procesos. Si es así, todavía hay que descartar la posibilidad de que los esteroides también causen una dispersión súbita y generalizada a los tejidos al ser suministrados, como un efecto adicional.

La eosinofilia ha sido definida por Wintrobe (26) como "el término aplicado a un aumento en el número de leucocitos eosinofílicos sobre el nivel normal (250 por mm. cu)". El concepto más importante al considerar la reacción eosinofílica es el de que la eosinofilia del tejido es el fenómeno básico. Al inyectarse una sustancia eosinofilogénica comienza una migración de eosinófilos de la corriente sanguínea al sitio de la inyección y la eosinofilia tisular alcanza un máximo en 12-24 horas y continúa hasta que la sustancia es neutralizada. Mientras tanto, se puede notar una eosinopenia en la sangre al término de una hora y el nivel de la sangre alcanza un nadir al término de 2 a 4 horas de haber inyectado la sustancia. Puede notarse un aumento de eosinopoyesis en la médula en aproximadamente 12 horas y el nivel de eosinofilia de la sangre consecuentemente alcanza valores normales aproximadamente en 24 horas para ser seguido por niveles altos que continúan hasta que la sustancia inyectada es neutralizada y aun por unos días después (27). Así el nivel de la sangre puede ser bajo, normal o alto con una verdadera eosinofilia del tejido y aún continuar alto por un período de tiempo después que la reacción del tejido ha cesado.

Los factores causantes de eosinofilia en animales de laboratorio han sido mencionados antes y ahora consideraré las causas de eosinofilia desde el punto de vista clínico. Para dar una idea aproximada de los niveles de la sangre, usaré la terminología de leve (hasta 10%), moderada (10-30%) y marcada (sobre 30%). Para connotar el tiempo de la duración de la eosinofilia usaré los términos de transitorio (hasta un mes) y persistente (más de un mes).

1) La primera condición a discutir es la controvertible de la leucemia eosinofílica la cual ha sido reportado que produce una marcada y persistente eosinofilia. Bentley y sus colaboradores (28) presentó un resumen comprensivo en la literatura en 1961 sobre este problema. Usando la definición de "una marcada eosinofilia en la sangre periférica con aumento de los mieloblastos en la médula osea", los autores pudieron aceptar 20 casos de la literatura pero se vieron obligados a descartar la mayoría de los reportes de "leucemia eosinofílica". Si uno usa la definición de Bousser (29) que el caso debe ser similar a la leucemia mieloide a través de todo su curso, pero teniendo eosinófilos imperfectos en la sangre periférica como un constante y predominante factor, entonces el número de casos aceptables en la literatura se ve reducido aproximadamente a una docena. Si uno insite aún más en la demostración de mieloblastos eosinofílicos y promielocitos eosinofílicos en la médula o en la sangre periférica, el número se reduce a 0. Así pues, esta enfermedad es curiosamente rara. Un patrón posiblemente surge cuando uno nota que algunos de los casos reportados son claramente leucemia mieloide con una eosinofilia superimpuesta consistente enteramente de eosinófilos maduros. Esto puede representar una reacción eosinofílica a algunas proteínas anormales producidas en el proceso leucémico o puede ser un reflejo no específico de la actividad anormal en la médula. Otros casos aparentemente también son de leucemia mieloide pero se encuentra un número variable de eosinófilos inmaduros en la sangre periférica y muchos de los promielocitos y mielocitos que están en la médula en un porcentaje aumentado contienen gránulos

eosinofílicos. Es posible que exista un espectro en leucemia mieloide en el cual los precursores de los eosinófilos puedan no ser involucrados, parcialmente involucrados, o totalmente involucrados en el proceso leucémico. Si esto es así, entonces sería mejor no clasificar la leucemia eosinofílica como una entidad separada sino considerar todos como casos de leucemia mieloide, proporcionando una descripción del grado de participación de los elementos eosinofílicos.

2) La periarteritis nodosa no se acompaña ordinariamente de eosinofilia, pero en casos en que están presentes síntomas pulmonares se ha reportado eosinofilia hasta en un 30%. Por lo general, si hay una eosinofilia es leve y persistente, pero han sido descritas eosinofilias marcadas. Algunos de los casos reportados no han tenido las lesiones típicas de la íntima sino más bien una forma de engrosamiento con necrosis focal y formación de trombos. Estas pueden representar la contraparte vascular a la endocarditis parietalis fibroplástica con eosinofilia de Löffler (30). Es interesante notar que varios de los casos que no pudieron ser aceptados por Bentley *et al* como leucemia eosinofílica por la madurez de los eosinófilos, murieron de falla congestiva del corazón y en la autopsia había infiltración miocárdica y fibrosis con trombosis mural (31). En todas estas entidades existe un común denominador que sugiere la existencia de un antígeno transportado por la sangre que condiciona una alergia vascular (32). Han sido descritos equivalentes morfológicos (33) que dan soporte a considerar estas entidades como un grupo, hasta que las verdaderas etiologías sean elucidadas.

3) Los trastornos alérgicos como la rinitis alérgica, asma, edema angio-neurótico, urticaria y enfermedad del suero, manifiestan eosinofilia regularmente. Esto puede ser observado en forma marcada en los exudados celulares de las áreas involucradas, pero la eosinofilia sanguínea invariablemente es leve y la duración de la eosinofilia corresponde a la exposición al antígeno.

4) Los medicamentos pueden causar eosinofilia, especialmente cuando se dan parentéricamente y la lista de los reportados es casi interminable. Esto parece ser debido a una característica constitucional de ciertos individuos en los que el medicamento se puede combinar con y alterar la proteína huésped para formar un antígeno. Con inyecciones repetidas de medicamentos, es posible inducir una eosinofilia en no más de 20% de animales de laboratorio mientras que la misma técnica con varias sustancias reconocidas como eosinofilogénicas produce una eosinofilia en 100% de los animales. Hay una respuesta bastante constante de cada animal susceptible, en el sentido de que tiende a responder con eosinofilia aun con la administración de drogas distintas, pero el animal que no tiene esta susceptibilidad tiene una forma de comportamiento inversa (34). En los humanos la eosinofilia medicamentosa es por la general moderada, pero puede ser marcada y siempre es transitoria.

5) Las dermatosis, como el eczema, la dermatitis herpetiforme, el pénfigo, y la psoriasis pueden causar una eosinofilia cuya intensidad varía con la extensión de la piel involucrada. Cualquier lesión destructiva de una superficie epitelial, como la de ciertas pulmonías, la colitis ulcerosa, etc., también son capaces de condicionar eosinofilia, y se cree que el mecanismo es la alteración de proteínas del huésped en estas áreas.

6) La convalecencia de las enfermedades febriles provoca una leve eosinofilia debido a la cesación de la hiperfunción adrenal y la formación de complejos antígeno-anticuerpo. Si la enfermedad es un exantema, el efecto adicional de la destrucción de la piel puede condicionar una eosinofilia moderada pero transitoria.

7) Los tumores epiteliales (conducto gastrointestinal, pulmón, piel, *cérvix*, etc.) pueden causar una eosinofilia persistente y de leve a moderada intensidad. Neoplasmas con otros orígenes pero metastásicos a estos tejidos o a una superficie serosa a veces tienen el mismo efecto. Se asume que la causa es una proteína anormal producida por ciertos tumores, especialmente por los que tienen degeneración central.

8) La radioterapia en dosis repetidas puede causar una eosinofilia leve o moderada pero transitoria, aparentemente por medio de la alteración del tejido huésped.

9) La esplenectomía puede resultar en una leve pero persistente eosinofilia comenzando hasta un año después de la cirugía. La razón no es clara, pero posiblemente tiene que ver con la extirpación del órgano principal en la destrucción eosinofílica.

10) La enfermedad de Hodgkin está acompañada de eosinofilia en un 5-10% de los casos (hasta el 20% en algunas series). Es por lo general leve y persistente, pero puede ser marcada (35). Se encuentra más frecuentemente en Hodgkin abdominal donde ha sido demostrada la ulceración de placas de Peyer (7) y así posiblemente la eosinofilia puede ser debida a la eficiencia disminuida de las barreras epiteliales intestinales para la absorción selectiva de sustancias de la luz del intestino. La producción de proteína anormal es otra posible explicación.

11) El síndrome de Löffler ha soportado la prueba del tiempo como una entidad clínica aceptable, pero al usar el término uno debe tener cuidado de atender la definición original (36), y debe tener en mente que el hacer este diagnóstico no establece la etiología. Löffler en 1932 describió el síndrome con cuatro elementos que lo caracterizaban: 1) una sombra radiológica pulmonar de "variabler Struktur" y con naturaleza fugaz "Fluchtigkeit"; 2) una moderada eosinofilia (hasta el 22% con un G.B. normales; 3) "molestia insignificante de la condición general"; y 4) desaparición de todas las anomalías en el término de 15 días. Crofton (37), creó una clasificación de todas las enfermedades pulmonares acompañadas por eosinofilia que ha probado ser provechosa si un caso no cabe dentro de la definición de Löffler, aunque las categorías están agrupadas según la gravedad, la que no es necesariamente concordante con la etiología. Aproximadamente el 50% de los pacientes con el síndrome de Löffler tienen una historia de alergia personal o familiar. Actualmente se cree que el síndrome es producido por la migración pulmonar de parásitos intestinales (especialmente *Ascaris*) en individuos pre-sensibilizados o predispuestos a reacciones de sensibilidad (37).

12) La eosinofilia tropical (38) consiste también de cuatro elementos: 1) síntomas pulmonares predominantes (tos y disnea de forma asmática); 2) eosinofilia de más de 4000 por mm. cu.; 3) un examen de fijación de complemento con antígeno de filarias con un título de 1:10 o más; y 4) curar con diethylcarbamazina. Se cree que esta enfermedad es causada por una filaria zoonótica, la hembra de la cual reside en el corazón derecho o arteria pulmonar descargando microfilarias dentro de la red vascular pulmonar donde son apresadas y destruidas. Una condición relacionada, el síndrome de Meyers-Kouwenaar (39) está caracterizada por linfadenopatía y esplenomegalia sin síntomas pulmonares. Se cree que esto es debido también a una filaria zoonótica, la hembra de la cual reside en los vasos linfáticos periféricos descargando microfilarias que

son atrapadas en el sistema reticuloendotelial (40). En ambas enfermedades, si existe una capacidad de atrapar relativamente ineficaz (como en los niños), la microfilaria puede evadir destrucción en el pulmón y pasar al SRE o viceversa, y en estos casos las dos condiciones se hacen indistinguibles. En ambos, la eosinofilia es marcada y persistente.

13) La larva migrans cutánea o "creeping eruption" es causada por la larva de ciertos parásitos zoonóticos que penetran la piel de su huésped natural (*Ancylostoma braziliense*, *A. caninum*, *Uncinaria stenocephalus* y *Buonostomum phlebotomum*). La mayoría permanecen en la piel del ser humano, pero debido a que las larvas invasoras son pocas en número, la eosinofilia tiende a ser leve pero persistente. Se sabe también que la cercaria de aproximadamente 20 especies de esquistosomas penetran la piel humana y causan dermatitis y leve eosinofilia que dura no más de 10 días. La larva de varias especies de género *Diyoilaria* cuyo habitante normal está en el tejido subcutáneo de los animales, son capaces de sobrevivir en el huésped humano y algunas llegan a la madurez (41), provocando una eosinofilia leve pero persistente. Larvas de *Gnathostoma spinigerum* y especies relacionadas migran tanto en la piel como en las vísceras, y así pues la gnatostomiasis puede ser considerada ya sea como larva migrans cutáneas o larva migrans visceral, dependiendo en los síntomas predominantes. La existencia de una eosinofilia persistente y de moderada o marcada intensidad es la regla.

14) La larva migrans visceral es causada por la migración por el cuerpo humano de larvas de helmintos zoonóticos como la *Toxocara canis*, *T. cati*, *Capillaria hepática*, etc. Estos parásitos se adquieren por medio de la ingestión de tierra contaminada con huevos en el excremento de los animales y así la enfermedad es más frecuente en niños que tienen una propensión por la geofagia (42, 43). Como la mayoría de las larvas invaden la pared intestinal y migran por la circulación portal al hígado, este órgano es el que se afecta primordialmente en contraste con lo que ocurre en la eosinofilia tropical. Se cree ahora que la entidad "eosinofilia familiar" es en realidad larva migrans visceral con varios miembros de la familia infectados de la misma fuente. Los casos reportados por Zuelzer y Apt (44) como muchos otros con eosinofilia leve moderada o marcada pero persistente e inexplicable, son probablemente casos de larvas migrans viscerales. También deben ser incluidos en esta categoría las meningoencefalitis eosinofílicas de Tahiti (45) causadas por las larvas de *Angiostrongylus cantonensis* y esparganosis causada por las larvas de varias especies de taenia relacionadas al *Diphyllobothrium latum*.

15) Los parásitos para los cuales el humano es aceptado como huésped intermedio o definitivo, causan la mayoría de las eosinofilias que se encuentran clínicamente.

Los protozoos no causan eosinofilia generalmente. Este es un curioso e inexplicable fenómeno. Tal vez representa una adaptación evolutiva del protozoo para su supervivencia, debido a su pequeño tamaño, en que pueden neutralizar por sus secreciones u otro mecanismo la eosinofilia en su huésped.

En los metazoarios, el cestodeo maduro en el intestino no causa generalmente eosinofilia pero si hay un gran número adheridos a la mucosa como es posible en infecciones con *Hymenolepis nana*, puede haber una leve eosinofilia. Cuando el hombre es el huésped intermedio, como en echinococcosis y cisticercosis la migración oncosférica y la rotura del quiste con extravasación de sus contenidos pueden causar una eosinofilia moderada o marcada, pero transitoria.

Entre los tremátodos, aquellos que residen en el lumen intestinal (*Fasciolopsis buski*, *Heterophys heterophyes*, *Metagonimus yokogawai* y *Echinostoma ilocanum*) no causan por lo general eosinofilia; aquellos que habitan el tracto biliar (*Fasciola hepática*, *Clonorchis sinensis* y *Opisthorcus spp.*) por lo general causan una leve pero persistente eosinofilia, que puede ser moderada durante la migración y oviposición.

Aquellos que viven en las venas del intestino y de la vejiga (*Schistosomas*) causan una leve, persistente y moderada eosinofilia que puede ser marcada durante la migración metacercaria y en la oviposición. El *Paragonimus westermanni* que reside en los pulmones, causa una eosinofilia de leve a moderada, y persistente, (47), dependiendo del número de parásitos. En los nemátodos, aquellos que viven libres en el lumen intestinal (*Ascaris lumbricoides*) o superficialmente adheridos a la mucosa (*Enterobius vermicularis*, *Trichostrongylus orientalis*, *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*) por lo general causan poca o ninguna eosinofilia, pero la migración de las larvas por los pulmones condiciona una moderada a marcada eosinofilia transitoria. Invasores parciales de la mucosa intestinal (*Trichuris trichiura*) causan una leve y persistente eosinofilia. Aquellos que invaden y depositan larvas en la pared intestinal (*Strongyloides stercoralis*, *Trichinella spiralis*) causan de una moderada a marcada eosinofilia. Normalmente la eosinofilia es moderada y persistente en la estrongiloidiasis, pero la fase migratoria en los tejidos en triquinosis produce una marcada eosinofilia si el número de larvas es suficiente, que disminuye en el momento del enquistamiento muscular. Aquellos que viven en las cavidades peritoneales y pleurales y descargan microfilariae (*Acanthocheilonema perstans* y *Mansonella ozzardi*) causan una moderada y persistente eosinofilia. Aquellos que habitan los vasos linfáticos y producen microfilarias (*Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*) causan una eosinofilia similar. En todas las filariasis, la muerte del adulto o la destrucción de las microfilariae por medio del tratamiento con diethylcarbamazina causan un aumento transitorio en la eosinofilia. El *Dracunculus medinensis* está generalmente enfundado en una cápsula fibrosa y raramente causa eosinofilia. Los gusanos adultos de *Onchocerca volvulus* también tienden a mantenerse en onchocercomas fibrosos pero descargan microfilarias y así pueden causar una persistente eosinofilia de proporciones leves a moderadas. La *Loa loa* adulta emigra en el tejido subcutáneo y produce microfilarias —la eosinofilia resultante es generalmente de moderada a marcada, y persistente.

Entre los ectoparásitos artrópodos, sólo el *Sarcoptes scabiei* y la *Tunga penetrans* invaden la piel, y la eosinofilia es poco frecuente y leve. Miasis causada por las larvas de muchas moscas cyclorrhous raramente producen eosinofilia puesto que no migran mucho y tienden a enfundarse en cápsulas fibrosas.

#### Diagnóstico:

Es preciso todo un proceso de elaboración diagnóstica para establecer en forma adecuada el origen de la eosinofilia pues a pesar de la intensiva investigación corriente, hasta un 60% de los casos quedan sin diagnosticar y por lo tanto no reciben tratamiento específico (48). El primer paso es obtener por lo menos dos recuentos absolutos de eosinófilos para estar seguro de que una eosinofilia realmente existe, determinar su nivel con precisión, y establecer una base firme de donde se pueda proseguir el estudio del caso. Puesto que los eosinófilos tienden a adherirse al vidrio y congregarse al final del frotis, un reporte basado en el porcentaje encontrado está sujeto a errores de laboratorio por lo menos de un 20% (12). La evaluación debe proseguir de la siguiente manera:

1) Una historia completa, incluyendo diátesis alérgica, áreas geográficas donde se haya viajado durante el último año, contacto con animales y excremento, geofagia o pica, ingestión de carne o pescado poco cocidos, mariscos o plantas acuáticas sin cocer, contacto de la piel con la tierra o con agua de fuentes naturales, medicamentos ingeridos o inyectados durante el último mes, enfermedad febril reciente, radiación o esplenectomía. La revisión de sistemas debe tomar particular atención a la piel, tractos gastrointestinal y respiratorio.

2) El examen físico debe incluir un examen minucioso de la piel con raspaduras de ronchas u otras lesiones para observar la presencia de eosinófilos, palpación de ganglios de todas las áreas, palpación del abdomen para encontrar hepato o esplenomegalia, examen de las membranas mucosas nasales, (un frotis por eosinófilos debe ser tomado si los cornetes son anormales), examen cuidadoso del pecho y abdomen para evidenciar enfermedades respiratorias o gastrointestinales, incluyendo un examen del recto y una sigmoidoscopia; las mujeres deben hacerse un examen de la pelvis y un frotis por Papanicolau también.

3) Por lo menos tres muestras de heces deben ser examinadas por un técnico de laboratorio competente en busca de huevos y parásitos, y por lo menos una de ellas debe ser hecha con técnica de concentración. Debe considerarse una intubación duodenal con aspiración si se sospecha strongyloidiasis.

Todas las heces deben ser examinadas rutinariamente por sangre oculta y cristales Charcot-Leyden.

4) Deben hacerse periódicamente recuentos eosinófilos absolutos de sangre periférica y los frotis deben ser examinados buscando parásitos y eosinófilos inmaduros. Si se encuentran eosinófilos jóvenes, está indicada una aspiración de la médula.

5) Si hay presentes síntomas respiratorios, deben realizarse por lo menos 3 exámenes de esputo por células malignas, huevos, parásitos, eosinófilos y cristales Charcot-Leyden. Deben tenerse en cuenta otros procedimientos especializados como broncoscopia con aspiración y broncografía.

6) La radiografía del tórax, una serie gastrointestinal y enema opaco son de rutina en todos los casos.

7) Deben realizarse pruebas funcionales hepáticas.

8) Está indicada la biopsia de cualquier lesión sospechosa de la piel. Si no hay lesiones, debe hacerse una biopsia de cualquier área de la piel incluyendo tejido subcutáneo y músculo.

9) Deben realizarse una o más biopsias del hígado si hay hepatomegalia o alteración de las pruebas de la función hepática. Los especímenes son divididos en 3 porciones y examinados en preparaciones prensadas; preparaciones por digestión pepsínica, y en secciones en serie de tejido fijado.

10) Se requieren biopsias de ganglios anormales con las mismas técnicas del examen anterior.

11) Las pruebas de sensibilidad para parásitos de la piel son de valor sólo si son negativas, debido a la persistencia de positividad en las personas que han sido parasitadas, y a la frecuencia de reacciones cruzadas en esta clase

de pruebas. Han sido desarrollados métodos serológicos de valor en algunas enfermedades parasitarias y el suero puede ser enviado a centros e instituciones que hagan estos exámenes. En los años recientes se ha obtenido un aumento en la veracidad y especificidad por investigadores activos en este campo (49, 50).

12) Si la etiología de la eosinofilia permanece oscura después de los pasos enumerados anteriormente, es necesario una observación continua, combinada con pruebas terapéuticas, siendo estos los únicos recursos útiles que quedan.

*Quiero expresar mi profunda gratitud al  
Dr. Jorge Elizondo Cerdas, por su ayuda  
en la preparación de este manuscrito.*

## RESUMEN

El eosinófilo tiene su primordial función en el tejido. Casi todos los eosinófilos en el cuerpo están localizados allí y la vía sanguínea es usada únicamente para el transporte. Su papel parece ser el de protección al huésped contra compuestos proteínas-polisacáridos, pero los mecanismos exactos no son claros. Estos compuestos pueden ser de origen endógeno o exógeno. Las causas de eosinopenia y eosinofilia se discuten y se presenta un método de evaluación de casos con eosinofilia de etiología oscura.

## SUMMARY

The eosinophil has its primary function in the tissue. Nearly all of the eosinophils in the body are located there and the bloodstream is used only for transport. Its role appears to be protection of the host against foreign protein—polysaccharide compounds but the exact mechanisms are not clear. These compounds can be of endogenous or exogenous origin. The causes of eosinopenia and eosinophilia are discussed, and a method of evaluating cases with eosinophilia of obscure etiology is presented.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—ASCHKENASY, A.  
Que sait-on aujourd'hui de la structure et du rôle physiologique des éosinophiles?  
Sang 28:389-399, 1957.
- 2.—DIGGS, L. W., STURM, D. & BELL, A.  
The Morphology of Blood Cells. p. 6. North Chicago 1954 Abbott Laboratories.
- 3.—OSGOOD, E. E.  
Culture of human marrow. Length of life of the neutrophils, eosinophils and basophils of normal blood as determined by comparative cultures of blood and sternal marrow from healthy persons. J.A.M.A. 109:933-937, 1937.
- 4.—ARCHER, R. K.  
The Eosinophil Leucocytes. pp 5-35. Oxford 1963, Blackwell Scientific Publications.

- 5.—OSGOOD, E. E.  
Number and distribution of human hemic cells. *Blood* 9:1141-1154, 1954.
- 6.—VAUGHN, J.  
Function of the eosinophil leukocyte. *Blood* 8:1-14, 1953.
- 7.—BIGGART, J. H.  
Some observations on the eosinophile cell. *J. Path. Bact.* 35:799-816, 1932.
- 8.—ARCHER, R. K.  
*Ibid* p. 166.
- 9.—VERCAUTEREN, R.  
The properties of isolated granules from blood eosinophiles. *Enzymologia* 16:1-13, 1953.
- 10.—HARRIS, P. F., HAIGH, G. & WATSON, B.  
Microradiography of cells in smears of bone marrow and lymphoid tissue. *Acta Haemat.* 26:154-168, 1961.
- 11.—WELSH, R. A.  
The genesis of the Charcot-Leyden crystal in the eosinophilic leucocyte of man. *Amer. J. Path.* 35:1091-1103, 1959.
- 12.—VAUGHN, J.  
Experimental eosinophilia: local tissue reaction to *Ascaris* extracts. *J. Allergy* 32: 501-513, 1961.
- 13.—LITT, M.  
Studies in experimental eosinophilia. V. Eosinophils in Lymph nodes of guinea pigs following primary antigenic stimulation. *Am. J. Path.* 42:529-47, 1963.
- 14.—HUDSON, G.  
Changes in the marrow reserve of eosinophils following re-exposure to foreign protein. *Brit. J. Haemat.* 9:446-55, 1963.
- 15.—SPEIRS, R. S.  
Advances in the knowledge of the eosinophil in relation to antibody formation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 73:283-306, 1958.
- 16.—ASCHKENASY, A.  
Quelques données récents sur le rôle physiologique des éosinophiles. *Bull. Soc. Path. Exot.* 55:499-508, 1962.
- 17.—LITT, M.  
Studies in experimental eosinophilia III. The induction of peritoneal eosinophilia by the passive transfer of serum antibody. *J. Immunol.* 87:522-529, 1961.
- 18.—LITT, M.  
Studies in experimental eosinophilia VI. Uptake of immune complexes by eosinophils. *J. Cell. Biol.* 23:355-361, 1964.
- 19.—CHAPMAN, J. S.  
Eosinophil-stimulating properties of certain chemical substances. *Am. J. Clin. Path.* 40:357-362, 1963.
- 20.—COHEN, S. G. & SAPP, T. M.  
Experimental eosinophilia. IV. Eosinotactic influences of polysaccharides. *Exp. Molec. Path.* 2:74-82, 1963.
- 21.—ZALMAN, H. & VILLAVERDE, H.  
Studies on the eosinophilic response of parabiotic rats infected with *Trichinella spiralis*. *Exp. Parasit.* 15:14-31, 1964.

- 22.—**FERNEX, M.**  
Mastocytose et eosinophilie. Contribution à l'étude physiopathologique des hyperéosinophilies. *Bull. Soc. Path. Exot.* 55:508-529, 1962.
- 23.—**WELSH, R. A. & GREER, J. C.**  
Phagocytosis of mast cell granules by the eosinophilic leucocyte in the rat. *Amer. J. Path.* 35:103-111, 1959.
- 24.—**SAMTER, M.**  
Response of eosinophils in the guinea-pig to sensitization, anaphylaxis and various drugs. *Blood* 4:217-246, 1949.
- 25.—**DESCHIENS, R. & BENEX, J.**  
L'Eosinophilie sanguine physiologique et juxta-physiologique. *Bull. Soc. Path. Exot.* 55:529-545, 1962.
- 26.—**WINTROBE, M. M.**  
*Clinical Hematology.* pp. 240-243. Philadelphia, 1956, Lea & Febiger.
- 27.—**ESSELLIER, A. F.**  
Pathogénèse des hyperéosinophilies. *An. Soc. Belge Méd. Trop.* 4:355-364, 1963.
- 28.—**BENTLEY, H. P. JR., REARDON, A. E., KNOEDLER, J. P. & KRIVIT, W.**  
Eosinophilic leukemia. *Amer. J. Med.* 30:310-322, 1961.
- 29.—**BOUSSER, J.**  
Eosinophilie et leucémie. *Sang.* 28:553-580, 1957.
- 30.—**WIENER, M. J., & KNIGHTS, E. M.**  
Löfflers' endocarditis parietalis fibroplastica with eosinophilia. *Am. Heart J.* 53:157-161, 1957.
- 31.—**ENGFELDT, B. & ZETTERSTROM, R.**  
Disseminated eosinophilic "collagen disease". *Acta Med. Scandinav.* 153:337-353, 1956.
- 32.—**HARKAVY, J.**  
Vascular allergy. *J. Allergy* 14:507-523, 1943.
- 33.—**BERGSTRAND, H.**  
Morphologic equivalents in polyarthritis rheumatica, periarteritis nodosa, transient eosinophilic infiltration of the lung and other allergic syndromes. *J. Path. & Bact.* 58:399-407, 1946.
- 34.—**DESCHIENS, R.**  
Etude comparée des hyperéosinophilies parasitaires et non parasitaires. *Bull. Soc. Path. Exot.* 55:596-62, 1962.
- 35.—**MAJOR, R. H. & LEGER, L. H.**  
Marked eosinophilia in Hodgkins disease. *J.A.M.A.* 112:2601-2602, 1939.
- 36.—**LOFFLER, W.** Zur Differential-diagnose der Lungeninfiltrationen. II. Über Flüchtige Succedan-Infiltrate (Mit Eosinophilie). *Beitr. z. Klin. Tuberk.* 19:368-382, 1932.
- 37.—**CROFTON, J. W., LIVINGSTONE, J. D., OSWALD, N. C., & ROBERTS, A. T: M.**  
Pulmonary eosinophilia. *Thorax* 7:1-35, 1952.
- 38.—**DONOHUGH, D. L.**  
Tropical eosinophilia: an etiologic inquiry. *N. Eng. J. Med.* 269:1357-1364, 1963.
- 39.—**MEYERS, F. M. & KOUWENAAR, W.**  
Over Hypereosinophilie en over een merkwaardigen vorm van filariases. *Geneesk. Tijdsch. Ned. Indie.* 79:853-873, 1939.

- 40.—BUCKLEY, J. J. C.  
Occult filarial infections of animal origin as cause of tropical pulmonary eosinophilia. *East African Med. J.* 35:492-500, 1958.
- 41.—FAUST, E. C.  
Human infection with species of *Dirofilaria*. *Ztschr. Tropenmed. U. Parasitol.* 8:59-68, 1957.
- 42.—BEAVER, P. C., SNYDER, C. H., CARRERA, G. M., DENT, J. H. & LAFFERTY, J. W.  
Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans. *Pediatrics* 9:7-19, 1952.
- 43.—ROMERO, F., MENDIOLA, J. & BIAGI, F.  
Eosinofilia elevada con manifestaciones viscerales. IV. Primer caso de infección por *Capillaria Hepática* en México. *Bol. Med. Hosp. Inf. México* 19:473-479, 1962.
- 44.—ZUELZER, W. & APT, L.  
Disseminated visceral lesions associated with extreme eosinophilia. *Am. J. Dis. Child.* 78:153-181, 1949.
- 45.—ROSEN, L., CHAPPELL, R., LAQUER, G. L., WALLACE, G. D. & WEINSTEIN, P. P.  
Eosinophilic meningoencephalitis caused by a metastrongyloid lung-worm of rats. *J. Am. Med. Assoc.* 179:620-624, 1962.
- 46.—HUNTER, G. W., FRYE, W. W., & SWARTZWELDER, J. C.  
*A Manual of Tropical Medicine.* pp. 393-569. Philadelphia 1960. W. B. Saunders.
- 47.—DONOHUGH, D. L.  
Paragonimiasis in the Samoan Islands. *T.R.S.T.M. & H.* 58:94-95, 1964.
- 48.—JANSSENS, P. G.  
Données étiologiques cliniques et statistiques sur les éosinophilies acquises en milieu tropical. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 4:367-402, 1963.
- 49.—PIÑA, A., LÓPEZ, R., & BIAGI, F. F.  
Eosinofilia elevada con manifestaciones viscerales. V. Nuevas observaciones serológicas. *Bol. Med. Hosp. Inf. Mex.* 19(4):481-482, 1962.
- 50.—KAGAN, I. G., & NORMAN, L.  
Analysis of helminth antigens by agar gel methods. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 113:130-154, 1963.