

Antonio Bretaña (**)

Félix J. Tapia (**)

(*) Financiado parcialmente por
CONICIT S1-1550.

(**) Secciones de Microscopía Electrónica
y Biología Molecular, Instituto
Nacional de Dermatología, Apartado
4043 - Caracas 1010-A Venezuela.

Recientes avances en Dermopatología ultraestructural Presente y futuro de las células epidérmicas humanas (*)

Células Epidérmicas

Las células epidérmicas son una población heterogénea cuyo mayor componente son los queratinocitos (80-90%) y en menor proporción melanocitos, células de Merkel y células de Langerhans.

Queratinocitos

Los filamentos intermedios son elementos fibrilares que forman parte del llamado citoesqueleto con un diámetro de 7-11 nm, en contraste con microfibrillos de actina (6nm) y microtúbulos (22 nm) (Osborn y col., 1982). Estos filamentos son de varios tipos, cada uno específico para un tipo celular en particular, dependiendo de su origen (Osborn, 1983).

La **queratina** constituye una familia de filamentos intermedios que varían en peso molecular de 40 a 68 kdaltons (Osborn, 1984). Estudios bioquímicos e inmunocitoquímicos han demostrado que las diferentes queratinas se encuentran localizadas en diferentes sitios de la epidermis (Gray y col., 1977). Resultados que han sido también corroborados por electrón-inmunocitoquímica (Warhol y col., 1983). Estos autores observaron que las queratinas de bajo peso molecular 45 kdalton estaban distribuidas en filamentos individuales mientras que las queratinas de 55 a 63 kdaltons se localizaban en grupos de filamentos o tonofibrillas. Una observación importante, de gran repercusión, es que las queratinas varían, transformándose en estados patológicos (Matolsy y col., 1983; Osborn, 1984).

Recientemente se aisló **involucrina** de células epiteliales escamosas-estratificadas (Rice & Green, 1979),

esta proteína es otro filamento intermedio de 92 kdaltons, de gran posible aplicación para el diagnóstico de neoplasias escamosas (Said y col., 1984), con indicios de que puede ser utilizada para diferenciar tumores epidérmicos con diferentes grados de malignidad (Murphy y col., 1984).

Células de Merkel

Las células de Merkel son un tipo único de células epidérmicas con características ultraestructurales propias (presencia de gránulos de secreción de aproximadamente 100 nm de diámetro), que generalmente se encuentran asociadas a terminales nerviosos de la piel (Breathnach, 1977). La naturaleza de la relación entre las células de Merkel y nervios, conocidos morfológicamente como complejos de Haarscheiben, es desconocida y sólo faltan los estudios electrón-inmunocitoquímicos para la tipificación de los terminales nerviosos y la secreción péptidica de las células de Merkel.

Debido a su asociación con las células neuroendocrinas gastroenteropancreáticas del sistema APUD (Pearse, 1980) se ha tratado de determinar su contenido polipéptidico. Hartshuh y col., han podido demostrar inmunocitoquímicamente, la presencia de met-enkefalina y polipéptido vasoactivo intestinal (VIP) (Hartshuh y col., 1979, 1983). Igualmente, la enolasa específica neuronal (NSE), presente en células neuroendocrinas y tumores afines (Tapia y col., 1981) ha sido localizada en células de Merkel (Gu y col., 1981) y actualmente se utiliza como marcador de tumores neuroendocrinos de piel.

Células de Langerhans

Las células de Langerhans son las células inmunocompetentes de la epider-

INTRODUCCION

La microscopía electrónica siempre ha sido una herramienta útil en la caracterización celular que lleva a diagnósticos diferenciales. En dermatopatología, los estudios ultraestructurales han ayudado a distinguir componentes patológicos de células cutáneas. Los dos ejemplos más clásicos son la observación de gránulos de Birbeck en las células de Langerhans (Birbeck y col., 1961) y gránulos de secreción en las células de Merkel (Winkelmann, 1977), características que han permitido diagnosticar tumores como la Histiocitosis X (Basset & Turiaf, 1965) y tumores neuroendocrinos de piel o Merkelomas (Sidhu y col., 1980).

El uso de procedimientos inmunocitoquímicos a nivel de microscopía electrónica (electrón-inmunocitoquímica) como la inmunoperoxidasa y el orocoloidal, han permitido realizar avances importantes en dermatopatología. Tomando como modelo las células epidérmicas mencionaremos muy brevemente algunos de los logros de los últimos años.

mis con muchas de las características de la serie celular monocitomacrófago, ej. expresión de antígenos Ia, receptores a C3 y Fc-IgG y presentación antigénica (Wolff & Stingl, 1983). El uso de un anticuerpo monoclonal, el anti-T6, obtenido al utilizar timocitos como inmunógeno, reconoce células de Langerhans en la epidermis (Fithian y col., 1981) y un nuevo tipo celular conocido como células indeterminadas (Murphy y col., 1982). Estas últimas no tienen gránulos de Birbeck y hay ciertas evidencias que las emparentan con las células de Langerhans. El uso del anti-T6 ha permitido determinar la densidad de las células de Langerhans en diferentes desórdenes cutáneos como psoriasis, lepra y leishmaniasis tegumentaria americana (Haftek y col., 1983, Modlin y col., 1983, 1985), encontrándose variaciones dependiendo de la terapia y evolución de la enfermedad. Igualmente, parece ser que las células de Langerhans ejercen un papel protector contra la carcinogénesis, ya que se encuentra un aumento en la densidad de las células en las neoplasias cutáneas benignas y una disminución o ausencia total en las lesiones malignas (Gatter y col., 1984). El uso de un procedimiento electrón-inmunocitoquímico como el inmunoro-coloidal, en donde la sonda marcadora son partículas electrón-densas de diferentes diámetros (3-100nm), ha permitido localizar en forma cuantitativa a antígenos T6 en las células de Langerhans (Smitt y col., 1984). Otro marcador presente en estas células y de importancia diagnóstica, al poderse localizar en cortes histológicos convencionales, es la proteína S-100, una proteína citopsasmática de función desconocida (Cocchia y col., 1981 ; Nakajima y col., 1982).

En conclusión, muy superficialmente hemos podido ver la importancia de procedimientos electrón-inmunocitoquímicos en la interpretación y caracterización de mecanismos celulares en la epidermis en condiciones normales y enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Basset, F. Turiaf, J. Identification par la microscopie électronique de particules de nature probablement virale dans les lésions granulomateuses d'une Histiocytose 'x' pulmonaire.: CR Acad Sci (D). 261: 3701-3703, 1965.
2. Birbeck, MS. Breathnach, AS, Everall, JD. An electron microscopic study of basal melanocytes and high level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo: J. Invest Dermatol: 37: 51-64, 1961.
3. Breathnach, AS. Electron microscopy of cutaneous nerves and receptors: J. Invest Dermatol. 69: 8-26, 1977.
4. Cocchia, D. Michetti, F. Danato. R. Immunocytochemical and immunocytochemical localization of S-100., antigen in normal human skin: Nature. 294: 8587, 1981.
5. Fithian, E. Kung, S. Goldstein, G. Rubenfeld, M. Fenoglio, C. Edelson. R: Reactivity of Langerhans cells with hybridoma antibody. Proc. Natl. Acad. Sci (USA). 78: 2541-2544, 1981.
6. Gatter, KC. Morris, HB. Roach. B. Mortimer, P. Fleming. KA. Mason, DY: Langerhans cells and T cells in human skin tumours: an immunohistological study. Histopathology. 8: 229-244, 1984.
7. Gray, RH. Brabec, RK, Byrsk, MM. Bernstein, IA. Immunocytochemical localization of a protein in tonofilaments as a morphologic marker for epidermal differentiation: J. Histochem Cytochem. 25: 1127-1131, 1977.
8. Gu, J. Polak, JM, Tapia, FJ. Marangos, PJ, Pearse, AGE. Neuron-specific in the Merkel cells of mammalian skin. The use of specific antibody as a simple and reliable histologic. marker: Am J. Pathol 104: 63-68, 1981.
9. Haftek, M. Fasure, M. Scmitt, D. Thivolet, J. Langerhans cells in skin from patients with psoriasis: quantitative and qualitative study of T6 and HLA-DR., antigen-expressing cells and changes with aromatic retinoid administration: J. Invest Dermatol. 81: 10-14, 1983.
10. Hartshuh, W. Weihe, E. Helmstaedter, V. Feurle. GE, Forssmann, WG. Met-enkephalin-like immunoreactivity in Merkel cells: Cell Tis Res. 201: 343348, 1979.
11. Hartshuh, W. Weihe, E. Yanaihara, N. Reinecke, M. Immunohistochemical localization of Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) in Merkel cells of various mammals: evidence for a neuro-modulator function of the Merkel cell.: J Invest Dermatol. 81: 361-364, 1983.
12. Matoltsy, AG. Matoltsy, MN, Cliffl, PJ Characterization of Keratin polypeptides of normal and psoriatic horny cells: J Invest Dermatol. 80: 185-188, 1983.
13. Modlin, RL, Hofman, FM. Taylor, CR. Rea. TH. T lymphocyte subsets in the skin lesions of patients with leprosy. J. Am Acad Dermatol. 8: 182-189, 1983.
14. Modlin, RL, Tapia. FJ. Bloom. BR. Gallinoto. ME. Castes M. Rondon. AJ. Convit, J. Clin Exp Immunol. 60: (1985) en imprenta.
15. Murphy, GF. Monoclonal anti-T6 antibody and Langerhans cells. Br J Dermatol. 107: 487-489, 1982.
16. Murphy, GF, TC, Rice, RH, Pinkus, GS. Involucrin expression in normal and neoplastic human skin: a marker for keratinocyte differentiation. J Invest Dermatol. 82: 453-457, 1984.
17. Nakajima, T, Watanabe, S, Sato, Y, Shimosato, Y, Motoi, M, Lennart, K. 5100 protein in Langerhans cells, interdigitating reticulum cells and Histiocytosis X cells. Gann. 73: 429-432, 1982.
18. Osborn, M, Geisler, N, Shaw, G, Sharp, G, Weber, K. Intermediate filaments: Cold Spring Harbour Symp Quant Biol. 46: 413-430, 1982.
19. Osborn, M. Intermediate filaments as histologic markers: an overview: J Invest Dermatol. 81: 104-107, 1983.
20. Osborn, M. Components of the cellular cytoskeleton: a new generation of markers of histogenic origin?: J Invest Dermatol. 82: 443-445, 1984.
21. Pearse, AGE. The neuroendocrine (APUD) cells of the skin.: Am J Dermatopathol. 2: 121-123, 1980.
22. Rice, RH, Green, H. Presence in human epidermal cells of a soluble protein precursor of the cross-linked envelope: activation of the cross-linking by calcium ions.: Cell. 18: 681-694, 1979.
23. Said, JW, Sasson, AF, Shintaku, IOP, Banks-Schlegel, S. Involucrin in squamous and basal cell carcinomas of the skin: Immunohistochemical study: J Invest Dermatol. 82: 449-452, 1984.
24. Schmitt, D, Faure, M, Dezutter-Dambuyant, C, Tuffery, D. Ultrastructural immunogold labelling of human Langerhans cells enriched cell suspension: Arch Dermatol. Res. 276: 27-32, 1984.
25. Sidhu, GS, Feiner, H, Flotte, TJ, Mullins, JD, Schaeffer, K, Schultenover, SJ. Merkel cell neoplasms: histology, electron, microscopy, biology and histogenesis: Am J Dermatopathol. 2: 101-119, 1980.
26. Tapia, FJ, Polak, JM, Barbosa, AJA, Bloom, SR, Marangos, PJ, Dermody, C, Pearse, AGE. Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours: Lancet. 1: (1981) 808-811, 1981.
27. Warhol, MJ, Lucocq, JM, Carlemalm, E, Roth, J. Ultrastructural localization of keratin proteins in human skin using low-temperature embedding and protein a-gold technique: J Invest Dermatol. 84: 69-72, 1985.
28. Winkelmann, RK. The Merkel cell system a comparison between it and the neurosecretory or APUD cell system: J Invest Dermatol. 69: 41-46, 1977.
29. Wolff, K, Stingl, G. The Langerhans cell: J Invest Dermatol. 80: (1983) 1721, 1983.