

La curiosa historia del eosinófilo desde la perspectiva de la alergia

Emilio García-Procel*

Recepción versión modificada 26/11/97; aceptación 21/10/98

Hacia fines del siglo pasado se encontró una relación directa entre la sintomatología alérgica y el incremento en el número de eosinófilos circulantes. A partir de ese momento se consideró que esta célula intervenía de alguna manera en el proceso inflamatorio alérgico. Sin embargo, sus posibles funciones se han ido supeditando a las hipótesis y a los modelos propuestos en distintos momentos.

La historia de la alergia recoge varias interpretaciones para explicar sus singulares signos clínicos. La primera, y más dilatada en el tiempo, fue el concepto de idiosincrasia. Esta idea deriva de la filosofía griega en donde eucrasia es garante de salud, discrasia la productora de enfermedad y por tanto idiosincrasia describe un grado intermedio; indica predisposición reactiva, particular e individualizada. Sus mejores ejemplos fueron alimentarios y están relatados en múltiples documentos del pasado. Lucrecio lo expresa brevemente en *De rerum Natura*: lo que es alimento para unos puede ser veneno violento para otros. Bajo esta óptica se agruparon y estudiaron las diferentes entidades clínicas conocidas de la alergia hasta fines del siglo pasado. De allí surgieron las valiosas aportaciones de Blackley, Dunbar y Wolff-Eisner sobre los elementos sensibilizantes de la alergia respiratoria.

Entre 1840 y 1841, Guillermo Addison notificó la presencia de unos corpúsculos incoloros en la capa superior de las angresedimentadas y en reporte posterior, su coexistencia con glóbulos rojos en el interior de los capilares. (No confundir con Tomás Addison, el famoso clínico del Hospital Guy de Londres.) Poco tiempo después se describieron

algunas diferencias morfológicas entre ellos. Warton Jones en 1846, distinguió cuatro tipos de células: unas pequeñas, similares a los glóbulos rojos con poco protoplasma y sin granulaciones; otras mayores cuyo protoplasma exhibía algunos gránulos; las terceras contenían dos o tres núcleos con granulación fina y un cuarto grupo, motivo de nuestro interés, de toscos corpúsculos granulares, fáciles de identificar. Los dos primeros tipos lanzaban y contraían extensiones protoplásmicas. Max Schultze estudió las células granuladas en base a su actividad de ingestión y encontró que las pertenecientes a los dos últimos grupos se desplazaban rápido y con libertad. Habitualmente trabajaban con sangre de animales; sin embargo, se reportó el caso de un paciente cuya sangre contenía gran número de glóbulos incoloros con granulaciones finas y en menor proporción de tosca granulación. Friedrich von Recklinghausen en 1863 analizó las características del vagabundismo y la movilidad protoplásmica, y dos años después, Max Schultze estudió los cambios morfológicos y algunas características de la granulación.²

Poco o nada se agregó en la década del 1970 hasta la publicación de Contribuciones al conocimiento de los colorantes de anilina y sus aplicaciones a la técnica microscópica, de Paul Ehrlich, entonces un estudiante de 27 años de edad. Este notable investigador que proporcionó fructíferas ideas, conceptos y experimentos en el terreno de la hematología, la inmunología y la farmacología, lejano se encontraba aún del Premio Nobel otorgado en el año de 1908 por la comunidad científica y

* Académico numerario.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Academia Nacional de Medicina. Bloque B de la Unidad de Congresos del CMN Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, Cd. Doctores Tel. 578-20-44 Fax: 578-42-71.

compartido con Elías Metchnikoff por la trascendencia de sus aportaciones inmunológicas. En ese escrito juvenil se brindan de manera precisa las bases y los principios de los procedimientos tintoriales. En 1878 reportó las ventajas de la decoloración máxima y propuso, poco después, la nomenclatura que parte de la captura de los colorantes en basófilos, neutrófilos y acidófilos. Las granulaciones de éstos últimos se combinaban avidamente con colorantes ácidos como la eosina, bengalina y nigrosina. La eosina, derivado de la fluoresceína, logró aceptación inmediata. En 1879 Ehrlich les nombró leucocitos eosinófilos registrando años después su incremento sanguíneo en las parasitosis. La democratización de su técnica y nomenclatura permitieron una identificación confiable y precisa. A partir de ese momento los estudios se multiplicaron en los laboratorios. Así, en 1888 Heidenhain refirió cifras menores de eosinófilos en los animales muertos por inanición. Para 1891, Müllery Rieder observaron eosinofilia en dos casos de necatoriasis. En 1895 Mesnil describe la capacidad fagocitaria y el quimiotaxis natural. Opie, nueve años después, encontró que los eosinófilos rodean los ganglios linfáticos de los animales infestados con parásitos y dedujo que la eosinofilia por triquinosis podía alcanzar valores de 30 a 60%.³

Conviene, llegado este momento, hacer converger importantes hallazgos de la alergia. Desde 1853 Charcot y Robin observaron pequeños cristales espiculados en la sangre de una paciente leucémica. Casi 20 años después Leyden describió estructuras similares en el esputo de pacientes asmáticos y el mismo año en que Ehrlich bautizó a los eosinófilos, Hayem y Pouchet en Francia los reportaron como "leucocitos de grandes granulaciones hemoglobínicas". De este concepto parcialmente erróneo nace la hipótesis de la inflamación eosinofílica descrita por Schwarz a principios de siglo, en la cual el eosinófilo ingería glóbulos rojos que transformaba en las clásicas espículas hexagonales, birrefringentes, de color verde pálido, conocidos, para entonces, como cristales de Charcot-Leyden.⁴

En 1902 Portier y Richet, describieron la anafilaxia. Es este un bello ejemplo de avance científico cuando un hecho curioso se interpreta por un investigador sobresaliente. La historia principió en una travesía mediterránea y terminó con la aplicación de un extracto de anémona que sensibilizaba

a los animales experimentales; semanas después, al reinyectarles, se producía el choque mortal. El reporte, de dos páginas y media, es un documento clásico en la historia médica. Richet recibió el premio Nobel en 1913. En un principio la anafilaxia se indujo con toxinas luego abarcó proteínas extrañas no tóxicas, apreciable en la terapia sérica u hormonal, y finalmente incluyó haptenos como la penicilina. A partir de ese momento se propuso que los eosinófilos podían ser los causantes del impresionante daño producido durante el choque anafiláctico. Estos experimentos apoyaron la idea del origen hemoglobínico de sus granulaciones.

De las posibles funciones referidas por aquellos años sobresalen sus actividades en la nutrición, la neutralización de sustancias de origen parasitario, la liberación de los fermentos específicos para las proteínas heterólogas y la acción directa sobre las toxinas.

Las siguientes décadas nos reservaron la máxima confusión eosinofílica. Ni siquiera se podía asegurar su origen: unos lo ubicaron en la médula ósea; otros, descendientes de los neutrófilos e incluso se mencionó cierta derivación heteroplástica de los tejidos.

Varios investigadores trataron de explicar los efectos y daños inferidos por la introducción de toxinas al través de alguna forma de anafilaxia local. La transferencia de la alergia humana a los animales de experimentación resultó en resultados anecdóticos y no reproducibles hasta la década de los años 20's. Los trabajos de Prausnitz y Kústner marcaron una nueva época. Se basaron en el razonamiento de von Pirquet, fundador moderno de la Alergia, que había sugerido la existencia de sustancias específicas presentes en el suero de los pacientes. La transferencia de la reactividad alérgica mostró la potencialidad de las reagentas y reforzaron el interés por la investigación de los anticuerpos. Permitted además, acuñar el término "diátesis eosinofílica". La eosinofilia hizo sospechar una base alérgica de los procesos. Klinkert llegó al extremo de considerar a la hipereosinofilia constitucional como el sustrato de diátesis alérgica familiar, concepto que andando el tiempo heredaría el término *atopia*, originalmente propuesto por Coca para describir enfermedades extrañas o singulares, hacia su actual connotación que enfatiza el carácter hereditario y por ende, familiar de estos padecimientos. La tesis receptoral

Los eosinófilos y un medio diagnóstico del maestro Ignacio González Guzmán recolectó información valiosa y muestra fino juicio de interpretación inmunológica. Años después el maestro propuso la existencia de la relación directa entre la formación de granulaciones y la captura de complejos antígeno-anticuerpo.⁵

En 1952, se divulgaron los estudios de Crofton sobre la distribución pulmonar de los eosinófilos y casi simultáneamente, Zeek describió la eosinofilia asociada a **angéfitis** experimental que introdujo la posible relación adrenocortical. Una serie de estudios abordaron las fluctuaciones de sus parámetros y de entre ellos identificó: las oscilaciones diurnas, las genéticas, el estrés y los corticosteroides. La aplicación de cortisona estimuló la investigación clínica e interpretó su efecto "lítico", debido al incremento de la fragilidad eosinofílica.⁸

Sin embargo, el reporte de Cohen y Utt en 1961 sembró mayor confusión al no encontrar eosinófilos en los sitios esperados de daño experimental sino en las inmediaciones de los ganglios linfáticos. En ese año Speirs propuso, mediante estudios con cámara lenta, la ingestión de antígenos acarreados por eosinófilos hacia las células del sistema retículoendotelial como paso previo a la síntesis de anticuerpos. Dos años después Sabens reportó la función fagocítica de complejos inmunes.⁷

En esos años surgió el concepto de los mediadores químicos y las aportaciones se sucedieron en tropel. En 1964 Orange describió la presencia de arilsulfatasa que inactiva a la sustancia motora de acción lenta de la anafilaxia y años después, la neutralización de la histamina. Esta postura ubicaba de nuevo a los eosinófilos en la interpretación original de Ehrlich: una célula que indica la presencia de algunos parásitos y en capacidad de anticipar desastres orgánicos por la neutralización de mediadores químicos involucrados en la anafilaxia. El síndrome de Loeffler, las filiarisis y la fibroelastosis endomiocárdica apoyaban esa suposición. Los estudios con marcadores radioactivos permitieron conocer la cinética de sus movimientos ante distintos estímulos: presencia de histamina, de complejos antígeno-anticuerpo o la acumulación de inmunoglobulinas. Kay, en 1971, aisló el factor quimiotáctico eosinofílico de la anafilaxia en los pulmones humanos sensibilizados y poco más

tarde identificó su origen a partir de las células cebadas degranuladas.

Cada vez resultó más claro que los parásitos y las reacciones alérgicas no son el objetivo primordial de los eosinófilos sino que desempeñan la actividad más amplia en la respuesta inmune. Gupta encontró receptores de superficie para fracciones del complemento y del fragmento Fc de agregados de IgG.⁸

Nuestra percepción de los eosinófilos recoge una larga tradición de ideas. Lejos de poder de limitar con claridad los mecanismos de protección y daño, se puede afirmar que participan en una amplia gama de situaciones fisiopatológicas. El eosinófilo es esencialmente una célula inflamatoria tisular que madura en la médula ósea y es transportado por la sangre a los tejidos de depósito. Destruyen varios tipos de helmintos y juegan un papel en la defensa frente a las infecciones y en las respuestas inflamatorias de los pulmones, la piel y el corazón al traves de los mediadores de la inflamación. Su migración y depósito en los tejidos se ven influidos por las citocinas, sobre todo la IL-5. Una vez activados liberan sus propios mediadores: la proteína básica mayor, la proteína catiónica eosinofílica, la neurotoxina derivada de los eosinófilos y la peroxidasa eosinofílica; todos ellos preelaborados en los cuatro tipos de granulaciones reconocidas a la fecha. Allí también, se generan leucotrienos, los factores activadores de plaquetas y los aniones superóxidos.

Ehrlich se basó en su afinidad hacia la eosina para bautizarlos y esto acarrió una particularidad que difícilmente pudo prever. Al finalizar la noche Eos, hija de los titanes Hiperión y Teia, hermana del Sol y la Luna, aparece en el horizonte oriental en su viaje hacia el Olimpo. Según Homero, Eos "la de los dedos de rosa", simboliza el espectro de ráfagas luminicas en su paso interdigitable mano extendida. Anuncia así, la aparición de su hermano Helios en el firmamento y le inicia en su recorrido. Este, es acompañado luego por Hemera y hacia la tarde por Hespera. Algunas leyendas refieren que Eos se transforma en los otros dos personajes, otras sostienen que son sus hermanas e incluso, sus hijas. Los helenistas no han logrado ponerse en acuerdo. De manera similar, los caledioscópicos eosinófilos, herederos nominales de la diosa, han logrado estimular la imaginación de los científicos en más de 100 años de observación.

Referencias

1. Rather, **U.** Addison and the White corpuscles. An aspect of nineteenth century biology. Univ. California Press. Berkeley, 1972.
2. Cortés, **JL.** Alergia Clínica. Principales características en México. Tomo 1, impresiones Modernas, SA. México, 1958.
3. Clark **WR.** The experimental Foundations of modern Immunology. John Wiley & Sons, 3th Ed. New York, 1986.
4. **Salazar Mallén, M.** La Alergia en la Teoría y en la Práctica. Ediciones Méndez Oteo, México, 1958.
5. Bierman **CW**, Pearíman **DS**, Shapiro **GG**, Busse **WU.** Allergy, Asthma and immunology from Infancy to Adulthood. WB Saunders Co. 3th Ed. Philadelphia, 1988.
6. **Kay AB.** Eosinophils, Allergy and Asthma. Blackwell Scientific Pub. Oxford, 1990.
7. Beeson and **Bass.** The Eosinophil. Major problems in Internal Medicine. WB Saunders Co. Philadelphia, 1977.
8. **Busse WW**, Holgate. Asthma and Rhinitis. Blackwell Scientific Pub. Oxford, 1995.