

MASTOCITOS EN DERMATOFIBROMAS DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Dr. José Angulo*

Dra. Elda Giansante**

Dr. Ricardo Pérez Alfonzo***

Dra. Margarita Oliver Llull***

José Angulo, Elda Giansante, Ricardo Pérez Alfonzo, Margarita Oliver Llull. **Mastocitos en dermato-fibromas de pacientes con lupus eritematoso sistémico.** Derm Venez 1998; 36: 53-57.

RESUMEN

Los dermatofibromas múltiples (DFM) han sido descritos en varios desórdenes autoinmunes, especialmente en paciente con Lupus eritematoso sistémico (LES) o bajo terapia inmunosupresora. Para investigar el papel de los mastocitos en la formación de los DFM asociados a enfermedades autoinmunes, se cuantificó su número en diez lesiones procedentes de cuatro pacientes con LES. Se concluye que el número de mastocitos en los dermatofibromas (DF) se correlaciona con el tiempo de evolución, estando aumentado en los DF recientes y disminuidos en los antiguos. En DFM el número de mastocitos es mayor que en los DF solitarios, lo que sugiere que la proliferación reactiva en los casos múltiples es mayor.

Palabras clave: Dermatofibroma, Dermatofibroma múltiple, Lupus Eritematoso Sistémico, Mastocitos.

SUMMARY

Multiple dermatofibromas (MDF) have been described in diverse autoimmune disorders, especially in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) or receiving immunosuppressive therapy. In order to investigate the role of mast cells in the formation of MDF associated with autoimmune diseases, their number was quantified in ten lesions from four patients with SLE. It was concluded that the number of mast cells in the dermatofibromas (DF) is correlated with the time of evolution, with an increase in recent (DF) and diminishing numbers in old lesions. In MDF the number of mast cells is larger than in solitary DF, which suggests that the reactive proliferation in cases with multiple lesions is greater.

Key words: Dermatofibroma, Multiples dermatofibromas, Mast Cells.

INTRODUCCIÓN

El mastocito representa una célula residente tisular que posee sitios de alta afinidad por la inmunoglobulina E, sintetiza y almacena histamina y proteoglicanos dentro de los gránulos citoplasmáticos; su frecuente presencia en neoplasias es tan controversial como su interpretación.

El número de mastocitos en lesiones tumorales, sobre todo en dermatofibromas (DF) se ha reportado, en forma variable dependiendo del tiempo

de evolución y la cantidad de lesiones^{1,2,3}

Los dermatofibromas son lesiones nodulares dérmicas, benignas, localizadas generalmente en extremidades, más comunes en mujeres, en la tercera década de la vida. Poco se conoce acerca de su etiología y patogénesis. En cuanto a la patogénesis se ha hecho especial énfasis en su origen inmunoreactivo.

La ocurrencia de reacciones inflamatorias en la periferia de tumores en

crecimiento evidencia un mecanismo de defensa del huésped. Muchos han considerado el mastocito como participante en esta reacción antitumoral inmunológica. Otros han sugerido que los mastocitos pueden promover la proliferación neoplásica o al menos indica áreas de crecimiento infiltrativo del tumor por su presencia y degranulación.

La variedad dermatofibromas múltiples (DFM) ha sido descrita en varios desórdenes autoinmunes, especialmente en pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES) o en pacientes bajo terapia inmunosupresora². Una asociación con LES ha sido hallada en un número reducido de casos, generalmente relacionados a antece-

* Dermatólogo egresado del Instituto de Biomedicina. Universidad Central de Venezuela.

** Adjunto del Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela.

*** Adjunto del Servicio de Dermatología. Instituto de Biomedicina. Universidad Central de Venezuela.

dentes familiares o a la presencia de un virus reactivado bajo condiciones especiales^{4,5,6}

Se ha reportado elevación del número de mastocitos en dermatofibromas solitarios (DFS), y un número mucho mayor en casos de dermatofibromas múltiples¹.

El propósito de este estudio es el de determinar el número de mastocitos en dermatofibromas múltiples de pacientes con LES y compararlos con los dermatofibromas múltiples y solitarios de pacientes sin LES.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se escogieron cuatro pacientes con dermatofibromas múltiples y LES. Removiendo de los casos 1 y 2, tres lesiones y de los casos 3 y 4, dos lesiones. Se incluyeron como control dos lesiones de una paciente con dermatofibromas múltiples pero sin lupus y tres dermatofibromas solitarios.

Las biopsias de piel fueron fijadas en solución de formalina al 10%, luego coloreadas con hematoxilina y eosina, y Giemsa.

Los mastocitos fueron estudiados por microscopia de luz, usando el aumento de 400x en 10 campos, contándose campos a diferentes profundidades, de forma tal que el número de células metacromáticas fueron determinadas a tres diferentes niveles: dermis superior, media e inferior; calculándose la media y estudiando su significancia por el test de la t de student.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1.

Femenina de 30 años de edad con diagnóstico de LES y múltiples nódulos¹² en tronco y extremidades, los cuales han ido apareciendo en un año

en forma progresiva, no dolorosa. Los estudios de laboratorio reportan células LE positivas, anticuerpos antinucleares (AAN) fuertemente positivos patrón periférico, anti Sm positivo y complemento dentro de límites normales. Recibe tratamiento con prednisona de larga data (Fig. 1).



Fig. 1 Dermatofibroma múltiples sobre cara externa de muslo izquierdo.

Caso 2.

Femenina de 33 años, con diagnóstico de LES desde hace seis meses quien presenta seis lesiones nódulares, induradas, violáceas, de aproximadamente 0,5cm de diámetro, no dolorosas. Los estudios de laboratorio reportan células LE positivas, AAN fuertemente positivos y complemento dentro de límites normales. Recibe tratamiento con prednisona.

Caso 3.

Femenina de 46 años con diagnóstico de LES desde hace 20 años, quien presenta ocho lesiones nódulares no dolorosas que aparecieron por brotes, con dos años de evolución.

Caso 4.

Femenina de 39 años con diagnóstico de LES desde 1979 quien presenta cinco nódulos en extremidades, apareciendo en los últimos dieciocho meses, asintomática.

RESULTADOS

En todas las muestras tomadas se confirmó el diagnóstico de DF al observar una proliferación fibrohistiocítica, no encapsulada ocupando la dermis, con hiperplasia epitelial reactiva (Figs. 2,3).



Fig. 2 Dermatofibroma. Abundantes haces fibrosos ocupando la dermis media y reticular.

De los diez dermatofibromas de pacientes con DFM y LES, 6 eran lesiones de reciente aparición (menor de 6 meses) y 4 eran lesiones antiguas (mayores de 1 año).

Se contaron células conteniendo gránulos metacromáticos con coloración de Giemsa⁴. En los dermatofibromas múltiples de reciente evolución (menor de 6 meses) el promedio de mastocitos fue: en dermis superior 52,6;

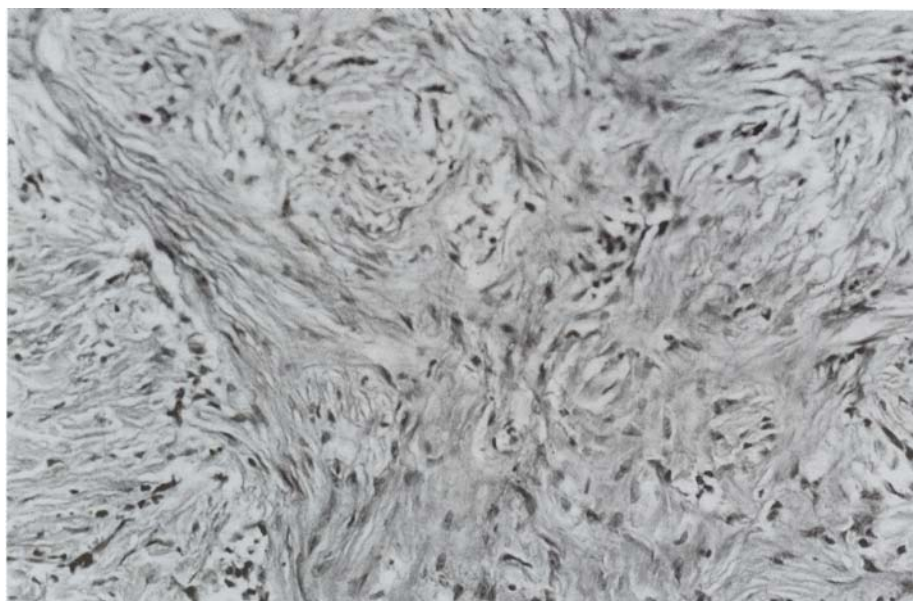


Fig. 3 Abundantes haces fibrosos anastomosados entre sí tomando aspecto en rueda de carreta H 3 (240x).



Fig. 4 Abundantes mastocitos perivascuales y entre los haces fibrosos. Giemsa 600x.

en dermis media 21,0 y en dermis inferior de 20,1. En lesiones de larga data (mayor de 1 año) el promedio de mastocitos fue: en dermis superior 7,75; en dermis media de 14,25 y en dermis inferior de 8.

Los tres dermatofibromas solitarios eran de reciente evolución, menor de

6 meses. El número de mastocitos observado fue de 30,5 en dermis superior; 19 en dermis media y 18 en dermis inferior.

De los dos dermatofibromas obtenidos en la paciente con DFM pero sin LES, el número de mastocitos en dermis superior fue de 48,2; en dermis

media 18 y en dermis inferior 18 (Gráfico 1).

DISCUSIÓN

La presencia de mastocitos en lesiones neoplásicas es muy controversial y su interpretación ha variado.

La densidad aumentada de los mastocitos en tumores amplifica los mecanismos propuestos de factores de crecimiento utilizables para estimular la neovascularización.

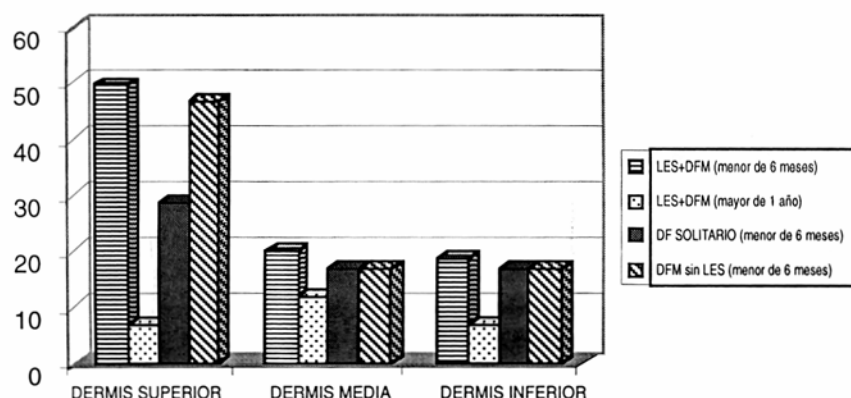
La heparina de los mastocitos estimula la tasa de crecimiento capilar, una vez que nuevos capilares han sido inducidos, su crecimiento posterior también dependerá de un estímulo angiogénico liberado por la masa tumoral^{3,4}

Las proteasas de los mastocitos ayuda a degradar la membrana basal de las células endoteliales y el intersticio tumoral para ayudar al proceso de invasión. Los mastocitos también liberan mitógenos para células endoteliales como también inducen su liberación para sitios de almacenamiento dentro del tejido.

Aunque los mastocitos no son absolutamente requeridos para que ocurra la angiogénesis, su acumulo en tumores, ciertamente aumenta la tasa de neovascularización³. Al revisar su presencia en tumores, específicamente en dermatofibromas, encontramos un número elevado de los mismos correlacionándose con la cantidad de lesiones y tiempo de evolución de las mismas.

Los DF son lesiones fibrohistiocíticas comunes primeramente descritas por Unna en 1894 bajo el nombre de "fibroma durum", generalmente aparecen como pápulas o nódulos, firmes, solitarios en extremidades inferiores, su color puede variar desde violáceo a muy pigmentado. El signo del hoyue-

Gráfico 1
Cuantificación y Distribución de Mastocitos en los Dermatofibromas



lo puede ser usado para confirmar clínicamente el diagnóstico. Esta maniobra diagnóstica consiste en la aplicación de compresión lateral a la lesión, causando la depresión de la porción central. El hallazgo común en estos tumores es una proliferación pobremente circunscrita de variable celularidad conteniendo histiocitos, fibroblastos, una prominente red capilar y colágeno maduro, se observa también acentuada proliferación de la epidermis que lo recubre traduciéndose en acantosis y elongación de redes de crestas.

Los DF son considerados hiperplasias reactivas más que verdaderas neoplasias. Entre los antígenos propuestos que podrían ser estimuladores de la proliferación se encuentran la saliva de insectos, los traumas o un estímulo viral⁷.

El debate sobre la naturaleza del tipo de célula "tumoral" proliferante persiste. Algunos investigadores favorecen a los fibroblastos, otros al histiocito, otros demuestran actividad y marcadores de ambos con diferenciación fibroblástica e histiocítica al mismo tiempo, mientras que otros señalan a células dendríticas dérmicas⁷.

Los avances en inmunopatología están dirigidos actualmente al estudio de una relación entre los DFM y el sistema inmune. Conociendo que los DF contienen un gran número de células con morfología dendrítica, estas células expresan las moléculas clase II del MHC y son potentes células presentadoras de antígeno^{7,8,9}.

Aunque los dermatofibromas solitarios son los más frecuentes, la variedad dermatofibromas múltiples ha sido reportada en pacientes con varios desórdenes autoinmunes, especialmente en pacientes en tratamientos inmunosupresores. Siendo el LES el más frecuente de estos desórdenes^{2,10,11} en otros como miastenia gravis, pénfigo vulgar, colitis ulcerativa, síndrome de Sjogren, diabetes mellitus, obesidad, hipercolesterolemia, hipernefrosis, hipertensión arterial e infección por VIH¹², embarazo y dermatitis atópica también se ha encontrado esta asociación¹.

En la literatura no se especifica con claridad, el número mínimo de DF que debe presentar un paciente para ser catalogado como múltiples, así como tampoco se señala el tiempo en que

deben aparecer los mismos, es decir no es necesaria la aparición abrupta de las lesiones, sin embargo, consideramos que si los DF se relacionan con alguna de las enfermedades señaladas, deberían presentarse con una relación temporal a la misma.

Se ha demostrado que ciertos dermatofibromas (DF recientes) estaban acompañados por una reacción inflamatoria linfomatoide, incluyendo células B y T^{3,6}, así como un número mayor de mastocitos. Se ha encontrado que ciertas moléculas coestimuladoras tales como B7-1 y B7-2 fueron expresadas en células lesionales de DF⁷.

La interacción del contenido de los gránulos de los mastocitos con células de tejido conectivo, componentes de la matriz extracelular y células inflamatorias sugiere la participación de los mastocitos en el proceso de fibrosis activa. Los mastocitos contienen diversos mediadores químicos, incluyendo histamina, proteasas y factor de tipo TNF. Los gránulos en los mastocitos pueden estimular la producción de collagenasa y beta hexosaminidasa por los fibroblastos. Estas enzimas pueden causar destrucción del tejido conectivo y la proliferación de fibroblastos puede ser promovida. Se ha sugerido que los dermatofibromas son resultado de la reactiva proliferación de las fibras colágeno y los mastocitos pueden jugar un papel importante en la inducción y exacerbación del proceso fibrótico, especialmente en los DFM^{8,13,14}.

En otras patologías (ej. queloides), los mastocitos están aumentados en el estadio de crecimiento, pero disminuidos en las lesiones antiguas⁸. Igualmente en esclerodermia se ha reportado¹⁵ un aumento en la densidad de los mastocitos en las lesiones cutáneas en fases tempranas, los estudios de Claman⁹ señalan la estimulación de fibroblastos con mastocitos vía he-

parina y factor básico de crecimiento fibroblástico.

Se han reportado un número elevado de mastocitos en dermatofibromas solitarios. En nuestro estudio el número de mastocitos en dermatofibromas solitarios comparados con DFs múltiples fue más elevado en los últimos, encontrándose diferencias estadísticamente significativas.

Al comparar el tiempo de evolución de las lesiones, se encontró mayor número de mastocitos en lesiones de reciente aparición en comparación con lesiones antiguas, diferencia estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES

El número de mastocitos en dermatofibromas se correlaciona con el tiempo de evolución de los mismos, estando aumentado en los dermatofibromas recientes y disminuido en los antiguos.

En dermatofibromas múltiples el número de mastocitos es mayor que en

los dermatofibromas solitarios, esto sugiere que los mastocitos pueden jugar un papel mayor en la inducción y exaceración del proceso fibrótico (hiperplasia reactiva) en los casos múltiples.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yamamoto T, Katayama Y, Nishioka K. Mast cell numbers in multiple dermatofibromas. *Dermatology* 1995;190: 9-13.
2. Cohen P, Multiples Dermatofibromas in Patients with Autoimmune Disorders Receiving Immunosuppressive Therapy. *Int J Dermatol* 1991; 30:266-270.
3. Marone G. (ed) Human Basophils and Mast Cells: Clinical aspects. *Chem Immunol. Basel Karger* 1995; 62: 239-257.
4. Barker SM, Winkelman RK: Inflammatory lymphadenoid reactions with dermatofibroma/histiocytoma *J Cutan Pathol* 1986; 13: 222-6.
5. Bergman HB, Fefferman Y. Multiple dermatofibroma in a patient with myasthenia gravis treated with prednisone and cyclophosphamide *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 351-2.
6. Newman DM, Walter JB. Multiple dermatofibromas in patients with systemic lupus erythematosus on immunosuppressive therapy. *N Engl J Med* 1975; 289:84.
7. Nestle FN, Nickoloff B, Burg G. Dermatofibroma: An abortive immunoreactive process mediated by dermal dendritic cells?. *Dermatology* 1995; 190: 265-8.
8. Rothe MJ, Kerdel FA. The mast cell in fibrosis. *Int J Dermatol* 1991; 30: 13-6.
9. Claman HN On scleroderma. Mast cell, endothelial cells, and fibroblasts. *JAMA* 1989; 262: 1206-9.
10. Margolis D.J., Multiple dermatofibromas in patients with autoimmune disorders receiving immunosuppressive therapy (letter). *Int J Dermatol* 1991; 30: 750.
11. Kravitz P. Dermatofibromas and systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1980; 116: 1347.
12. Ammirati C.T., Mann C., Hornstra I.K. Multiple Eruptive dermatofibromas in three men with 1-1IV infection. *Dermatology* 1997; 195: 344-348.
13. Subba RPV., Friedman MM., Atkins FM., et al: Phagocytosis of mast cell granules by cultured fibroblasts, *J Immunol.* 1983; 130: 341-9.
14. Claman HN: Mast cells, Tcells and abnormal fibrosis. *Immunol Today* 1985; 6: 192-5.
15. Hawkins R.A., Claman H.N., Clark RAE, Steigerwald JC. Increased dermal mast cell populations in progressive systemic sclerosis: a link in chronic fibrosis?. *Ann Intern Med* 1985; 102: 182-6.