

## TRABAJOS ORIGINALES

### **Células de Langerhans en Piel de Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida**

Dr. Víctor Delgado Gonzales<sup>(1)</sup> Dr Ricardo Mori Yto<sup>(2)</sup> Dr. Víctor Delgado Fernández<sup>(3)</sup> Dr. César Delgado Gonzales<sup>(4)</sup> Dr. Marco Delgado Gonzales<sup>(5)</sup>

(1) Médico Anatómo-Patólogo del Servicio de Patología Quirúrgica del Hospital Nacional Guillermo Almenara I. IPSS. Lima-Perú.

(2) Médico Anatómo-Patólogo. Jefe del Servicio de Patología Quirúrgica Hospital Nacional Guillermo Almenara I. IPSS. Lima-Perú.

(3) Médico Dermatólogo. Ex Jefe de Servicio de Dermatología del Hospital Central del Sur. IPSS. Arequipa-Perú.

(4) Médico Dermatólogo. Asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Central de la Fuerza Aérea. Lima-Perú.

(5) Médico Dermatólogo. Instituto de Investigación Dermatológica. Arequipa-Perú.

#### **RESUMEN**

Con el objeto de determinar la presencia de CÉLULAS DE LANGERHANS (INMUNOCOMPETENTES) en epidermis de pacientes portadores del SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA, comparada con la de pacientes no infectados por el VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA, se estudiaron 32 pacientes con diagnóstico de SIDA (Categoría C) quienes presentaron lesiones cutáneas diversas con diagnósticos dermatológicos clínicos y Correlato Histopatológico en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen del IPSS entre enero y junio de 1994.

Se utilizó el método Inmunohistoquímico de Avidin-Biotin-Peroxidasa para determinar la Proteína S-100 presente en núcleo y citoplasma de la célula.

A diferencia de otros estudios, las células de Langerhans estuvieron presentes en la epidermis de los pacientes con SIDA tanto como en los controles con una diferencia de rango que no fue significativa estadísticamente. Estos hallazgos se refieren únicamente a una comparación cuantitativa, lo que sugeriría que la actividad de las células de Langerhans estarían alteradas por el virus sin afectación de la integridad celular.

**PALABRAS CLAVE:** CÉLULAS DE LANGERHANS, INMUNOHISTOQUÍMICA

#### **INTRODUCCIÓN**

Las CÉLULAS DE LANGERHANS, son células dendríticas derivadas de la MÉDULA ÓSEA (serie monocito-macrófago) que residen habitualmente en los epitelios escamosos estratificados. En la piel, están localizadas comúnmente a nivel suprabasal y constituyen aproximadamente el 3 a 4 por ciento de las células epidérmicas (1,2,4,5).

Descritas por primera vez por el entonces estudiante de Medicina PAÚL LANGERHANS en 1868, estas células fueron consideradas parte del sistema nervioso. (5) Posteriormente se las catalogó como grandes macrófagos. Actualmente se sabe que es la única célula epidérmica que posee MARCADORES DE SUPERFICIE característicos de las células INMUNOCOMPETENTES (2,3,4). Dado a que ejercen un papel primordial en la INMUNOVIGILANCIA CUTÁNEA en virtud a su capacidad PRESENTADORA DE ANTÍGENOS, la infección de estas células por el VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA, podría contribuir a la presencia de complicaciones infecciosas y neoplásicas del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. (SIDA) (1,2).



**FOTO 1:** Células de Langerhans en epidermis de pacientes con SIDA. Método Inmunohistoquímico de Avidin-Biotin-Peroxidasa para proteína S-100. (40x)

Con la microscopía óptica sólo es posible visualizarlas mediante métodos histoquímicos, enzimáticos e INMUNOLÓGICOS los cuales permiten identificar su morfología. Los métodos inmunológicos (INMUNOHISTOQUÍMICOS) son los más utilizados en la actualidad y permiten identificar marcadores celulares. Como marcador citoplasmático de las células de Langerhans se tiene a la PROTEÍNA S-100 presente tanto en el citoplasma como en el núcleo de la célula y de la VIMENTINA que forma los filamentos intermedios presentes en el citoplasma de las células mesenquimatosas. (1,4)

Existen también marcadores de MEMBRANA (receptores y Antígenos) los cuales poseen elevada especificidad. Así tenemos: FC, C3b, CD-3, CD-8, CD-1a, HLA-DR, IL-2R, CD-4 y CD-68. (2,11)

La determinación de las células de Langerhans en la epidermis de los pacientes con SIDA comparada con la presencia de las mismas en personas Inmunocompetentes, nos ayudaría a comprender la patogenia del virus en la piel

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Con la finalidad de investigar la presencia de células de Langerhans en epidermis de pacientes portadores del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se estudiaron 32 pacientes con diagnóstico de SIDA (Categoría C) los cuales presentaron además lesiones cutáneas, que tuvieron diagnósticos clínicos dermatológicos y correlación Histopatológica. Dichos pacientes fueron ambulatorios o estuvieron hospitalizados en el Servicio de Medicina 1 (Unidad de SIDA) los servicios de Medicina o Cirugía o concurrieron al consultorio de DERMATOLOGÍA del HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN del Instituto Peruano de Seguridad Social entre enero y junio de 1994.

Las biopsias se realizaron según el protocolo de toma de muestra elaborado por los autores siguiendo las recomendaciones del Centers for Disease Control para el personal de salud manipulador de muestras biológicas procedentes de pacientes infectados por el VIH. (7,8,12)

Las muestras fueron procesadas en el laboratorio de Inmunohistoquímica del Servicio de Patología Quirúrgica del hospital utilizando el método de Avidin-Biotin-Peroxidasa para determinar la Proteína S-100 nuclear y citoplasmática presente en

las células de Langerhans de la epidermis. El método consiste en objetivar la reacción del ANTÍGENOS (Proteína S-100) con un ANTICUERPO de conejos ESPECÍFICO (reacción antígeno-anticuerpo) mediante un anticuerpo «puente» (Anticuerpo de vaca anticonejo) el cual va unido a BIOTINA. Al añadir luego AVIDINA conjugada con PEROXIDASA, la afinidad eléctrica de la Avidina por la Biotina hará que éstas se unan formando así el complejo AVIDINA-BIOTINA-PEROXIDASA. La reacción POSITIVA será visible añadiendo una sustancia CROMOGENA (Amino-Etil-Carbazol) cuya reacción con el complejo dará una coloración anaranjada o grosella en el núcleo, citoplasma y prolongaciones celulares. (9)

Se tuvo una población control conformada por 10 personas no infectadas por el VIH.



**FOTO 2:** Células de Langerhans en pacientes no infectados por el Virus de INmunodeficiencia Humana. Método Inmunohistoquímico; Avidin-Biotin-Peroxidasa para proteína S-100. (40x).

TABLA No. 1								
HALLAZGO DE CÉLULAS DE LANGERHANS EN EPIDERMIS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA MEDIANTE REACCIÓN DE INMUNOPEROXIDASA S-100								
CÉLULAS DE LANGERHANS POR 5 CAMPOS (40 X)	TOTAL		INTENSIDAD DE LA POSITIVIDAD					
			LEVE +		MODERADA ++		FUERTE +++	
	No	%	No	%	No	%	No	%
<b>TOTAL</b>	32	100.00	6	18.75	15	46.87	11	34.37
0-1	3	9.37	1	16.60	-	0	2	18.18
2-3	4	12.50	2	33.30	-	0	2	18.18
4-5	16	50.00	3	50.00	9	60.00	4	36.36
6-7	9	28.12	-	0	6	40.00	3	27.27
8 a más	-	0	-	0	-	0	-	0

TABLA No.2								
HALLAZGO DE CÉLULAS DE LANGERHANS MEDIANTE TÉCNICA DE INMUNOPEROXIDASA S-100 EN PIEL DE PERSONAS NO INFECTADAS PÒR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA								
CÉLULAS DE LANGERHANS POR 5 CAMPOS (40 X)	TOTAL		INTENSIDAD DE LA POSITIVIDAD					
			LEVE +		MODERADA ++		FUERTE +++	
	No	%	No	%	No	%	No	%
TOTAL	10	100.00	4	40.00	4	40.00	2	20.00
0-1	1	10.00	1	10.00	-	0	-	0
2-3	1	10.00	1	10.00	-	0	-	0
4-5	4	40.00	1	10.00	1	10.00	2	20.00
6-7	3	30.00	1	10.00	2	20.00	-	0
8-9	1	10.00	-	0	1	10.00	-	0
10 a más	-	0	-	0	-	0	-	0

SERVICIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA, HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMÉNARA IRIGOYEN, INSTITUTO PERUANO DE SEGURIDAD SOCIAL. LIMA-PERÚ. 1994

## RESULTADOS

El estudio de las células de Langerhans mostró presencia de dichas células en la epidermis de los pacientes con SIDA con un rango de 4 a 7 células x 5 campos (40X) en la mayoría de los casos (78.12%) En estos la positividad de la reacción fue: Moderada en 15 casos (46.87%) y Fuerte en 11 (34.37%) TABLA 1.

Los controles mostraron presencia de células de Langerhans con un rango de 4 a 7 células x 5 campos en 60.0% de los casos. La positividad de la reacción fue: Moderada en 4 casos (40.0%) y fuerte en 2 (20.0%). La población control fue de 10 casos.

A diferencia de otros estudios, (3,4) las células de Langerhans estuvieron presentes en la epidermis de los pacientes estudiados tanto como en los controles.

Para determinar la diferencia entre ambas poblaciones, se utilizó una prueba estadística variante de Ji-Cuadrado denominada Estadística G. Se obtuvo un valor de G de 0.538, lo cual a un nivel de significancia del 1 % determinó que el número de células de Langerhans es igual tanto en pacientes con SIDA como en personas no infectadas por el virus.

Estos hallazgos se refieren únicamente a una comparación desde el punto de vista cuantitativo, lo que sugeriría que la actividad de las células de Langerhans pueda estar alterada por el virus sin afectación de la integridad celular.

Müller et al. (10) comparando células de Langerhans en epidermis de pacientes con SIDA y personas inmunocompetentes, no encontró diferencia significativa en la concentración de las mismas entre ambos grupos. Así mismo, Kanitakis e Al. (11) estudiando antígenos de superficie de células de Langerhans en pacientes infectados por VIH, no encontró diferencia significativa entre los antígenos encontrados en epidermis de estos pacientes y los controles.

Futuros estudios determinarán el compromiso funcional de las células de Langerhans en la infección por VIH y el SIDA y su relación con células moduladores de la inmunidad cutánea como el queratinocito y el melanocito aún no examinadas en profundidad.

Los autores agradecen a la Dra. Lucía Bobbio Fujishima, Dra. Carmen Asato Higa y laboratorista clínica Jesús La Serna, por su invaluable ayuda en la realización de este trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TSCHACHLER, E: GROH, V: POPOVIC, M. et al. Epidermal Langerhans cells; a target for HTLV-LI infection J INVEST DERMATOL, 1987: 88; 233-37
2. CARDONA, EG. Células de Langerhans y Patología Cutánea. PIEL, 1993: 8: 170-82.
3. ENK, A.H.: ANGELONI, V.L. et al. An essential role for Langerhans cells: derived IL-1 beta on the initiation of primary immune responses in skin. J INMUNOL, 1993. 150 (9): 3698
4. BERGFELT, L. Langerhans cells. Immunomodulation and skin lesions. A quantitative morphological and clinical study. ACTA DERM VENEREOL SUPPLSTOCKH, 1993.180:1-37.
5. STINGL, G: WOLF, KLAUS. Células de Langerhans y, su relación con otras células dendríticas y fagocitos mononucleares. En: DERMATOLOGÍA EN MEDICINA GENERAL. 1988. Fitzpatrick: Eisen: Wolf et al. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires.
6. Classification system, for human T-Lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infectios.
7. MMWR, 1990; 39 (RR- 13); 39-46.
8. DELGADO GONZALES, MORI Y DELGADO F et al. Patología cutánea en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Estudio Histológico, Inmunohistoquímico y, correlación clínica.
9. KINDBLUM L.G: LODDIN, P: ROSENGREN, L: et al.
10. MÜLLER, H: WEIER, S.: KOJOUHAROFF G. et al. Distribution and infección of Langerhans cells in the skin of HIV-infected, health y subjets and AIDS patients. RES VIROL, 1993. 144 (1); 59-67
11. KANITAKIS, J.: MARCHAND, C: SU, M. et al. Inmunohistochemical study of normal skín of HIV-1 infected patients shows no evidence of infección of epidermal langerhans cells by, HIV AIDS RES HUM RETROVIRUSES, 1989.5(3); 293-302.
12. Update; Acquired Inimunodeficiency Syndrome and human immunodeficiency virus infection among health workers. MMWR. 1988. 37; 229.