

11212

9
29.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO PARA ANALIZAR
DIVERSAS CARACTERISTICAS INMUNOLOGICAS EN
LAS BIOPSIAS DE PIEL, LABIO Y CONJUNTIVA DE
PACIENTES CON PRURIGO ACTINICO

T E S I S

Que para obtener el título de postgrado de
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

P R E S E N T A:

Dra. Esther Guadalupe Guevara Sanginés



263919

México, D. F.

Enero de 1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

FACULTAD DE MEDICINA
JUL. 15 1958
SECRETARÍA DE SERVICIOS ESCOLARES
SECRETARÍA DE PROGRAMAS
BET

DR. LUCIANO DOMÍNGUEZ SOTO
Jefe del departamento de Dermatología

DR. HÉCTOR VILLARREAL VELARDE
Director de Enseñanza

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA. MARÍA TERESA VELASCO JIMÉNEZ
Subdirectora de Enseñanza

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
DIRECCION DE INVESTIGACION

DRA. DOLORES SAAVEDRA
Directora de investigación

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

DIRECCIÓN DE TESIS

DRA. MARÍA ELISA VEGA MEMIJE
Médico adscrito al departamento de Dermatología

ASESORES DE TESIS

DR. LUCIANO DOMÍNGUEZ SOTO
Jefe del departamento de Dermatología

DRA. MARÍA TERESA HOJYO TOMOKA
Subjefe del departamento de Dermatología

DR. ROBERTO CORTÉS FRANCO
Médico adscrito al departamento de Dermatología

AGRADECIMIENTOS

A mi familia: Mauricio, Rodrigo y Mauricio por su cariño, paciencia, apoyo y comprensión.

A mis papás y hermanos por haberme apoyado e impulsado siempre e incondicionalmente en mis decisiones.

A los doctores Luciano Domínguez, María Teresa Hojyo y a la Dra. Vega por haber confiado en mí, haber apoyado en todo momento este proyecto al darme las facilidades para realizarlo y por haberme enseñado Dermatología.

A los doctores Roberto Arenas, Leticia Boeta, Roberto Cortés, Judith Domínguez, León Waxtein, Fernando de la Barrera y Dora Soschin por haber contribuido en mi educación dermatológica.

Al Dr. Adalberto Mosqueda por sus excelentes clases y enseñanzas sobre patología oral.

A la doctora Rosa María Lacy por su amistad y apoyo durante la residencia.

A los doctores Carlos Ortíz y Guillermo de la Vega por haber autorizado la realización del proyecto en las instalaciones del departamento de Patología Quirúrgica del hospital ABC.

Al personal de departamento de Patología Quirúrgica del hospital ABC, en especial al químico Celedonio Gómez y al técnico especialista en inmunohistoquímica José Torres, por enseñarme los principios básicos de inmunohistoquímica.

Al Dr. Jorge Arrese de la Universidad de Liège en Bélgica por su colaboración y apoyo académico.

Estudio inmunohistoquímico para analizar diversas características inmunológicas en las biopsias de piel, labio y conjuntiva de pacientes con prúrigo actínico

ANTECEDENTES:

El prúrigo actínico es una fotodermatosis descrita por primera vez en México por Escalona en 1954, quien la denominó dermatitis solar, desde entonces muchos autores han puesto interés en su estudio, sin embargo cada uno la ha denominado de una manera diferente tratando de describir o dar un nombre según sus características y por lo tanto se conoce con muchos sinónimos como actinodermatitis (González-Ochoa 1957), síndrome cutáneo guatemalensis (Cordero 1960), prúrigo solar (López -González 1961), erupción sensible a la luz en Indios americanos (Everett 1961), prúrigo actínico familiar (Londoño 1968), prúrigo actínico familiar (Birt 1971), dermatitis polimorfa a la luz (Corrales 1973), erupción polimorfa lumínica tipo prúrigo (Hojyo 1975), prúrigo solar de la altiplanicie (Flores 1975) (1), actualmente el término mas aceptado por la mayoría de los autores es el de **prúrigo actínico** (2).

Desde su descripción autores de diversos países han intentado establecer los procesos fisiopatológicos de este interesante padecimiento y se ha demostrado que existen varios factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad, dentro de los cuales destacan los económico-sociales, genéticos, geográficos, inmunológicos (3), y profesionales (4), sin embargo existen aún algunos aspectos que no se conocen.

El prúrigo actínico se ha descrito en mestizos de México, Colombia, Guatemala, Honduras, Perú, Bolivia, en menor proporción en Argentina; en nativos

AGRADECIMIENTOS

A mi familia: Mauricio, Rodrigo y Mauricio por su cariño, paciencia, apoyo y comprensión.

A mis papás y hermanos por haberme apoyado e impulsado siempre e incondicionalmente en mis decisiones.

A los doctores Luciano Domínguez, María Teresa Hojyo y a la Dra. Vega por haber confiado en mí, haber apoyado en todo momento este proyecto al darme las facilidades para realizarlo y por haberme enseñado Dermatología.

A los doctores Roberto Arenas, Leticia Boeta, Roberto Cortés, Judith Domínguez, León Waxtein, Fernando de la Barrera y Dora Soschin por haber contribuido en mi educación dermatológica.

Al Dr. Adalberto Mosqueda por sus excelentes clases y enseñanzas sobre patología oral.

A la doctora Rosa María Lacy por su amistad y apoyo durante la residencia.

A los doctores Carlos Ortíz y Guillermo de la Vega por haber autorizado la realización del proyecto en las instalaciones del departamento de Patología Quirúrgica del hospital ABC.

Al personal de departamento de Patología Quirúrgica del hospital ABC, en especial al químico Celedonio Gómez y al técnico especialista en inmunohistoquímica José Torres, por enseñarme los principios básicos de inmunohistoquímica.

Al Dr. Jorge Arrese de la Universidad de Liège en Bélgica por su colaboración y apoyo académico.

**Estudio inmunohistoquímico para analizar diversas características
inmunológicas en las biopsias de piel, labio y conjuntiva de pacientes con
prúrigo actínico**

ANTECEDENTES:

El prúrigo actínico es una fotodermatosis descrita por primera vez en México por Escalona en 1954, quien la denominó dermatitis solar, desde entonces muchos autores han puesto interés en su estudio, sin embargo cada uno la ha denominado de una manera diferente tratando de describir o dar un nombre según sus características y por lo tanto se conoce con muchos sinónimos como actinodermatitis (González-Ochoa 1957), síndrome cutáneo guatemalensis (Cordero 1960), prúrigo solar (López -González 1961), erupción sensible a la luz en Indios americanos (Everett 1961), prúrigo actínico familiar (Londoño 1968), prúrigo actínico familiar (Birt 1971), dermatitis polimorfa a la luz (Corrales 1973), erupción polimorfa lumínica tipo prúrigo (Hojyo 1975), prúrigo solar de la altiplanicie (Flores 1975) (1), actualmente el término mas aceptado por la mayoría de los autores es el de **prúrigo actínico** (2).

Desde su descripción autores de diversos países han intentado establecer los procesos fisiopatológicos de este interesante padecimiento y se ha demostrado que existen varios factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad, dentro de los cuales destacan los económico-sociales, genéticos, geográficos, inmunológicos (3), y profesionales (4), sin embargo existen aún algunos aspectos que no se conocen.

El prúrigo actínico se ha descrito en mestizos de México, Colombia, Guatemala, Honduras, Perú, Bolivia, en menor proporción en Argentina; en nativos

de reservaciones indias de Estados Unidos de Norte América y Canadá, y en caucásicos del Reino Unido. Los pacientes con esta enfermedad viven generalmente alrededor de 1000 metros sobre el nivel del mar (2,3), pero en Colombia se describió un grupo indígena que vive al nivel del mar con varios casos (5). La gran mayoría de los pacientes tienen fototipo de piel IV y V (excepto los casos caucásicos europeos). La enfermedad generalmente inicia en la infancia entre los 6 y 8 años de edad cuando los pacientes inician su educación escolar, según las diversas series predomina en el sexo femenino con una relación que varía de 2-4 a 1 con respecto al sexo masculino. El curso es crónico con remisiones parciales (2,3). En general los pacientes pertenecen a un medio socioeconómico bajo y se destaca en algunos casos la afección familiar (4,6,7); según las diferentes series la incidencia familiar varía del 3 al 15% (8), aunque otros autores reportan hasta un 50% o más en grupos étnicos cerrados (indios canadienses y estadounidenses) (9, 10).

El prurigo actínico afecta zonas expuestas al sol como: la cara y de ésta mejillas, dorso de nariz, frente y mentón, los labios están afectados en el 85% de los pacientes y las conjuntivas en el 45 %; también se encuentran lesiones en los pabellones auriculares, V de escote en tronco, las caras externas de brazos, antebrazos y dorso de las manos (figura 1). En ocasiones dependiendo del vestido puede afectar miembros inferiores (2).

Las lesiones de piel están constituidas por pápulas eritematosas, muy pruriginosas (tipo prurigo), aisladas y confluentes que forman placas. Tanto las pápulas como las placas presentan costras hemáticas en su superficie (figura 2), lo que habla de lo pruriginoso que llega a ser este padecimiento; también las placas cursan con liquenificación por el rascado crónico, y en algunos casos se produce pseudoalopecia de las cejas. Algunas veces estas placas son eccematosas por impetiginización secundaria o dermatitis por contacto secundaria (1-7,9,11-14).

La queilitis se manifiesta por edema importante, placas eccematosas, escamosas, con costras adherentes sanguíneas y/o melicéricas, fisuras, y en casos más severos ulceraciones, así como manchas hipercrómicas producidas por

la fricción de los dientes al tratar de mitigar el prurito (figura 3). Como ya se dijo el labio o los labios se encuentran afectados en el 85 % de los pacientes y puede ser la única manifestación de la enfermedad en el 10 % (2-7,9,11-14). Es importante señalar que el labio más afectado es el inferior (15) aunque pueden estar afectados ambos.

La afección ocular se caracteriza por la presencia de conjuntivitis manifestada por hiperemia conjuntival, fotofobia y epífora. Conforme evoluciona la enfermedad se llega a formar un pseudopterigión con pigmentación café (figura 4) (2-6,11,12,14).

En los estudios histopatológicos se han demostrado características propias como describiremos a continuación. En la piel se observa: hiperqueratosis en el 89%, paraqueratosis en el 49%, acantosis en el 92%, engrosamiento de la lámina basal en el 73%. En demis se aprecia un infiltrado perivascular compuesto primordialmente de linfocitos, el cual es denso en todos los casos (100%) y tiende a formar conglomerados en algunos casos (figura 5) (2,3,11,16).

En labios se aprecian: hiperqueratosis con paraqueratosis en el 82%, costras en 49%, acantosis en forma regular en 96%, espongirosis en 56%, engrosamiento de la membrana basal en el 67% vacuolización de la capa basal en 67%. Puede presentarse ulceración del epitelio. En corion se encuentra edema del estroma 43%, vasodilatación y congestión vascular 60% pero lo mas característico es la presencia de infiltrado linfoplasmocitario denso en todos los casos, el cual puede disponerse en banda en el 20% o formar folículos linfoides en el 78%, también se encuentran abundantes eosinófilos hasta en el 48% (figura 6) (2,3,11,15,16,17).

En conjuntiva se aprecia hiperplasia del epitelio en el 76% de los casos alternando con áreas de atrofia en el 52%, vacuolización de la capa basal en el 76%, vasodilatación en el corion en el 88% en todos los casos se aprecia el infiltrado inflamatorio denso (100%) constituido por linfocitos los cuales llegan a formar también folículos linfoides en el 76%, y pueden encontrarse eosinófilos en el 62%. En la mayoría de los casos se encuentra incontinencia del pigmento, melanófagos en el 63%, y eosinófilos en el 47% (figura 7) (2,3,16,18).

Existen otras fotodermatosis con las que el prurigo actínico puede ser confundido dentro de ellas se encuentran: la dermatitis atópica fotosensibilizada, la erupción polimorfa lumínica (aunque como se dijo previamente algunos autores lo consideran al prurigo actínico como una variante de ésta) (2,3,4,11,19), la dermatitis actínica crónica (que incluye a la dermatitis de fotocontacto y a la fotosensibilidad crónica), el reactor persistente a la luz y el reticuloide actínico (2,3,19), por lo cual es muy importante tomar en cuenta las características clínicas e histológicas así como la evolución del cuadro para poder establecer los diferentes diagnósticos diferenciales (2,3).

Muchos autores han tratado de investigar los mecanismos fisiopatológicos en el prurigo actínico y hasta el momento solo se han encontrados los siguientes datos:

Los estudios de inmunogenética demuestran que la población mexicana presenta una mezcla de genes en la siguiente proporción: indígena 56%, caucásica 40%, y negra 4% (20) y que la enfermedad está ligada a los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad: A 28, B 16, y DR4 subtipo DRB1*0407 (2,21) siendo este último, el mismo que se encontró en pacientes ingleses con prurigo actínico (22).

Las lesiones pueden ser reproducidas experimentalmente sometiendo la piel cubierta (de espalda) de los pacientes afectados tanto con radiación ultravioleta A, B o ambas (2-4,12,23,24,25).

Algunos estudios inmunológicos han sugerido que el prurigo actínico está relacionado a una respuesta inmunológica anormal y se demuestra que existe un incremento en los linfocitos T en sangre periférica con predominio de las células T ayudadoras o CD4 positivas (18,26) al igual que en las lesiones que aparecen en la piel inducidas experimentalmente (26,27), también se demostró aumento de eosinófilos en sangre periférica (28), aumento de IgE (9,18) y que el queratinocito irradiado es quien induce la proliferación de linfocitos (29) pero no se conoce su mecanismo.

Por otro parte, es importante señalar otro dato muy interesante en relación a la posible participación del sistema inmune en la etiopatogenia del prurigo

actínico, que es la respuesta espectacular que presentan los pacientes cuando son tratados con talidomida. Esta respuesta descrita por Londoño desde 1973 (30) ha sido corroborada por diversos autores (6,31,32). La talidomida funciona como inmunomodulador, mejora diversas dermatosis con respuesta inmune aumentada o alterada (33). En pacientes con prurigo actínico tratados con talidomida se ha demostrado que después del tratamiento los niveles de linfocitos T aumentados, disminuyen (34).

A pesar de los diversos estudios sobre la fisiopatología de la enfermedad quedan aún muchas dudas y como asevera Corrales "el único concepto etiológico aceptado universalmente es que el sol es el responsable de las erupciones" (35)

Las interrogantes que nos planteamos y pretendemos disipar mediante este trabajo son las siguientes:

¿Qué tipo de linfocitos se encuentran en las biopsias de piel, labio y conjuntiva? Solo se han demostrado linfocitos T en piel, en labio y conjuntiva no se han hecho estudios para determinarlo. Además nos llama la atención la formación de folículos linfoides en labio y conjuntiva, que estructuralmente son idénticos a los que se forman en ganglio linfático y tejido linfoide. En el tejido linfoide estos centros germinales o folículos linfoides demuestran la presencia tanto de linfocitos T, como B, con predominio de linfocitos B en el centro y T en la periferia (36).

Además, ¿Qué otras células están involucradas en el proceso inflamatorio presente en biopsias de piel, labio y conjuntivas?

Así mismo ¿Están involucrados el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 2 como citocinas activadoras de la inflamación en las biopsias de piel y labio de pacientes con prurigo actínico? (se proponen éstas por la acción inhibitoria que tiene la talidomida sobre ellas en especial sobre el factor de necrosis tumoral alfa demostrado en diversos estudios (33).

Y finalmente ¿Existen depósitos de inmunoglobulinas G, y M así como de complemento en las biopsias de piel y labio de pacientes con prurigo actínico?

La mejor manera de determinar la estirpe histológica o la presencia de diferentes sustancias en biopsias es el empleo de inmunohistoquímica. La inmunohistoquímica es una técnica que nos permite identificar el tipo de células o

sustancias antigénicas que existen en un infiltrado, ya que determina su presencia por medio de anticuerpos monoclonales los marcadores celulares específicos o de los diferentes epítopes de sustancias antigénicas. Es empleada comúnmente para el diagnóstico histopatológico. (37)

Se sabe que el CD 45 o antígeno común leucocitario es marcado por el anticuerpo específico, así mismo, el CD45RO antígeno específico de linfocitos T es marcado por el UCHL-1, el CD20 antígeno específico de linfocitos B por el L-26, y que cada antígeno específico estudiado tiene un anticuerpo específico para ser marcado (37,38).

La técnica consiste en hacer reaccionar anticuerpos específicos contra antígenos específicos, marcadores del antígeno a estudiar, y poner en evidencia dicha reacción por medio de un revelador.

La importancia de determinar las características del infiltrado inflamatorio en las biopsias de piel, labio y conjuntivas de pacientes con prurigo actínico, radica en encontrar datos sobre la fisiopatología del mismo para poder proponer nuevos tratamientos que se enfoquen al mismo y llegar a mejores resultados en la prevención y cura del padecimiento.

OBJETIVOS

Determinar el tipo de linfocitos que constituyen el infiltrado inflamatorio, que se encuentran en las biopsias de piel, labio y conjuntiva de pacientes con prurigo actínico.

Determinar si existen otras células involucradas en el proceso inflamatorio.

Determinar la presencia de algunas citocinas que pudieran estar involucradas en la activación de los infiltrados inflamatorios de las biopsias de piel y labio de pacientes con prurigo actínico.

Determinar la presencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento.

Establecer una posible explicación fisiopatológica del prurigo actínico según los hallazgos.

DISEÑO

Para cumplir con nuestros objetivos se planteó realizar un estudio descriptivo, abierto, observacional, transversal y prospectivo.

MATERIAL Y METODOS

Se tomaron biopsias de piel, labio y conjuntiva de pacientes con prurigo actínico, se incluyeron en parafina para rutina histopatológica, se revisaron los cortes teñidos con hematoxilina y eosina y se escogieron los más característicos de la enfermedad, después se efectuaron cortes de 2 micras de cada espécimen para estudio inmunohistoquímico con anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales que se aplicaron fueron: anti-vimentina (Biogenex) el cual al ser positiva en algunas células de la dermis y células endoteliales nos indicaba que la muestra no requería ser procesada para recuperación antigénica, y se procedió a la aplicación de anti-antígeno común leucocitario (Biogenex), que marca leucocitos en general y que a su vez sirvió como un control positivo de las células inflamatorias, y con la misma intención que la anti-vimentina. Posteriormente se aplicaron UCHL-1 (Biogenex) que marca CD45-RO o linfocitos T, y L-26 (Biogenex) que marca CD20 o linfocitos B. Solo en 10 biopsias de piel y 10 de labio se aplicaron KP1 (Dako) que marca CD68 específico de macrófagos, Mac 387 o Anti-L1 (Dako), anti-interleucina 2 (Medgenix), anti-factor de necrosis tumoral alfa (Medgenix), Anti-IgG (Dako), Anti IgM (Dako), y anti-C3 (Dako).

Para cada anticuerpo aplicado se preparó una laminilla previamente sometida a poli-L-lisina y fue dividida en 4 partes, en un extremo se etiquetó con los datos de la muestra y el anticuerpo aplicado, se colocaron 2 cortes del tejido a estudiar, a uno se le sometió al anticuerpo primario y al otro no, de tal manera que uno sirvió como problema y el otro como un control negativo de la técnica, y por último se colocó una muestra de 2 micras de grosor de amígdala o ganglio linfático que nos sirvió como control positivo.

Una vez colocados los cortes en las laminillas con poli-L-lisina, se calentaron a 60° durante 30 minutos, después se rehidrataron pasándolos en 2 ocasiones en xilol durante 3 minutos cada uno, 2 ocasiones por alcohol absoluto durante 3 minutos cada uno, 2 ocasiones por alcohol 96° durante 3 minutos cada uno y finalmente por agua destilada por un mínimo de 3 minutos. Se aplicaron los anticuerpos primarios dejando incubar durante 40 minutos en cámara húmeda, se lavaron las muestras con solución amortiguadora de fosfato (PBS). Se aplicó el

anticuerpo de puente o unión dejando incubar 30 minutos, se lavó con PBS, se aplicó el anticuerpo unido a fosfatasa alcalina o en su defecto peroxidasa (según instructivo de anticuerpos) dejando incubar 30 minutos y se lavó nuevamente con PBS, posteriormente se aplicó como revelador nueva fucsina en el caso de haber utilizado fosfatasa alcalina o bien diaminobencidina en el caso de haber usado peroxidasa dejando actuar durante 10 minutos y se lavó con PBS, se contratiñó con hematoxilina de Meyer y se lavaron las muestras con agua amoniaca, después se procedió a deshidratar con alcohol 96° por 3 minutos, y alcohol absoluto durante 3 minutos, cubriéndose las muestras para observarlas en microscopio.

RESULTADOS

De junio de 1995 a julio de 1997 se estudiaron un total de 70 muestras, donde se presentó positividad tanto para vimentina como para antígeno común leucocitario, de tal manera que ninguna requirió ser procesada para recuperación antigénica.

En 50 muestras (27 de labio, 14 de piel y 9 de conjuntiva) se demostró la presencia tanto de linfocitos T como B, al observar la reactividad cuando se aplicaron UCHL-1 y L-26 respectivamente. En las biopsias de piel los linfocitos T y B se entremezclan predominando los linfocitos T (figuras 8 y 9), pero en las biopsias de labio y conjuntiva, donde se observan los folículos linfoides, los linfocitos B tienden a disponerse en el centro y los linfocitos T en la periferia (figuras 10,11,12 y 13), aunque se observan algunos linfocitos T dentro de los folículos pero en mucho menor proporción.

En las 20 muestras restantes que incluyeron 10 muestras de piel y 10 de labio se pueden apreciar los siguientes hallazgos: la epidermis mostró inmunorreactividad uniforme y constante con el anticuerpo Mac 387 que marca L1 (figura 14).

El marcaje con anticuerpos para macrófagos, tales como los anti-CD68 (figura 15) y Mac 387, nos revelaron algunas células positivas distribuidas entre los linfocitos T y B.

Los anticuerpos anti-inmunoglobulinas G y M mostraron depósitos focales en la dermis papilar en relación a una epidermis hiperplásica. Algunas células inflamatorias de los infiltrados y de los folículos linfoides mostraron también una positividad para estos anticuerpos y particularmente para anticuerpo anti-IgM (figuras 16 y 17)

Con el anticuerpo contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) la epidermis fue netamente reactiva. Los queratinocitos suprabasales y la capa córnea fueron intensamente marcados. Numerosas células del infiltrado inflamatorio también fueron positivas (figura 18).

El anticuerpo monoclonal anti-interleucina 2 coloreó la mayoría de las células inflamatorias localizadas en la dermis superficial y aquellas que invadían la epidermis (Figura 19).

DISCUSIÓN

Es evidente el papel del sistema inmune en el desarrollo de las lesiones y esto se apoya en:

- a) La asociación con los antígenos de histocompatibilidad HLA-A28, B16, DR4 subtipo DRb1*0407 (21,22), A 24 y Cw4 (39), Bernal y colaboradores suponen un desequilibrio de B40, y Cw3 de los pacientes con respecto a la población general (40).
- b) La mejoría espectacular con talidomida que bloquea algunas fases de la respuesta inmune (30-34).
- c) El aumento de linfocitos T CD4 en sangre periférica y en biopsias de lesiones inducidas artificialmente demostrado por algunos autores (26), así como aumento de eosinófilos en sangre periférica de los pacientes (28).

La inmunohistoquímica nos revela la presencia de células T y B, grandes efectoras de la respuesta inmune (41,42) ambas estimuladas tan intensamente que logran organizarse en el labio y la conjuntiva en verdaderos centros germinales, al igual que se demuestra en algunas biopsias de piel.

La inmunorreactividad del anticuerpo anti-Mac 387 que reconoce a la proteína L 1, expresada por cierto tipo de macrófagos y neutrófilos, también marcó

a los queratinocitos lo cual puede ser interpretado como una inmunoposividad de queratinocitos reactivos.

Es bien sabido que bajo ciertos estímulos los queratinocitos son capaces de producir ciertas citocinas que inducen la respuesta inmune en este caso demostramos la presencia del factor de necrosis tumoral alfa. En ciertas enfermedades inflamatorias se ha encontrado que el factor de necrosis tumoral alfa junto con otras citocinas induce la expresión de moléculas de adhesión (ICAM) por los queratinocitos, las cuales al ser reconocidas por el sistema de vigilancia inmunológico, puedan inducir una respuesta inmunológica, lo que explica el carácter epidermotropo del infiltrado inflamatorio así como del daño presente. La interleucina 2 es producida por los linfocitos T primordialmente en la respuesta TH1, y tiene capacidad autócrina y parácrina. Ella estimula el crecimiento y la producción de citocinas por linfocitos T, el crecimiento y la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B. Probablemente en el prurigo actínico sea la responsable de la proliferación de linfocitos, de la producción de otras citocinas, y participe en la génesis del prurito (41,42).

CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos junto con los estudios previos sobre esta enfermedad nos apoyan al pensar en un posible mecanismo inmunopatogénico en el desarrollo de las lesiones en el prurigo actínico y entonces podemos decir que: en una piel susceptible genéticamente (20, 21), estimulada por la luz ultravioleta (24,25), se induce la producción de diversas citocinas (factor de necrosis tumoral alfa) por los queratinocitos que estimulan directamente a los linfocitos T montando una respuesta inmunológica muy especial (según Ávalos y colaboradores al demostrar que los queratinocitos irradiados inducen la proliferación de linfocitos (29)), o bien se induce la expresión de moléculas de adhesión intercelular que constituyen una señal para que el sistema inmunológico monte una respuesta a través de otras citocinas (interleucina 2) que actúan estimulando la actividad y proliferación de las células inflamatorias (linfocitos T, B, macrófagos, células plasmáticas, etc.), produciendo el daño tisular.

ESTA TESIS NO PUEDE
SER PRESTADA SIN LA AUTORIZACION

El factor de necrosis tumoral alfa juega un papel capital, en asociación a otros mediadores en la producción de las lesiones en el prurigo actínico. Estos hallazgos explican la eficacia de la talidomida en el tratamiento del prurigo actínico, ya que inhibe la acción del factor de necrosis tumoral (33,34).

Sabemos que quedan aún muchas dudas por resolver y que debemos buscar otros mediadores y células que estén involucrados en la fisiopatología del prurigo actínico, por ello será necesario proseguir las investigaciones sobre esta línea.

El presente trabajo sienta bases para dichas investigaciones y aporta un conocimiento totalmente nuevo en el estudio del prurigo actínico.

FIGURAS

Figura 1

En esta figura se observa la distribución de las lesiones en áreas fotoexpuestas.

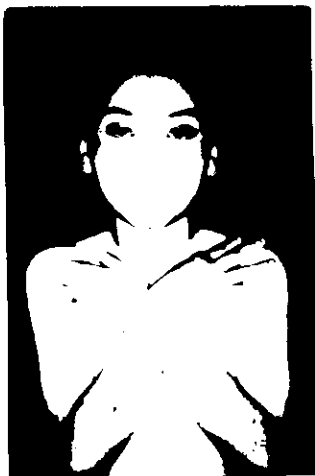


Figura 2

Esta figura muestra las lesiones que se presentan en la piel: pápulas con costras hemáticas en la superficie.



Figura 3

En esta figura se observan las características clínicas de la afección labial, con exulceración del epitelio y el edema importante.

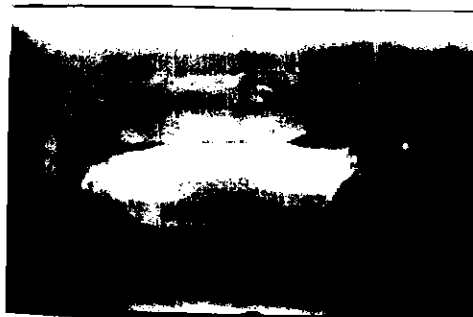


Figura 4

En esta fotografía se observa la afección conjuntival del prurigo actínico manifestada por hiperemia y la formación del pseudopterigión.

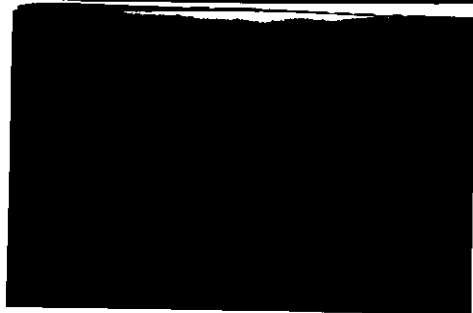


Figura 5

Se observa un corte histológico de una biopsia de piel con hiperqueratosis, acantosis importante y el infiltrado inflamatorio que forma conglomerados.



Figura 6

Se muestra un corte histológico de una biopsia de labio donde se observan la acantosis importante del epitelio y la formación de un folículo linfoide por el infiltrado inflamatorio.



Figura 7

Observe la histopatología de las lesiones de conjuntiva con la formación de un folículo linfoide, la presencia de melanófagos y caída del pigmento.

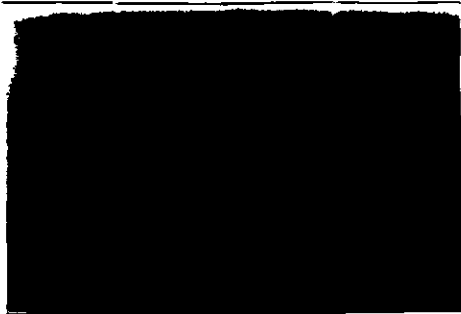


Figura 8

Observe en color rojo los linfocitos T que constituyen la mayor parte del infiltrado inflamatorio en la piel afectada.



Figura 9

Observe la presencia de linfocitos B en el infiltrado inflamatorio en una biopsia de piel.

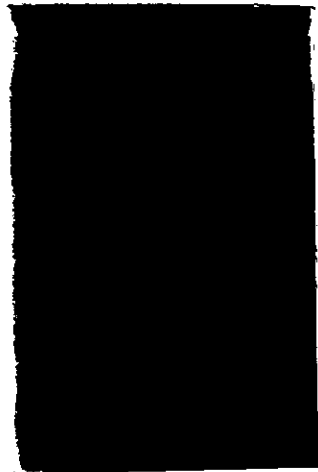


Figura 10

Observe un corte histológico de labio donde se muestran los linfocitos B teñidos en rojo distribuidos en la zona central de un folículo linfoide.

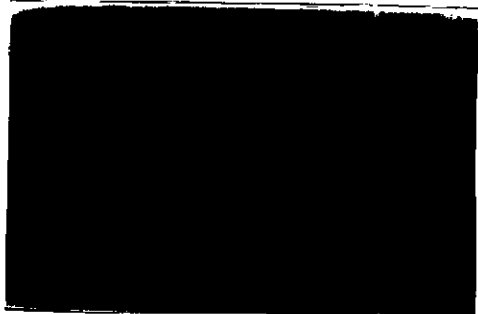


Figura 11

Se muestra un corte de labio donde se observan en color rojo los linfocitos T distribuidos alrededor del folículo linfoide.

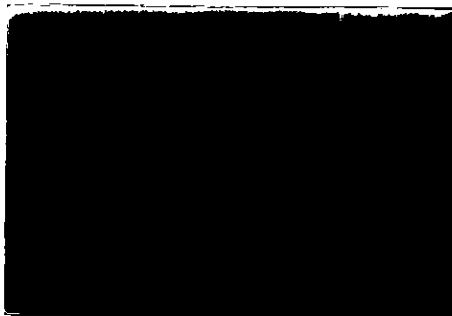


Figura 12

Observe en un corte de conjuntiva a los linfocitos B teñidos en color rojo distribuidos en el centro de un folículo linfoide.

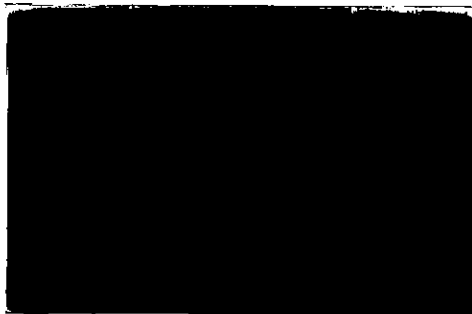


Figura 13

Observe en un corte de conjuntiva a los linfocitos T en color rojo como se disponen en la periferia del folículo linfoide.



Figura 14

Observe la inmunorreactividad de la epidermis al Mac 387 y de algunas células del infiltrado inflamatorio



Figura 15

En esta fotografía se observan algunos macrófagos en color rojo marcados con anti-CD68



Figura 16

Observe los depósitos de IgG teñidos con rojo en la dermis papilar



Figura 17

Observe el depósito de IgM en dermis papilar y la positividad al mismo en algunas células del infiltrado inflamatorio.



Figura 18

Observe la presencia del factor de necrosis tumoral alfa en la epidermis y en el infiltrado inflamatorio dérmico en color café

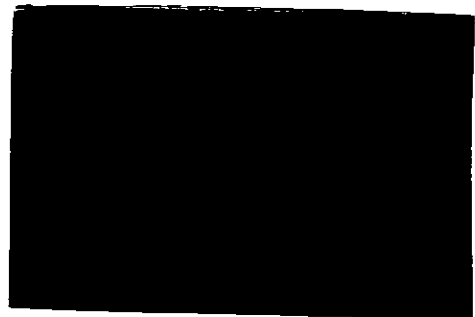


Figura 19

Observe las células del infiltrado inflamatorio marcadas en color café positivas a interleucina 2



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Domínguez L. Prúrigo actínico. Historia y situación actual. *Dermatología Rev Mex* 1993;37:292.
- 2.- Hojyo MT, Vega ME, Granados J, et al. Actinic prurigo: an update. *Int J Dermatol* 1995;34:380-384
- 3.- Hojyo MT, Vega ME, Cortés R, et al. Prúrigo actínico como modelo de fotodermatosis crónica en latinoamérica. *Med Cutan Iber Lat Am* 1996;24:265-277.
- 4.- Hojyo MT, Domínguez L. Clinical and epidemiological characteristics of polymorphous light eruption in México. *Castellania* 1975;3:21-23.
- 5.- Durán M, Bernal J, Ordonez C. Actinic prurigo at sea level in Colombia. *Int J Dermatol* 1989;28:228-229.
- 6.- Domínguez L, Hojyo M. Actinic prurigo, a variety of polymorphous light eruption. *Int J Dermatol* 1982;21:260-261.
- 7.- Birt A, Davis R. Photodermatitis in North American indians: Familial Actinic prurigo. *Int J Dermatol* 1971;10:107-114.
- 8.- Ibarra G, Mena C, Pérez M. El aspecto familiar. Revisión de 10 años en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez". *Dermatología Rev Mex* 1993;37:300-302.
- 9.- Lane P, Hogan D, Martel M, et al. Actinic prurigo: clinical Features and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:683-92.
- 10.- Birt A, Davis R. Hereditary polymorphic light eruption of American indian. *Int J Dermatol* 1975;14:105-11.
- 11.- Hojyo MT, Domínguez L, Vargas F. Actinic prurigo: clinical-pathological correlation. *Int J Dermatol* 1978;17:706-710.
- 12.- Scheen S, Connolly S, Dicken C. Actinic prurigo. *J Am Acad Dermatol* 1980;5:183-190.
- 13.- Ledo E. Photodermatosis. Part I: photobiology, photoimmunology and idiopathic photodermatoses. *Int J Dermatol* 1993;32:387-396.
- 14.- Novales J. Características clínicas del prúrigo actínico. *Dermatología Rev Mex* 1993;37:293-294.

- 15.- Samayoa M. Prúrigo actínico del labio inferior. *Dermatología Rev Mex* 1993;37:299.
- 16.- Vega ME. Características histopatológicas del prúrigo actínico. *Dermatología Rev Mex* 1993;37:295-297.
- 17.- Vega ME, Ortega S, Hojyo MT, et al. Queilitis: correlación clínico-patológica. *Dermatología Rev Mex* 1991;35:212-217.
- 18.- Pizzi N. Otros aspectos menos conocidos del prúrigo actínico. *Dermatología Rev Mex* 1993;37:298.
- 19.- Hojyo MT. Prúrigo actínico, diagnóstico diferencial. *Dermatología Rev Mex* 1993;37:303.
- 20.- Granados J, Domínguez L. Inmunogenética del prúrigo actínico en mexicanos. *Dermatología Rev Mex* 1993;37:314-315.
- 21.- Hojyo MT, Granados J, Vargas G, et al. Further evidence of the role of HLA-DR4 in the genetic susceptibility to actinic prurigo. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:935-937.
- 22.- Menage H, Vaughan R, Baker C, et al. HLA DR4 may determine expression of actinic prurigo in British patients. *J Invest Dermatol* 1996;106:362-364.
- 23.- Ortel B, Tanew A, Wolffk, et al. Polymorphous light eruption: action spectrum and photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:748-753.
- 24.- Hojyo MT. Pruebas fotobiológicas en prúrigo actínico. *Dermatología Rev Mex* 1993;37:328.
- 25.- Lane P. Fotobiología del prúrigo actínico en indios americanos. *Dermatología Rev Mex* 1993;37:329.
- 26.- Moncada B, González A, Branda M et al. Immunopathology of polymorphous light eruption. T lymphocytes in blood and skin. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:970-973.
- 27.- Epstein J. La fotobiología del prúrigo actínico. *Dermatología Rev Mex* 1993;37:324-325.

- 28.- Ávalos E, Ramírez R, Presno M, et al. Subpoblaciones de linfocitos T en pacientes con prurigo actínico. I comunicación preliminar. *Dermatología Rev Mex* 1993;37:305-307.
- 29.-Ávalos E, Ramírez R, Vega M, et al. ¿ Es la luz ultravioleta el factor que desencadena la proliferación linfocitaria en la piel de pacientes con prurigo actínico?. *Dermatología Rev Mex* 1993;37:308-311.
- 30.- Londoño F. Thalidomide in the treatment of actinic prurigo. *Int J Dermatol* 1973;12:326-328.
- 31.- Flores O. Prurigo solar de altiplanicie. Resultados preliminares con talidomida en 25 casos. *Dermatología Rev Mex* 1975;19:26-39.
- 32.- Vega M, Hojyo T, Domínguez L. Tratamiento del prurigo actínico con talidomida. Estudio en 30 pacientes. *Dermatología Rev Mex* 1993;37:342-343.
- 33.- Barnhill R, McDougall A. Thalidomide: use and possible mode of action in reactional lepromatous leprosy and in various other conditions. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:317-323.
- 34.- Bernal J, Durán M, Londoño F, et al. Cellular immune effects of thalidomide in actinic prurigo. *Int J Dermatol* 1992;43:278-82.
- 35.- Corrales H. Algunos conceptos en búsqueda de su identidad. *Dermatología Rev Mex* 1993;37:322.
- 36.- Raviola E. El ganglio linfático. En, Fawcett D. Tratado de histología. 11ª edición. Interamericana-McGraw-Hill. México 1991.
- 37.- Wallace M, Smoller B. Immunohistochemistry in diagnostic dermatopathology. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:163-183.
- 38.- Mason D, Anthony P. Immunohistochemistry in histological diagnosis. En : Roederick, P, Macsween, N. Recent advances in histopathology. Livingstone. 263-284.1994.
- 39.- Sheridan P, Lane P, Irvine J, et al. HLA typing in actinic prurigo. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1019-1023.
- 40.- Bernal J, Durán M, Brigar D. Human lymphocyte antigen in actinic prurigo. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:310-312.
- 41.- Roit I, Brostoff J, Male D. Immunology. 4th edition. Ed. Monsby.1996.

42.- Dahl M. Clinical immunodermatology. 3rd edition. Ed. Mosby, 1996.