

Doenças alérgicas e eosinófilos

Rev Port Imunoalergologia 2015; 23 (1): 7-9

Antero G Palma-Carlos

Professor Catedrático Jubilado de Medicina Interna, Imunologia e Imunoalergologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa;
 Emeritus Fellow American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, Honorary Distinguished Fellow American College of Allergy, Asthma & Immunology;
 Presidente Honorário da Seção/Board de Alergologia da UEMS (Union Européenne des Médecins Spécialistes);
 Membro, Emérito da Academia Portuguesa de Medicina, Membro Honorário da SPAIC, SPAP,
 Suiss, Romanian, German, Check Allergology Societies, Secretário-geral do GAILL (Groupement des Allergologistes et Immunologistes de Langues Latines).

Os eosinófilos foram classicamente considerados, pelo seu aumento no sangue e secreções como marcadores de alergia ou de parasitoses. No entanto o seu papel patogénico nas doenças alérgicas só nos últimos anos tem sido clarificado. Os eosinófilos foram assim denominados por **Paul Ehrlich** quando verificou que coravam especificamente pela eosina. Verificou-se que os cristais de **Charcot-Leiden** patognomónicos da expectoração das asma alérgicas provinham dos eosinófilos derivados das células progenitoras da medula óssea, pela acção de IL-3, IL-5, GM-CSF e migrando do sangue para os tecidos pela acção de seletinas na rolagem, integrinas e quimiocinas na adesão e migração, acumulando-se, sobrevivendo e ativando pelo efeito de IL-3, IL-5 e GM-CSF. Os eosinófilos maduros tem um núcleo bilobado e grânulos contendo proteínas básicas, ECP (*eosinophil cationic protein*), MBP (*major basic protein*), EDN (*eosinophil-derived neurotoxin*), EPO (*eosinophil peroxidase*), citocinas e quimiocinas podendo formar leucotrienos e prostaglandinas. Para a sua estimulação tem numerosos receptores de superfície, como Igs (IgA, IgG, IgE – FcεRI, FcεRII), complemento,

citocinas, quimiocinas, PAF (*platelet-activating factor*) e histamina e podem também produzir interleucinas e quimiocinas leucotrienos e PAF. Estes produtos são tóxicos para os epitélios, desgranulam os mastócitos, activam neutrófilos, induzem broncoespasmo e lesam tecidos. Assim, os eosinófilos estão implicados nas rinosinusites, conjuntivites, asma, urticária, eczemas, doença eosinofílica do tubo digestivo e reações adversas a medicamentos.

Na **rinite alérgica**, os eosinófilos aumentam localmente e no sangue periférico e o ECP basal está aumentado e acentua-se após provocação específica. Na rinite **não alérgica com eosinofilia** (NARES – *non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome*) a eosinofilia local e periférica é o único marcador, presente também na eosinofilia com polipose e sensibilidade à aspirina. A eosinofilia está presente na **rinosinusite crónica** (não na Ásia) podendo haver infeção fúngica associada. Na **asma**, a eosinofilia periférica é frequente com uma correlação negativa com VEMS (volume expiratório máximo no primeiro segundo) (VEMS/eosinofilia-negativa) e positiva entre FeNO (*fractional exhaled nitric*

oxide) e ECP. O ECP aumenta após provocação nasal. A inflamação é mantida a nível da árvore brônquica pelo GM-CSF dos tecidos sendo a **mepolizumab**, anticorpo monoclonal anti-IL-5, clinicamente ineficaz, não diminuindo a eosinofilia local. Na patogenia da asma estão implicadas as proteínas básicas – MBP, ECP, EDN, EPO, o “burst” respiratório na destruição de tecidos, o FGF-2 (*fibroblast growth factor*), NGF (*nerve growth factor*), TGF- β 1 (*transforming growth factor- β 1*), IL-4, IL-11, IL-17 na remodelação e citocinas TH2, TNF- α , LTC-4, LTD-4 e LTE-4 na imunoregulação.

Na urticária aumenta o número de eosinófilos nos tecidos e também o ECP no sangue que é correlacionado com a clínica. A **síndrome de Gleich** consiste em angioedema episódico, eosinofilia e hiper IgM com uma variante não episódica.

No grupo das doenças eosinofílicas do tubo digestivo, **esofagite, gastroenterite, proctite** o nível sanguíneo basal de eosinófilos é baixo, sugerindo cooperação local com células T, possível acção antivírica, micro armadilhas para bactérias, alergia alimentar ou respiratória. Para o diagnóstico da esofagite eosinofílica há critérios diagnósticos como, disfunção esofágica, eosinofilia limitada ao esófago com 15 ou mais eosinófilos por campo em grande ampliação, remissão com dieta ou corticosteroides deglutidos e não resposta aos inibidores da bomba de protões. A incidência da doença tem aumentado sugerindo hipótese higienista de alteração da barreira epidérmica, diminuição de infecção por *Helicobacter pylori*, aumento de gorduras na dieta, diminuição da vitamina D, exposição cutânea aos alimentos ou alteração da sua composição. Na clínica manifesta-se por dispepsia, dor torácica, impacto alimentar, devendo-se excluir o refluxo gastro-esofágico. Os aspectos endoscópicos são vários mas alguns comuns ao refluxo. O estudo alergológico deve incluir alimentos e inalantes por testes em picada e de contato sendo a pesquisa de IgE específica menos eficiente. As dietas, elementar, de exclusão, são passos terapêuticos a que se devem adicionar corticoides deglutidos em pMDI e

tentar cromoglicato, montelucaste e eventualmente anti IL-5 ou anti-IgE.

Nas reações a medicamentos os eosinófilos intervêm nas urticárias, angioedema, nefrite intersticial, infiltrações pulmonares, asma, polipose nasal, síndrome de eosinofilia mialgia induzida pelo triptofano (suplemento alimentar) e na síndrome de DRESS (*Drug Reaction (or Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), caracterizada por reação sistémica medicamentosa que pode ser muito grave.

A imunomodulação das reações alérgicas com eosinofilia faz-se com corticosteroides que aumentam a apoptose dos eosinófilos, antagonistas dos leucotrienos, anticorpos monoclonais anti-IL-5 com resultados divergentes ou antagonistas do *CCR-3 receptor* para a eotaxina e inibidor das integrinas, que bloqueiam a migração, ou anti-histamínicos e anti PAF. Antagonistas do PARP-1 (poly (ADP-ribose) polymerase-1), fator intracelular envolvido na ativação pró-inflamatória após exposição alérgica, estão em estudo. **A imunoterapia alérgica** está bem estabelecida para a alergia respiratória, baixando o nível de ECP nasal de base e após provocação específica. O padrão de ECP nasal antes e depois de provocação pode sugerir o resultado eficaz das vacinas. Na alergia alimentar tem sido utilizada inclusive para aeroalérgicos no sentido de diminuir a inflamação geral ou as sensibilidades cruzadas, todavia com alguns casos de indução de esofagite eosinofílica após dessensibilização alimentar por via oral ou parentérica para inalantes. A imunologia molecular levará com certeza a melhor compreensão da patologia a eosinófilos, sua terapêutica e mais precisa aplicação da imunoterapia e imunomoduladores.

REFERÊNCIAS

1. Bellanti J. Immunology IV- Clinical Applications in Health and Disease. I care Press. Bethesda; 2012.
2. Branco-Ferreira M, Palma-Carlos ML, Santos MC, Lopes AP, Palma-Carlos AG. Kinetics of eosinophil cationic protein release in mite-

- allergic rhinitis after specific nasal provocation. *Allerg Immunol (Paris)* 1998;30:104-11.
3. Branco Ferreira M, Silva S, Pereira Santos MC, Palma Carlos ML, Palma Carlos AG. Effect of specific immunotherapy in eosinophil cationic protein release after specific nasal provocation. *Clin Applied Immunol Rev* 2001;1: 243-8.
 4. Branco-Ferreira, M – Spinola-Santos, A, Pereira Santos MC, Palma Carlos ML, Palma Carlos AG. Can nasal ECP help to predict clinical outcome of specific immunotherapy in mite allergic-rhinitis patients. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 2005; 11: 10-18.
 5. Schroeder S, Atkins D, Furuta GT. Recent advances in the treatment of eosinophilic esophagitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6: 10.1586.
 6. Gleich GJ, Klion, AD, Lee JJ, Weller PF. The consequences of not having eosinophils. *Allergy* 2013; 68: 829-35.
 7. Juno, YG, Kim KH, Kim, HY, Dhong HJ, Chung SK. Predictive capabilities of serum eosinophil cationic protein percentage of eosinophils and total immunoglobulin E in allergic rhinitis without bronchial asthma. *J Int Med Res* 2011; 39: 2209-16.
 8. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic Esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3-20.
 9. Lucendo AJ, Lucendo B. An update on the immunopathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:141-8.
 10. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, Lima R, Tavares M, Lopes J et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1471-4.
 11. Simon D, Straumann A, Dahinden C, Simon HU. Frequent sensitization to *Candida albicans* and profilins in adult eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2013; 68: 945-8.
 12. Simon, HU. Allergic inflammation: Focus on eosinophils. *Allergy* 2013; 68: 823-4.
 13. Sousa F, Costa AC, Barbosa MA. Esofagite Eosinofílica e Alergia. *J Port Gastroenterol* 2013; 20: 10-15.
 14. von Gunten S, Cortinas-Elizondo F, Kollarik M, Beisswenger C, Lepper PM. Mechanisms and potential therapeutic targets in allergic inflammation: recent insights *Allergy* 2013;68:1487-98.
 15. Weller PF. Eosinophilia and eosinophil related disorders in: Middleton's *Allergy: Principles & Practice*. Philadelphia: Mosby; 2003: 1105-26