

Los granulocitos eosinófilos: de residentes habituales de la mucosa gastrointestinal normal a protagonistas agresivos de la gastroenteritis eosinofílica

Paloma Sánchez-Fayos Calabuig, María Jesús Martín Relloso, Agustina González Guirado y Juan Carlos Porres Cubero

Servicio de Aparato Digestivo. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid. España.

RESUMEN

La afinidad biológica que muestran los granulocitos eosinófilos por la mucosa gastrointestinal (GI) normal los convierte en «residentes habituales». Esta eosinofilia GI fisiológica indica el estado de «inflamación normal permanente» que somete a esta mucosa a la confrontación continua del sistema inmunitario local con las proteínas alimentarias y los microorganismos autóctonos.

Esta infiltración de eosinófilos de la mucosa GI se incrementa, con carácter reactivo, en el curso de procesos inflamatorios locales, collagenosis, infecciones (sobre todo helmínticas), vasculitis, neoplasias y reacciones alérgicas alimentarias «IgE-dependientes».

Por último, una eosinofilia GI claramente agresiva, tanto por su intensidad como por su persistencia, es la que define a la entidad anatomoclínica conocida como gastroenteritis eosinofílica. Los autores resumen los aspectos etiopatogénicos y clínico-epidemiológicos de este proceso, así como su posición patogénica dentro del campo oscuro de las intolerancias alimentarias inmunopáticas.

This eosinophilic infiltration of the GI mucosa is increased, reactively, in the course of local inflammatory processes, collagenosis, infections (especially helminthic infections), vasculitis, neoplasms and IgE-dependent allergic reactions to food. Lastly, GI eosinophilia that is clearly aggressive, both because of its intensity and its persistence, is what characterizes eosinophilic gastroenteritis. In the present article, we summarize the etiopathogenic and clinico-epidemiological features of this process, as well as its position within the field of immunopathologic food intolerance.

INTRODUCCIÓN

Los granulocitos eosinófilos maduros, tras originarse en la médula ósea y circular brevemente por la sangre, muestran una clara apetencia biológica por el tracto gastrointestinal (GI), donde se convierten, en condiciones fisiológicas, en «residentes habituales» de la lámina propia de su mucosa¹.

Aquella afinidad de esta subvariedad leucocitaria por la mucosa digestiva se incrementa en algunos procesos inflamatorios, infecciosos, neoplásicos o inmunoalérgicos locales, a través de diversos mecanismos de atracción celular, llegando quizá a su máximo protagonismo en el curso de la entidad anatomoclínica conocida como gastroenteritis eosinofílicas²⁻⁶.

En los apartados siguientes de este trabajo intentaremos resumir la realidad clínico-biológica de estas eventualidades de convivencia pacífica, reactiva o agresiva entre los granulocitos eosinófilos y el tubo digestivo.

EOSINOPHILIC GRANULOCYTES: FROM COMMON RESIDENTS IN NORMAL GASTROINTESTINAL MUCOSA TO AGGRESSIVE AGENTS OF EOSINOPHILIC GASTROENTERITIS

Because of their biological affinity for normal gastrointestinal (GI) mucosa, eosinophilic granulocytes are «normal residents» in the mucosa. This physiological GI eosinophilia translates into a state of «permanent normal inflammation», which means that the mucosa's local immune system is constantly confronted by dietary proteins and indigenous microorganisms.

LOS EOSINÓFILOS, RESIDENTES HABITUALES DE LA MUCOSA GASTROINTESTINAL NORMAL

Como el resto de los granulocitos, los eosinófilos proceden de un progenitor hemopoyético indiferenciado (célula CD34⁺), bajo el efecto permisivo de algunos factores de crecimiento, como la interleucina (IL) 3 y el factor esti-

Correspondencia: Dra. P. Sánchez-Fayos.
Servicio de Aparato Digestivo. Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: Palomasanchezfayos@wanadoo.es

Recibido el 6-10-2005; aceptado para su publicación el 13-11-2005.

mulador de colonias granulomonocíticas (CSF-GM) y, sobre todo, bajo la acción específica de la IL-5, que se comporta como una auténtica «hematopoyetina eosinofílica». Esta última es responsable de la diferenciación de aquel progenitor en precursores eosinofílicos divisibles, hasta alcanzar su maduración intramedular completa, hecho que se logra en una semana. Estos tres factores son codificados por genes vecinos situados en el cromosoma 5q^{3,7,8}.

Los granulocitos eosinófilos maduros son auténticos almacenes unicelulares de moléculas bioactivas, entre las que destacan las llamadas proteínas catiónicas contenidas en los gránulos específicos (proteína básica mayor, peroxidasa eosinofílica, etc.). Por otra parte, el citoplasma de estos leucocitos acumula diversos mediadores lipídicos, como el factor agregante de plaquetas (PAF) y varios leucotrienos (LT-B₄, LT-C₄, LT-C₅, etc.). También se almacenan en dicho citoplasma numerosas citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y varias interleucinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, etc.), así como ciertas quimiocinas (eotaxinas, proteína inflamatoria macrofágica [MIP], etc.)^{3,5,9,10}.

Al final de su despliegue intramedular, los eosinófilos maduros se «vacían» en los sinusoides medulares, iniciando así su corto recorrido sanguíneo, que apenas dura 8-12 h, antes de alcanzar algunos espacios tisulares concretos. Entre éstos se encuentran, en condiciones normales, el timo, los ganglios linfáticos, la glándula mamaria y, muy fundamentalmente, la lámina propia de las mucosas del estómago e intestino delgado^{1,8}.

Esta población leucocitaria llega a la mucosa GI normal dirigida por la atracción que sobre ella ejercen diversas moléculas bioactivas, como ciertos leucotrienos (LT-B₄, etc.), el PAF, algunas interleucinas (IL-4, IL-5, IL-13, etc.) y, sobre todo, bajo la acción de una quimiocina concreta, como la eotaxina, que parece desempeñar un papel clave en la modulación de la llegada de eosinófilos al tracto GI (*homíng*)^{1,3,7,11}.

Esta acción quimioatrayente es facilitada por numerosas moléculas de adhesión que inducen la marginación de los eosinófilos circulantes y su unión al endotelio capilar, previa a su emigración transendotelial. Estas moléculas pertenecen, principalmente, a las familias de las selectinas e integrinas, acopladas a sus ligados correspondientes (antígeno Lewis, molécula de adhesión de células vasculares [VCAM] 1, molécula de adhesión intercelular [ICAM] 1, etc.)^{3,8,12,13}.

Aunque los granulocitos eosinófilos que aparcen temporalmente en la mucosa GI pueden actuar como fagocitos «semiprofesionales» y también como eventuales células presentadoras de antígenos (CPAg), es obvio que la actividad tisular que allí realizan, en condiciones fisiológicas, se ejerce, fundamentalmente, gracias a la liberación extracelular de su abundante batería de moléculas (citocinas, mediadores lipídicos, quimiocinas, proteínas granulares citotóxicas, etc.)^{1,3,8,9}. Se trata, en síntesis, de un leucocito proinflamatorio multifuncional capaz de modular numerosas reacciones inmunológicas a través de diversos mecanismos.

De esta manera, al llegar los eosinófilos maduros al tracto digestivo y deambular en él un cierto tiempo (posiblemente semanas), se convierten en «residentes habituales» de la mucosa GI, junto a elementos del sistema mononuclear fagocítico, mastocitos y, sobre todo, células del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)^{1,3,8,14-17}.

La amplia representación de todas estas estirpes celulares extradigestivas en la mucosa GI, en condiciones fisiológicas, avala la situación de «inflamación normal permanente» en la que viven estos territorios fronterizos de nuestra economía. Y esto es así como consecuencia de la continua controversia que las poblaciones de células inmunocompetentes mantienen, desde el nacimiento, con las proteínas alimentarias por una parte, y con los microorganismos comensales autóctonos por otra. A ambos estímulos responden con el desarrollo de mecanismos de tolerancia o intolerancia inmunológica, según las circunstancias^{1,14,18}.

INFILTRACIONES EOSINÓFILAS DEL TUBO DIGESTIVO EN GENERAL

Se puede distinguir varias categorías de entidades patológicas, bien definidas, que se acompañan de un grado mayor o menor de infiltración de la mucosa del tubo digestivo por eosinófilos maduros:

1. En primer lugar, existe un amplio grupo de procesos, con un claro componente inflamatorio (primario o secundario), en los que es posible encontrar una cierta eosinofilia de la mucosa GI. Entre ellos se encuentran: la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), ciertas conectivopatías (esclerodermia), vasculitis (síndrome de Churg-Strauss), algunos tumores locales (linfomas y carcinomas) y otras enfermedades, como el reflujo gastroesofágico, la intoxicación por aceite de colza desnaturalizado, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), *Helicobacter pylori*, etc.^{2,5,19,20}.

La eosinofilia mucosa en estas situaciones, casi siempre es moderada y debe tener un mecanismo reactivo frente a estímulos procedentes de las enfermedades de fondo que sólo se diferencia, por su mayor intensidad, del que explica la eosinofilia GI fisiológica, comentada en el apartado anterior.

2. Un segundo grupo lo integran numerosas enfermedades parasitarias de localización intestinal, fundamentalmente debida a helmintos (anquilostomiasis, teniasis, ascariasis, infecciones por oxiuros y anisakias, etc.) y alguna infección por protozoos (giardiasis, etc.)^{1,2,5,21}.

Se trata de la causa más frecuente de eosinofilia tisular y sanguínea entre los habitantes del Tercer Mundo. El infiltrado eosinófilo, en estas circunstancias, parece tener una clara significación defensiva, al menos en algunas de ellas (acción helmintocida de la proteína básica mayor y otras proteínas granulares citotóxicas, como la peroxidasa eosinofílica y la proteína catiónica eosinofílica).

3. Una tercera categoría de eosinofilias GI es la que acompaña a las clásicas reacciones alérgicas inmediatas a

componentes alimentarios concretos (caseína, ovalbúmina, etc.) mediadas por IgE^{5,22-26}.

Hoy sabemos que una proporción significativa de los habitantes de los países industrializados (un 4-8% de los niños menores de 3 años y un 1-2% de los adultos) padecen algún tipo de «alergia alimentaria»^{14,22,26}. Los alérgenos más frecuentes en los niños están contenidos en determinados alimentos –leche, huevos, soja, pescado, cacahuetes, nueces y trigo (el 90% de los casos)–, y los alérgenos en adultos están contenidos en cacahuetes, nueces, pescados y mariscos (el 85% de los casos)²².

Es seguro que una parte importante de estas reacciones alérgicas alimentarias son mediadas exclusivamente por anticuerpos de tipo IgE, es decir, por reagentes específicos frente a glucoproteínas alergénicas, que por su fragmento Fab se unen al epítipo específico, mientras que por su fragmento Fc lo hacen a los receptores de alta afinidad situados en la membrana celular de los mastocitos mucosos, provocando su desgranulación^{8,14,24,27}.

De esta manera, se produce la «liberación explosiva» de las moléculas bioactivas contenidas en estas células (histamina, prostaglandinas, leucotrienos, PAF y algún factor atrayente de eosinófilos). Todas estas moléculas son responsables de la sintomatología aguda y precoz (desde unos minutos a menos de 2 h), y al mismo tiempo autolimitada a la ingestión del alérgeno responsable, que remite rápidamente tras su eliminación de la dieta. Es decir, adopta la forma de las reacciones alérgicas tipo I de la clasificación de Coombs y Gell, que incluye no sólo síntomas digestivos (vómitos, dolor abdominal agudo, diarrea líquida violenta y prurito orofaríngeo), sino también otros síntomas extradigestivos (urticaria, edema angio-neurótico, broncospasmo y, a veces, shock anafiláctico)^{23,24}.

El protagonismo biológico en estas situaciones corresponde plenamente a la interacción entre un anticuerpo IgE y los mastocitos mucosos. El reclutamiento de eosinófilos a la mucosa GI es un epifenómeno secundario al acoplamiento funcional de aquel binomio protagonista.

4. Una situación especial, que nada tiene que ver con la afinidad biológica de los eosinófilos por la mucosa GI, es el infiltrado sistémico –y con ello del tubo digestivo– que se produce en el llamado síndrome hipereosinofílico (SHE)^{28,29}.

Se trata de un cuadro mieloproliferativo crónico, aparentemente primario, que se caracteriza por el hallazgo persistente (más de 6 meses) de una eosinofilia sanguínea madura superior a 1.500 elementos/microlitro, en ausencia de enfermedad parasitaria. Todo ello con datos clínicos y funcionales de afección multiorgánica (corazón, pulmón, sistema nervioso central [SNC], piel, ganglios, etc.).

En este caso, la infiltración de la pared GI, con pocas repercusiones funcionales, es de carácter invasivo y forma parte de la diseminación generalizada de un proceso «seudoleucémico» en el que se ha podido apreciar, a veces, en el cariotipo medular, una delección intersticial del cromosoma 4, con datos moleculares de fusión génica³⁰.

5. Por último, se encuentran las infiltraciones eosinofílicas crónicas, limitadas preferentemente a un tramo concreto

del tubo digestivo que, en ausencia de las circunstancias etiológicas resumidas en los cuatro puntos anteriores, se suele comunicar como gastroenteritis eosinofílica, colitis eosinofílica, esofagitis eosinofílica o denominaciones similares^{4,31-34}. De ellas hablaremos en el apartado siguiente.

GASTROENTERITIS EOSINOFÍLICAS

A finales de los años treinta empezaron a aparecer trabajos sobre una nueva entidad anatomoclínica cuyo nombre más aceptado fue el de gastroenteritis eosinofílica; con menor frecuencia se han publicado también casos de colitis y rectocolitis eosinofílicas y desde principios de los años noventa se ha comunicado cada vez más casos de esofagitis eosinofílica^{4-6,31-38}. A todas estas localizaciones digestivas de una entidad aparentemente común –aunque multitópica en su expresión anatomoclínica– denominaremos, de manera genérica, gastroenteritis eosinofílica (GE-Eos).

Es difícil dictar una definición precisa de lo que debemos entender, hoy en día, por GE-Eos, ya que más que por «lo que es», tenemos que definirla por «lo que no es»^{5,33}.

Se trata de un conjunto de cuadros anatomoclínicos de origen incierto, con sintomatología GI, de evolución crónica, más o menos ondulante, cuyo sustrato histológico es una inflamación de algún tramo preferente del tubo digestivo, en la que destaca una eosinofilia madura que, habitualmente, supera las 20 células por campo microscópico de alta resolución. Todo ello: a) en ausencia de las circunstancias etiológicas de eosinofilia digestivas comentadas en el apartado anterior; b) en ausencia de otros infiltrados extradigestivos, salvo la serosa peritoneal, en algunos casos y, por último; c) sin cumplir los criterios diagnósticos del llamado SHE, a pesar de presentar una eosinofilia sanguínea, generalmente discreta, la mitad de los pacientes.

El perfil epidemiológico de esta entidad apunta a que las diversas formas topográficas de GE-Eos afectan a ambos sexos, con una ligera preferencia por los varones. Este proceso es más común en niños, adolescentes y adultos jóvenes; su prevalencia es mayor en los países industrializados⁴⁻⁶.

A pesar del calificativo de primarios con que se ha descrito, en ocasiones, estos procesos –por carecer de una causa desencadenante clara–, es bastante evidente que muchos de ellos podrían surgir de la interacción de varios factores etiológicos^{4,5,22,34,39}.

En primer lugar, un factor de predisposición genética avalado por el hecho de que, al menos en un 10% de los casos, es posible descubrir algún otro miembro de la familia afectado del mismo tipo de enfermedad. En segundo lugar, también parece que desempeñan algún papel ciertos factores alimentarios, a través de un mecanismo inmunoalérgico, tal como indican distintos aspectos: a) más del 50% de los pacientes son atópicos, y padecen procesos tales como rinitis alérgica, asma, eccema atópico, urticaria y/o elevación de la IgE sérica total; b) en bastantes casos se detecta una IgE específica frente a algún tipo de alimento, aunque todos sabemos que el valor de las pruebas

alérgicas frente a alimentos sigue siendo muy problemático y suprimirlo de la dieta sólo produce a veces la remisión del cuadro clínico, y c) en alguna ocasión pueden aminorarse las manifestaciones clínicas al utilizar dietas carentes de alérgenos. Todos estos hechos apuntan a que las GE-Eos quizá podrían incluirse en el campo turbio y conflictivo de las «alergias alimentarias», en su sentido más amplio^{22,23}.

La mayor incidencia de este proceso en los países industrializados se ha intentado explicar a través de la «hipótesis de la higiene digestiva»^{14,40}. La mayor higiene ambiental y alimentaria en los países desarrollados tendría como consecuencia negativa una estimulación subóptima del sistema inmunitario de la mucosa GI (MALT y células asociadas), lo que produciría una inmadurez relativa de este sistema y con ello se reduciría su capacidad de «inducir tolerancia» frente a antígenos alimentarios.

La asociación entre GE-Eos y déficit de IgA, comunicada en alguna ocasión⁵, tiene el mismo sentido, ya que la IgA secretora intestinal es expresión de «madurez defensiva» y su déficit por inmadurez del sistema inmunitario intestinal puede deteriorar los mecanismos de «tolerancia anti-génica».

Algunos datos epidemiológicos y experimentales sugieren que quizá, en el caso de la esofagitis eosinofílica, pueden desempeñar algún papel etiopatogénico ciertos aeroalérgenos. Así, la mayoría de los casos se dan en residentes de áreas urbanas, con un nivel de contaminación atmosférica elevado y, por otra parte, el depósito en animales de experimentación de aeroalérgenos o IL-13 (una citocina Th-2) en el pulmón se acompaña de acumulación de eosinófilos en la mucosa esofágica, lo que apunta a una relación directa entre inflamación pulmonar y eosinofilia esofágica^{41,42}. Sin embargo, hay que reconocer que, a día de hoy, desconocemos qué circunstancias etiopatogénicas son las que modulan la localización topográfica del proceso dentro del tracto GI.

El cuadro clínico de este proceso depende de varios factores: a) el tramo del tubo digestivo preferentemente afectado; b) la capa de la pared predominantemente infiltrada, y c) la edad de los pacientes. Es frecuente que se tarde años en realizar el diagnóstico.

Así, en el caso de afección del estómago y/o intestino delgado^{4-6,33,38}, los síntomas varían en relación con la capa parietal infiltrada. Cuando esta infiltración afecta a la mucosa (la forma más frecuente), los síntomas dominantes son: vómitos, dolor abdominal, diarrea, malabsorción intestinal, anemia y enteropatía por pérdida de proteínas. Cuando dicho infiltrado eosinófilo afecta predominantemente a la capa muscular GI, suelen destacar las manifestaciones subobstructivas que simulan una estenosis pilórica o de otra región del intestino delgado. Por último, la afección menos frecuente es la que localiza el infiltrado eosinófilo en la capa serosa, lo que se indica la presencia de una ascitis exudativa (eosinofílica) y se suele acompañar de una eosinofilia sanguínea más llamativa que en las otras localizaciones.

En la afección topográfica colorrectal^{5,33,36,43} destaca como sintomatología el dolor abdominal cólico y la dia-

rrrea líquida frecuentemente sanguinolenta (sobre todo en la infancia), con pérdida de peso y anemia ferropénica. Desde el punto de vista epidemiológico, la colitis eosinofílica presenta una expresión bimodal. Hay una forma infantil, que aparece en los primeros meses de vida, y se incluye dentro de lo que se suele denominar «colitis alérgica de la infancia», frecuentemente inducida por proteínas de la leche o de la soja. Es interesante el hecho de que con frecuencia esta situación surge en niños alimentados exclusivamente con leche materna y suele desaparecer cuando la madre prescinde de ésta. La otra forma afecta a adolescentes y adultos jóvenes y se ha denominado «proctocolitis inducida por proteínas» (leche, huevos, pescado, mariscos, etc.).

La pared del esófago es el único tramo del tubo digestivo que, en condiciones normales, carece de eosinófilos. Hasta hace unos 15 años, el hallazgo biopsico de un infiltrado de eosinófilos en la mucosa esofágica era considerado como sinónimo de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sin embargo, desde principios de la década de los años noventa, se conoce la existencia de un proceso inflamatorio crónico del esófago, en el que se encuentra un infiltrado eosinófilo, superior a 20 elementos por campo microscópico de alta resolución, en ausencia comprobada de reflujo gastroesofágico (pH-metría durante 24 h normal). Este cuadro ha sido descrito como esofagitis eosinofílica y aparece, sobre todo, en edades pediátricas, en ocasiones, en forma de microepidemias^{5,33-35,44}.

La sintomatología de la esofagitis eosinofílica en niños recuerda a la del reflujo gastroesofágico (regurgitación, pirosis, vómitos y dolor torácico). Por el contrario, en adultos, los síntomas más frecuentes son la disfagia y la impactación alimentaria, junto al dolor torácico y la pirosis. La disfagia no siempre es expresión de estenosis orgánica, sino que frecuentemente indica la presencia de una simple dismotilidad funcional.

A diferencia de lo que ocurre en las alergias alimentarias clásicas, mediadas exclusivamente por una IgE específica —que actúa en conexión con los mastocitos mucosos GI— la patogenia de la GE-Eos parece seguir otro camino. Todo induce a pensar que la respuesta inmunológica inicial en estos cuadros corre a cargo de células T (CD4⁺) de la mucosa digestiva^{3,5,14,45}.

Al amparo de factores genéticos poco conocidos, la oferta de epítomos alérgenos, realizada por las CPAg de las mucosas digestivas, induce la activación, la proliferación y la diferenciación de células T (CD4⁺), pertenecientes fundamentalmente a la subvariedad funcional Th-2. Esto produce la liberación preferente de citocinas, como IL-4, IL-5 e IL-13. La secreción de estas citocinas TH-2 activa la eosinopoyesis medular, induce la producción de VCAM-1 y actúa como quimioatrayente poderoso de granulocitos eosinófilos circulantes. Estos últimos se comportan como protagonistas celulares agresivos a través de una desgranulación continua, con liberación de moléculas proinflamatorias y citotóxicas que lesionan progresivamente las estructuras parietales del tubo digestivo.

A su vez, IL-4 y IL-13 regulan de alguna manera la producción de IgE, lo que explicaría que en una gran parte

de estos pacientes se encuentre valores elevados de IgE sérica total e incluso se pueda detectar, con pruebas in-munoalérgicas, la presencia de una IgE aparentemente re-activa frente a algún tipo de alimento^{4,26,33,34}.

Sin embargo, en los pacientes con GE-Eos no suele apa-recer la clínica aguda de las clásicas reacciones alérgicas «IgE-dependientes», inmediatas a la ingestión del alérge-no responsable, siendo excepcional en ellos el shock ana-filáctico. Tampoco la eliminación del alimento «analítica-mente sospechoso» se acompaña siempre de un claro beneficio clínico.

Todo hace pensar que en los procesos filiados como GE-Eos, junto a una reacción de linfocitos TH-2 dominante, persiste algún tipo de participación marginal de la IgE, en el proceso de intolerancia alimentaria o frente a ciertos aeroalérgenos.

Algunos autores han intentado dibujar un espectro bipolar de opciones patogénicas a través de las cuales los seres humanos «montan» las reacciones inmunológicas adver-sas frente a determinados alimentos, con mayor o menor atracción de eosinófilos circulantes al tracto GI^{5,22}. Los polos de referencia de este espectro son, respectivamente: la participación exclusiva o la ausencia de participación de la IgE en dicha reacción de intolerancia.

En un extremo de dicho espectro se situaría la clásica re-acción alérgica GI «IgE-dependiente», como una forma burda y un tanto primitiva de intolerancia alimentaria, de la que hablamos en el apartado anterior. En ella, el prota-gonismo biológico corre a cargo exclusivamente del aco-plamiento disfuncional de una IgE dirigida contra un epí-topo alérgico concreto y los mastocitos mucosos. La atracción de granulocitos eosinófilos a la mucosa GI es un fenómeno secundario a la desgranulación mastocitaria. En el extremo opuesto, se podría situar la intolerancia a ciertas proteínas del gluten (prolaminas), contenidas en algunas gramíneas (gliadinas del trigo, secalinas del cen-teno, etc.), en sujetos con haplotipos concretos dentro de los antígenos de clase II del sistema de histocompatibili-dad (DQ2-DR3, DQ8-DR4), que se expresan clínicamen-te con el cuadro polimorfo del esprue celíaco⁴⁶⁻⁴⁹.

En esta segunda opción patogénica de intolerancia alimen-taria de mecanismo inmunológico no interviene para nada la IgE. El componente inflamatorio corre a cargo de célu-las T (CD4⁺), preferentemente Th-1 y, por tanto, secreto-ras de citocinas proinflamatorias (IL-2, TNF- α , interferón gamma [IFN- γ]), con capacidad discreta de atraer eosinó-filos a la mucosa digestiva. Desconocemos de momento el papel que desempeña en la patogenia de este proceso, el autoanticuerpo antitransglutaminasa tisular (anticuerpo antiendomisial) hallado en el suero de estos pacientes que le da un matiz de enfermedad autoinmune a esta enigmá-tica enteropatía⁵⁰⁻⁵². También desconocemos su relación con el componente inflamatorio Th-1 preferente. Lo que se puede decir, sin temor a error, es que el esprue celíaco es una forma inmunológicamente compleja y sofisticada de montar una intolerancia alimentaria, al margen totalmente de la IgE.

Por último, la GE-Eos se situaría en el centro de las dos opciones patogénicas anteriores, compartiendo algo de

ambos extremos. Así, compartiría con la primera una cier-ta participación –marginal y poco operativa– de la IgE sé-rica, mientras que compartiría con la segunda una clara participación de las células T (CD4⁺), predominando en la GE-Eos la subvariedad funcional Th-2. A través de la se-creción de citocinas Th-2 (IL-4, IL-5 e IL-13) se logra una atracción máxima de eosinófilos al tracto GI que desarro-llan, por su densidad infiltrativa y por su perseverancia en el tiempo, un papel patogénico determinante.

Por alguna razón biológica, que hoy por hoy se nos esca-pa, los seres humanos han «inventado» a lo largo de su evolución diferentes vías patogénicas, superpuestas, de mostrar su intolerancia inmunológica a diversas proteí-nas, alimentarias o no, que actúan sobre el tubo digestivo. En todas ellas los granulocitos eosinófilos superan su pa-pel fisiológico de «residentes habituales» de la mucosa GI. Y en alguna de ellas, como es el caso de la GE-Eos, alcanzan la categoría de protagonistas claramente agres-ivos de la inflamación crónica que caracteriza este pro-ceso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP: Gastrointes-tinal eosinophils. *Immunol Rev.* 2001;179:139-55.
2. Furuta GT, Ackerman SJ, Wershil BK. The role of eosinophil in gastrointestinal disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 1995; 11:541-7.
3. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000;105:651-63.
4. Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemio-logy, diagnosis and management. *Pediatr Drugs.* 2002;4:563-70.
5. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J. Allergy Clin Immunol.* 2004;113:11-28.
6. Talley NJ. Eosinophilic gastroenteritis. En: *Gastrointestinal and liver disease.* 7th ed. Sanders: Sleisenger and Fordtran's; 2002. p. 1972-82.
7. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med.* 1991;324:1110-8.
8. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med.* 1998;338:1592-600.
9. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils and disease. *Blood.* 1992;79:3101-9.
10. Kita H. The eosinophil: a cytokine producing cell? *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:889-92.
11. Bochner BS, Schleimer RP. Mast cells, basophils and eosinop-hils: distinct but overlapping pathways for recruitment. *Immu-nol Rev.* 2001;179:5-15.
12. Resnick MB, Weller PF. Mechanisms of eosinophil recruit-ment. *Am J Respir Cell Biol.* 1993;8:349-55.
13. Symon FA, Walsh GM, Watson SR, Wardlaw AJ. Eosinophil adhesion to nasal polyp endothelium is P-selectin-dependent. *J Exp Med.* 1994;180:371-6.
14. Bischoff SC. Mucosa allergy: role of mast cells and eosinophil granulocytes in the gut. *Bailliers Clin Gastroenterol.* 1996; 10:443-59.
15. Jarry A, Cerf-Bensussan N, Flejou JE. Le système lymphoid du tube digestif chez l'homme. *Ann Pathol.* 1988;8:265-75.
16. Medzhitov R, Janeway G. Innate immunity. *N Engl J Med.* 2000;343:338-44.
17. Fernández I, Fernández J, Pérez de Juan MA. Sistema inmune gastrointestinal. *Rev Esp Enf Digest.* 1993;82:177-85.
18. Nagler-Anderson C. Tolerance and immunity in intestinal im-mune system. *Crit Rev Immunol.* 2000;20:103-20.
19. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, Grand RJ, Quinian JE, Goldman H. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic crite- rion for reflux esophagitis. *Gastroenterology.* 1982;83:818-23.

20. Walsh RE, Gajinella TS. The eosinophil in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1991;26:1217-24.
21. Butterworth AE. Cell-mediated damage to helminths. *Adv Parasitol.* 1984;23:143-235.
22. Sampson HA. Food allergy (I): immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:717-28.
23. Sampson HA. Food allergy (II): diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:981-8.
24. Shah U Walker WA. Pathophysiology of intestinal food allergy. *Adv Pediatr.* 2002;49:299-316.
25. Moon A, Kleiman RE. Allergic gastroenteropathy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;74:5-12.
26. Sicherer SH, Teuber S. current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1146-50.
27. Vercelli D, Geha R. Regulation of IgE synthesis in humans: a tale of two signals. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88:285-95.
28. Weller PF. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood.* 1994;83:2759-79.
29. Roufouse F, Cogan E, Goldman M. The hypereosinophilic syndrome revisited. *Annu Rev Med.* 2003;54:169-84.
30. Griffin JH, Leung J, Bruner RJ, Caligiuri MA, Briesewitz R. Discovery of a fusion kinase in EOL-1 cells and idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Proc Nat Acad Sci.* 2003;100:7830-5.
31. Klein NC, Hargrove R, Sleisenger MH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine.* 1970;49:299-344.
32. Naylor AR, Pollet JE. Eosinophilic colitis. *Dis Colon Rectum.* 1985;28:615-25.
33. Guajardo JR, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis, gastroenteritis, gastroenterocolitis and colitis. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, editors. *Food allergy.* 3rd ed. Blackwell Publishing, 2003. p. 217-26.
34. Bajador E, Pueyo CM. Esofagitis eosinofílica. *Gastroenterología práctica.* 2004;13:12-9.
35. Attwood S, Smyrk T, Demeester T, Jones J. Esophageal eosinophilia with dysphagia: a distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993;38:109-16.
36. Odze RD, Wershil BK, Leichtner AM, Antonioli DA. Allergic colitis in infants. *J Pediatr.* 1995;126:163-70.
37. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: It's not just kid's stuff. *Gastrointest. Endosc.* 2002;56:260-70.
38. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer and... subserosal tissues. *Gut.* 1990;31:54-8.
39. Potter JW, Saeian K, Staff D, Massey BT, Komorowski RA, Shaker R, et al. Eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:355-61.
40. Kalliomaki M, Isolaun E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3:15-20.
41. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest.* 2001;103:83-9.
42. Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1 and STAT6-dependent mechanism. *J Gastroenterol.* 2003;125:1419-27.
43. Sherman MP, Cox KL. Neonatal eosinophilic colitis. *J Pediatr.* 1982;100:587-9.
44. Bates B. «Explosion» of eosinophilic esophagitis in children. *Pediatr News.* 2000;34:4.
45. Eigemann PA, Frossard CP. The T lymphocytes in food-allergy disorders. *Curr Opin Allergy Clin Invest.* 2003;3:199-203.
46. Sánchez-Fayos P, Juzgado D, Martín Rellosó MJ, Brotons A, González A, Porres JC. Enfermedad celíaca: perfil epidemiológico, circunstancias etiológicas y aspectos patogénicos de una enteropatía enigmática. *Rev Clin Esp.* 1999;199:54-62.
47. Green Ph, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet.* 2003;362:383-91.
48. Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005;21:152-61.
49. Alaedini A, Green PH. Celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Int Med.* 2005;142:289-98.
50. Dietrich W, Ehnis T, Baver M, Donner P, Volta U, Rieken EO. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen in celiac disease. *Gut.* 1997;41:565-6.
51. Maki M. Tissue transglutaminase as the autoantigen in coeliac disease. *Gut.* 1997;41:565-6.
52. Reif S, Lerner A. Tissue transglutaminase: the key player in celiac disease. A review. *Autoimmunity Rev.* 2004;3:40-5.