

Carcinoma epidermoide y su relación con el sistema inmunológico

Silvia Frede¹, María D. de Cabalier², Nancy Reinoso², Norma Berrotarán¹ y Ernesto Hliba¹

*Dedicado al Profesor Doctor Ernesto Hliba, Pionero
y Maestro en Microscopía de Alta Resolución en Córdoba*

RESUMEN: Se presenta un paciente con un carcinoma epidermoide invasor, el cual muestra un infiltrado mononuclear, relevante, evento que no es común en esta neoplasia. Por tal motivo se decide caracterizarlo por medio de Microscopía de Alta Resolución (MOAR), la cual amplía el espectro de observación.

El infiltrado correspondió a linfocitos B en diferentes estadios de maduración, incluyendo células plasmáticas, indicando que en este paciente la inmunidad humoral está actuando en forma preponderante cuando lo común es que actúe la inmunidad celular.

Palabras clave: carcinoma epidermoide - inmunidad humoral - células plasmáticas.

ABSTRACT: We studied a case of a squamous cell carcinoma with a mononuclear infiltrate, an uncommon type of cellular infiltrate in this neoplasia. The cells were characterized with High Resolution Light Microscopy (HRLM). B lymphocytes in different stages of maturation as well as plasma cells were detected. This can be associated with the prevalence of humoral immunity over cellular immunity, the expected and most common immune response in this condition.

Keywords: epidermoide carcinoma - humoral immunity - plasmatic cells

Arch. Argent. Dermatol. 56:63-66, 2006

CASO CLINICO

Se presenta un paciente de sexo masculino, de 69 años de edad, que consulta por una lesión en la piel del dorso nasal izquierdo, la cual poseía un aspecto nodular, con un diámetro aproximado de 1,5 cm.

La anamnesis no revela datos antecedentes personales, tales como exposición a radiaciones solares, traumatismos, etc.

Al examen físico presentó adenomegalias en la zona cervical. El resto de los exámenes complementarios fueron normales.

Se realizó biopsia excisional de la lesión, fragmentándose la misma para el estudio histopatológico de rutina y para Microscopía de Alta Resolución (MOAR).

Los estudios histopatológicos de rutina revelaron un carcinoma epidermoide, el cual presentaba atipia celular en todas las capas de la epidermis. Los elementos neoplásicos atravesaban la lámina basal, por lo cual se lo diagnosticó como invasor²⁻⁶.

Llamó la atención el abundante infiltrado de estirpe mononuclear, el cual se disponía a nivel estromal y dentro de pequeños capilares dérmicos.

Debido a que en general no se observa una respuesta inflamatoria tan relevante en estos tumores, se decide realizar técnicas morfológicas de mayor poder resolutivo, tales como MOAR, para poder caracterizar el componente inflamatorio.

OBJETIVOS

1) Caracterizar, por medio de Microscopía de Alta Resolución (MOAR) el infiltrado mononuclear.

2) Analizar el rol que desempeñan estos elementos de la respuesta inflamatoria en la fisiopatogenia del componente tumoral.

MATERIAL Y METODOS

El material correspondió a piel del dorso nasal. El mismo fue fijado en glutaraldehído-buffer-Collidina (Solución de Karnovsky) durante 48 horas y posteriormente fueron refijados en Tetróxido de Osmio durante 2 horas.

El material se incluyó en Espurr (Resina Epóxica- La-

¹ Patología Humana. Departamento de Bioquímica Clínica. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba.

² Cátedra de Dermatología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

boratorio Sigma) a 37°C, polimerizando el material a las 24 hs.

Las secciones, de aproximadamente una micra de espesor, se obtuvieron con un Ultramicrotomo Porter Blum MT1, con cuchillas de cristal. Las mismas fueron teñidas con azul de toluidina y fucsina básica y observadas con un Microscopio Optico Zeiss a diferentes aumentos.

RESULTADOS

En las secciones estudiadas se observaron células neoplásicas que abarcaban todo el espesor del epitelio e incluso atravesaban la lámina basal.

Las mismas presentaban forma poligonal o redondeada, con atipia nuclear pronunciada, mitosis aberrantes y nucleólos prominentes. El componente citoplasmático era escaso y las uniones desmosomales por sectores habían desaparecido, mientras que en otros estaban seccionadas y en algunos casos presentaban elongación (Figs. 1 y 2).

El infiltrado inflamatorio estaba conformado en su mayoría por linfocitos B en diferentes períodos de maduración, incluyendo su estadio final: células plasmáticas (CP). Las mismas eran los elementos predominantes en el infiltrado y su ubicación era intratumoral o en adyacencias de la neoplasia y a nivel perivascular. En algunas CP se observaron cuerpos de Russell, con su característica inclusión homogénea y eosinófila. En otras, se visualizaban a nivel citoplasmático, en cercanías de la membrana plasmática, vacuolas secretorias amplias que en ocasiones ocupaban gran parte de este compartimento¹ (Fig. 3).

DISCUSION Y CONCLUSIONES

La utilización de técnicas no convencionales o poco conocidas como la Microscopía de Alta Resolución, otorga dos ventajas fundamentales: 1) mayor poder resolutivo y 2) disminución en los costos de insumos y de tiempo para diagnosticar en forma precoz.

El procesamiento para la Técnica de Microscopía de Alta resolución es el mismo que para la Microscopía Electrónica de Trasmisión (MET), con la excepción que no se llega a la instancia de realizar secciones ultrafinas para ser observadas por un microscopio electrónico de transmisión, lo cual ocasionaría el uso de colorantes especiales como citrato de plomo, acetato de uranilo, utilización de grillas y el tiempo que conlleva este tipo de análisis morfológico.

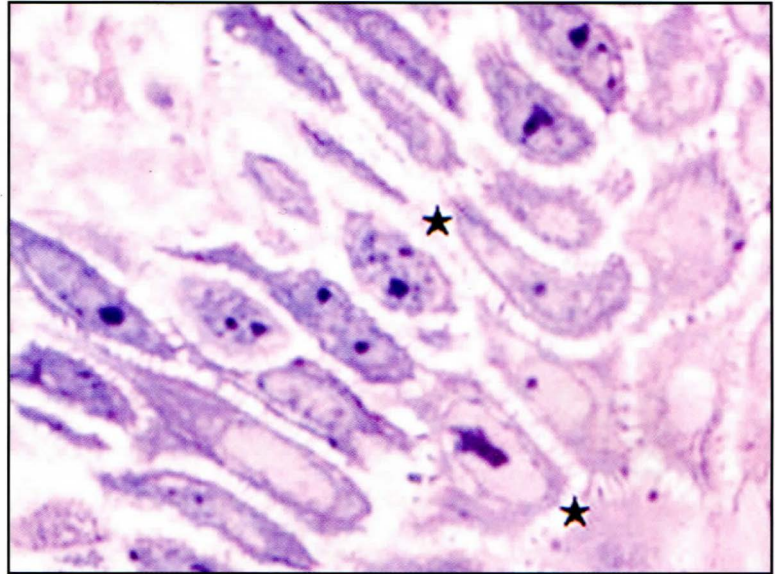


Fig. 1: Células neoplásicas epiteliales con núcleos atípicos y nucleólos prominentes. Los desmosomas (*) están disminuidos y otros alargados (azul de toluidina - fucsina básica 40x).

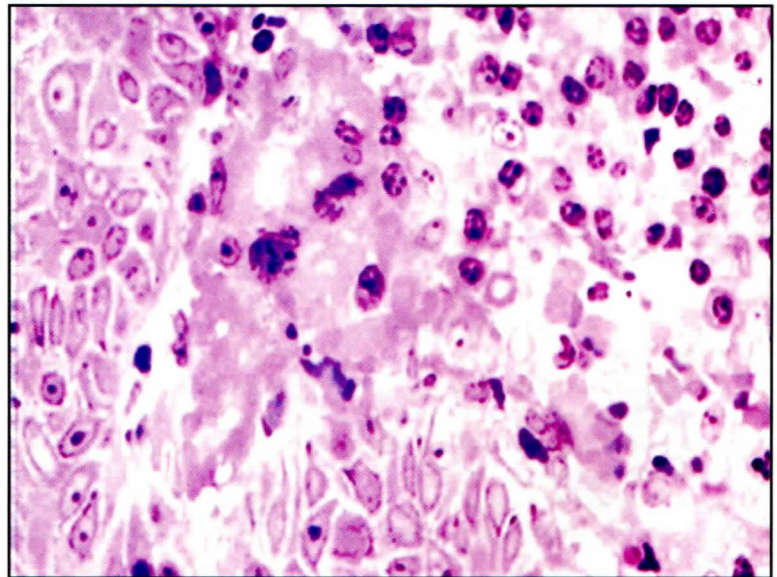


Fig. 2: Limite del carcinoma epidermoide rodeado por abundante infiltrado mononuclear, con predominio de células plasmáticas (azul de toluidina - fucsina básica 40x).

La observación de la estructura interna de una célula es difícil pues sus componentes son diminutos, transparentes e incoloros. Es por ello que el enfoque actual consiste en utilizar técnicas especiales y colorantes que tiñen en forma diferencial, de manera tal que los componentes celulares se diferencian por su índice de refracción.

Esta técnica óptica de avanzada otorga información sobre estructuras subcelulares, las cuales permiten un mayor conocimiento del estado funcional de la célula.

La técnica de MOAR permite la visualización de especímenes con un espesor que oscila entre los 200 nm

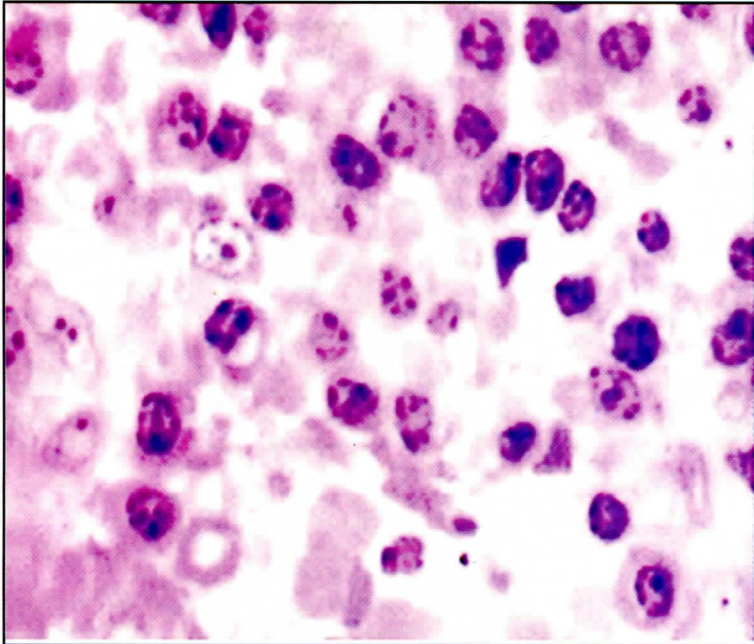


Fig. 3: Límite del carcinoma epidermoide rodeado por abundante infiltrado mononuclear, con predominio de células plasmáticas (azul de toluidina - fucsina básica 100x.).

(1 nanómetros equivale a 10^{-9} metros) y 100 nm. Esto es importante, ya que el poder mínimo de resolución del ojo humano es de 0,2 mm. La diferencia fundamental es que el Microscopio Óptico posee un mínimo de visualización con lentes de inmersión de 200 nm (Ver esquema).

El pionero de esta técnica fue el Dr. Hoffman, quien observó las ventajas mencionadas anteriormente.

En un principio fue utilizada para analizar patologías

renales, donde este investigador observaba depósitos de inmunocomplejos a nivel del glomérulo renal, aumento de las membranas basales de los capilares o de células y matriz mesangial, etc.^{7,8}.

Hoffman siempre consideró que era la *Técnica del futuro*, ya que permite a los morfólogos inferir conceptos subcelulares sin utilizar técnicas más sofisticadas y costosas.

En la actualidad se continúa utilizando para diferentes órganos, sistemas e incluso organelas. Asimismo, se pueden analizar los depósitos de diferentes sustancias en patologías de atesoramiento lisosomal (PAL) tales como lipofuscinosis, glucogenosis, etc.

Debido a que la piel es el órgano más extenso del organismo, en el cual se reflejan patologías propias de la misma y también entidades sistémicas, hace que esta técnica se transforme en una ayuda muy poderosa para realizar diagnósticos certeros y rápidos.

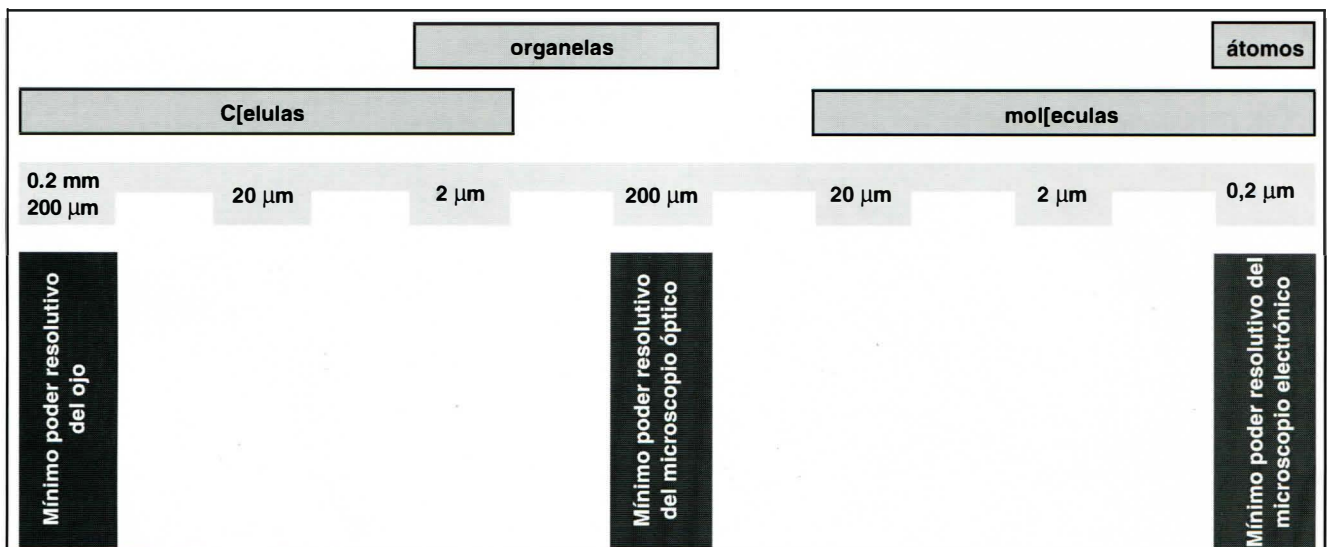
La utilización y el conocimiento de esta técnica permite admitir y tomar como propio el concepto fundamental de E.B. Wilson, biólogo celular: "*La clave para cada uno de los problemas biológicos finalmente se debe buscar en la célula, porque cada organismo viviente es, o a veces ha sido una célula*".

La piel no sólo está compuesta de queratinocitos, estroma, glándulas y vasos, sino que además posee un sistema inmunológico (SIP) eficaz, rápido, el cual refleja diferentes respuestas.

En este trabajo, la técnica de HRLM o MOAR permitió identificar en forma fehaciente los elementos del sis-

Esquema N° 1

Esquema comparativo del poder de resolución de las células y sus componentes, por medio de diferentes técnicas de observación



tema inmune, los cuales eran linfocitos B y su expresión terminal las células plasmáticas. Esto determinó que tipo de respuesta estaba realizando ese paciente, la cual era fundamentalmente HUMORAL y no CELULAR.

Sin esta técnica, no hubiésemos podido enfrentar el desafío de un diagnóstico de respuesta inmunológica de tipo humoral, ya que observamos células plasmáticas, con sus característicos cuerpos de Russell y las vacuolas secretorias.

Se reconoce desde hace tiempo que los linfocitos T (L_T) son mucho más importantes en la respuesta inmunitaria antitumoral que los anticuerpos (ac). Sin embargo, todos los individuos que padecen neoplasias malignas, producen ac contra antígenos tumorales. Estos últimos, en general son moléculas que no se expresan en tejidos normales, de manera tal que no inducen tolerancia^{1 4 9-15}.

In vitro, se ha demostrado que los ac pueden destruir células tumorales por medio de la activación del complemento o por citocinas expresadas por macrófagos. *In vivo*, aún no se conocen en forma total los mecanismos involucrados.

En el caso estudiado por nosotros, en ninguna de las secciones analizadas observamos macrófagos o células T, por lo que inferimos que esta neoplasia en particular posee baja inmunogenicidad. Esta puede ser debida a varias causas: pérdida de proteínas oncogénicas, incapacidad del huésped para estimular al linfocito T, ausencia de co-estimuladores etc.¹⁰⁻¹².

Una hipótesis atractiva en este caso en particular es que la presencia de células plasmáticas, generadoras de anticuerpos, se produciría por la modulación de ag. antitumorales, los cuales enviarían señales al linfocito B para que éste madure, se transforme en célula plasmática y produzca anticuerpos.

El estudio exhaustivo de la inmunovigilancia humoral permitirá en un futuro próximo conocer si el L_T cumple un rol protector frente a la aparición y/o proliferación de neoplasias malignas. Esto permitiría crear nuevas estrategias terapéuticas, por ejemplo ac. unidos a citostáticos, los cuales lisarían a las células malignas^{1 13-15}.

Esto disminuiría la morbimortalidad, generando bien-

estar al paciente, siendo menores los costos y el tiempo que afectan económicamente al sistema de salud.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbas, A.; Lichtman, A.; Pober, J.: Inmunología celular y molecular. Edit. Interamericana - Mc Graw-Hill. Barcelona; 1995; págs. 399-428.
2. Black, H.; Chang, J.: Etiologic related studies of ultraviolet light mediated carcinogenesis. **Oncology** 1976; 33: 345-351.
3. Brosch Haseltine, W.: UV induced mutation hotspots occur at DNA damage. **Nature** 1982; 298: 189-193.
4. Cohen, S.; Ellwin, L.: Genetic errors cell proliferation and carcinogenesis. **Cancer Res** 1991; 64: 6493-6497.
5. Cotran, R.; Kumar, V.; Collins, T.: Patología estructural funcional, 6ª edición. McGraw Hill-Interamericana de España. S.A.U. Madrid; 2000.
6. Dzubow, L.; Grosman, D. Carcinoma de células escamosas. **Cáncer de Piel**. Editorial Médica Panamericana 1993; págs.91-102.
7. Hoffman, E.; Flores, T.: High resolution light microscopy in renal Pathology. **Am J Clin Pathol** 1981; 76: 636-639.
8. Hoffman, E.; Flores, T.; Rodríguez, F.; Coover, J.: High resolution light microscopy: Histotechnology of the future?. **J Histotechnol** 1992; 15: 57-65.
9. Lang, P.; Maize, J.: Carcinoma de células basales de piel. Cap. Nº 4 1993 P 53-84 IV Edición. Ed. Interamericana España. 2000; págs. 1215-1248.
10. Lanzavecchia, A.: Identifying strategies for immune intervention. **Science** 1993; 260: 937-944.
11. Murphy, G.; Mihm, M. Jr.: La Piel. En: Patología Estructural y Funcional. Mc Graw Hill Interamericana. VI Edición; 2001; págs. 230-1231.
12. Noss, G.: Cellular and molecular mechanisms of lymphocyte tolerance. **Adv Immunol** 1992; 52: 283-331.
13. Rosenberg, S.; Spiess, P.; Lafraniere, R.: A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. **Science** 1986; 233: 1318-1321.
14. Urban, J.L.; Schreiber, H.: Tumor antigens. **Annual Rev Immunol** 1992; 10: 617-644.
15. Viteta, E.; Fernández Botran, C.; Myers, C.; Sanders, M.: Cellular interactions in the humoral immune response. **Adv Immunol** 1989; 45: 1-105.

Dirección postal:

M.E.D. de Cabalier

Santa Rosa 1564. Hospital Nacional de Clínicas. Córdoba.

E-mail: medcabalier@hotmail.com

silviafrede@yahoo.com.ar