

DERMATOPATOLOGIA

Análise imuno-histoquímica das células de Langerhans epidérmicas positivas para S100 no dermatofibroma^{☆,☆☆}



Mahmoud Rezk Abdelwhaed Hussein 

Departamento de Patologia, Assuit University Hospital, Assuit, Egito

Recebido em 3 de fevereiro de 2020; aceito em 12 de abril de 2020

Disponível na Internet em 18 de agosto de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Histiocitoma fibroso benigno;
Neoplasias cutâneas;
Proteínas S100

Resumo O dermatofibroma é neoplasia fibro-histiocítica dérmica. As células de Langerhans são as células imunocompetentes da epiderme e representam a primeira barreira de defesa do sistema imunológico em relação ao meio ambiente. Este estudo teve como objetivo comparar imuno-histologicamente a densidade das células de Langerhans positivas para S100 na epiderme peritumoral saudável com as células da epiderme sobrejacente a dermatofibromas (20 casos), usaram-se anticorpos contra a molécula S100 (um marcador imunofenotípico das células de Langerhans). O grupo controle (pele normal e saudável) incluiu 10 indivíduos saudáveis, pareados por sexo e idade, que foram submetidos a biópsias de lesões cutâneas benignas. Observou-se densidade significativamente alta das células de Langerhans na epiderme da pele saudável ($6,00 \pm 0,29$) e na epiderme peritumoral ($6,44 \pm 0,41$) quando comparadas àquelas na epiderme que recobria o tumor ($1,44 \pm 0,33$; $p < 0,05$). O déficit quantitativo das células de Langerhans na epiderme sobrejacente ao dermatofibroma pode ser um fator possível em seu desenvolvimento.

© 2020 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

As células de Langerhans (CL) são as células apresentadoras de antígeno exclusivas da epiderme humana normal. Elas se originam de duas fontes: do saco vitelino extraembrionário

e de precursores (monócitos) no fígado fetal. As CL representam cerca de 3% da população celular na epiderme e são vistas em cortes histológicos corados com hematoxilina e eosina como “células claras” nas camadas suprabasais. A expressão de CD1a, langerina e S100 são os marcadores imunofenotípicos que distinguem as CL de outras células dendríticas.¹

As CL desempenham papel relevante na vigilância imunológica e, após a ativação, migram da epiderme para os linfonodos. As CL podem capturar antígenos, ativar células T indiferenciadas (*naive*) e desencadear uma resposta imune específica de células T com sua expansão e diferenciação

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.04.006>

☆ Como citar este artigo: Hussein MR. Immunohistochemical analysis of S100-positive epidermal Langerhans cells in dermatofibroma. An Bras Dermatol. 2020;95:627–30.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Patologia, Assuit University Hospital, Assuit University, Assuit, Egito.

E-mail: frcpath17@gmail.com

clonal em células T efectoras e de memória.² Alterações na distribuição das CL ocorrem na epiderme peritumoral e na epiderme que cobre os tumores dérmicos.³ Dermatofibroma é um tumor dermatológico comum que geralmente afeta os membros inferiores de mulheres. Alguns autores consideram o dermatofibroma um processo reativo, mas outros o consideram tumor benigno de fibroblastos, miofibroblastos ou mesmo dendrócitos dérmicos.⁴ O presente estudo compara a densidade de CL positivas para S100 na epiderme peritumoral e na epiderme que recobre as células neoplásicas no dermatofibroma.

Este estudo retrospectivo incluiu amostras de pele fixadas em formalina e embocadas em parafina de 20 casos de dermatofibroma. A idade média dos pacientes foi de $49,40 \pm 3,34$ anos. As amostras foram coletadas de pacientes sem histórico de alterações imunológicas. O grupo controle (pele normal e saudável) incluiu 10 indivíduos saudáveis, pareados por sexo e idade, submetidos a biópsias de pele por lesões benignas, bem como a pele peritumoral saudável (pele saudável adjacente aos tumores). Os tecidos fixados em formalina e embocados em parafina foram submetidos a análise imuno-histológica para CL com anticorpos contra o antígeno S100, usou-se o método da peroxidase/diaminobenzidina, similarmente a estudo anterior.⁵ Os controles externos incluíram melanoma (para S100). Os controles negativos incluíram cortes histológicos que não foram incubados com os anticorpos primários (substituídos por PBS).⁵ Os controles positivos e negativos produziram resultados positivos e negativos, respectivamente, indicaram a validade dos resultados.

As células imunorreativas com S100 foram contadas com microscópio óptico Olympus, como relatado por outros grupos.⁶ As imagens foram feitas com câmera digital DFC450. A epiderme foi examinada sob pequeno aumento e os *hot spots* foram identificados. As CL positivas para S100 em cada 1.000 células epidérmicas foram contadas com aumento de $\times 400$. As CL imunorreativas com imunocoloração marrom ou vermelha e um núcleo visível foram consideradas positivas, bem como os dendritos. Os resultados foram relatados como média e erro padrão das médias. Foi usado o teste *t* de Student, com $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

CL positivas para S100 foram observadas na camada espinhosa (corpos celulares), seus dendritos se estendem para as camadas suprabasal e para a córnea, tanto na epiderme saudável (grupo controle), na epiderme peritumoral quanto na epiderme que recobre o tumor (dermatofibroma). Não foram observadas CL nas camadas granulosa e córnea (fig. 1). As densidades das CL positivas para S100 foram $6,00 \pm 0,29$ na epiderme da pele saudável e $6,44 \pm 0,41$ na epiderme peritumoral. Nos dermatofibromas, as densidades de CL positivas para S100 variaram entre a epiderme peritumoral e a epiderme que recobre o tumor. A densidade média dessas células na epiderme acima do dermatofibroma foi de $1,44 \pm 0,33$. A diferença de densidade de CL positivas para S100 entre a pele saudável (pele normal/grupo controle e epiderme peritumoral) e epiderme tumoral foi estatisticamente significante ($p < 0,000$; fig. 1).

Subseqüentemente, as CL foram examinadas e pontuadas na área peritumoral saudável adjacente da epiderme e na área epidérmica que recobre as células neoplásicas

fibro-histiocíticas do dermatofibroma. No presente estudo, o número de CL que expressaram a molécula S100 foi menor na epiderme que recobre o dermatofibroma do que nas amostras de pele peritumoral saudável. Essas variações confirmam o déficit quantitativo das CL como um possível fator no desenvolvimento do dermatofibroma e são similares aos resultados de estudos anteriores em outros tumores de pele.⁶ Shevchuk et al. examinaram os valores de expressão de CL por meio de anticorpos contra CD1a e langerina (marcadores fenotípicos para LCs) com imuno-histoquímicos em pele saudável, ceratose actínica, carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular. Em comparação com a pele normal, a densidade de CL foi menor no carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular.⁶

O aumento da densidade de CL na epiderme peritumoral do dermatofibroma sugere forte resposta imunológica dessa área para impedir o crescimento do tumor, resulta em uma forma mais localizada e restrita da proliferação fibro-histiocítica dérmica. Essa suprarregulação das CL pode ser devida a alterações nos fatores de crescimento e citocinas,⁷ apoptose e nos efeitos citotóxicos diretos das células tumorais. Várias proteínas estão associadas ao desenvolvimento, à diferenciação e manutenção de CL, entre as quais o fator de crescimento transformador beta (TGF β), IL-34, BMP-7, integrina (ITG) avb6 e ITGavb8.^{7,8} Esse autor propõe que o aumento da densidade de CL na epiderme peritumoral do dermatofibroma se deve à suprarregulação dessas moléculas. As ativinas A (membros da família TGF β) podem induzir a diferenciação de monócitos humanos em CL e, portanto, são importantes para preencher a epiderme com CL.⁹ Prurido (trauma mecânico) e alterações inflamatórias sobrepostas são eventos comuns associados ao dermatofibroma (dermatofibroma irritado ou inflamado). É possível que o trauma mecânico e a resposta inflamatória associada sejam os mecanismos subjacentes à perda de CL na epiderme que cobre o tumor. Como respaldo a essa hipótese, as CL deixam a epiderme em resposta a estímulos inflamatórios ou a remoção delicada com fita adesiva (*tape stripping*).¹⁰ Também é possível que as células neoplásicas do dermatofibroma exerçam efeitos citotóxicos diretos nas CL; a perda dessas células pode ser reflexo desses efeitos.

O presente estudo observou redução no número de CL epidérmicas positivas para S100 sobre as áreas do tumor em comparação com o observado na epiderme peritumoral. É importante avaliar as alterações das moléculas que contribuem para o déficit quantitativo de CL na epiderme que cobre o dermatofibroma, como TGF β , IL-34, BMP-7, ITGavb6 e ITGavb8.^{7,8}

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição do autor

Mahmoud Rezk Abdelwhaed Hussein: estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta

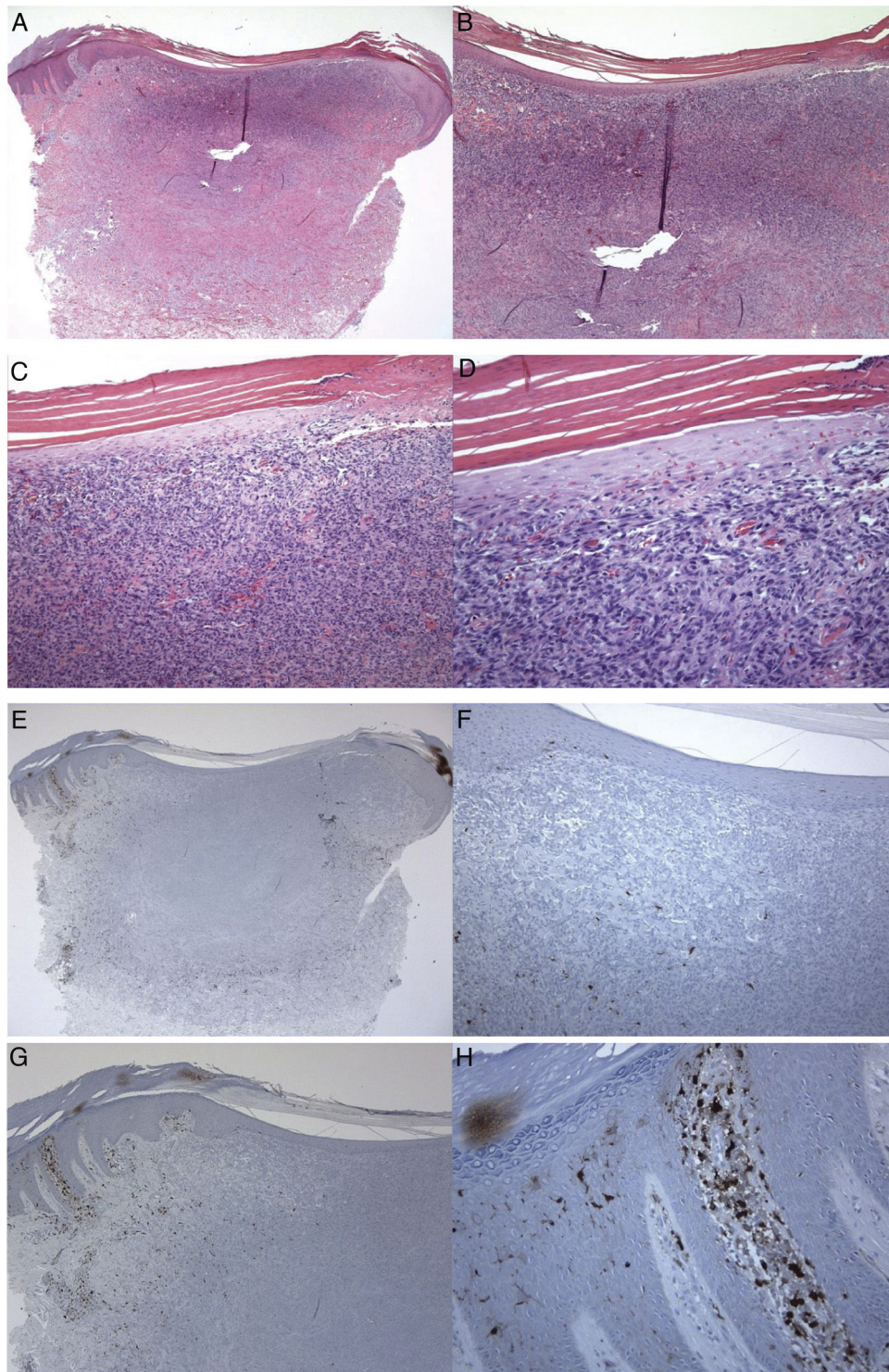


Figura 1 Paciente do sexo masculino, 35 anos, com lesão ceratótica na coxa esquerda. A observação clínica incluiu dermatofibroma e acantoma no diagnóstico diferencial. (A-D), histologicamente, observa-se epiderme hiperparaceratótica sobrejacente a uma proliferação dérmica mal delimitada, composta por células fusiformes intersticiais mitoticamente inativas. Algumas áreas do tumor (porção superior) eram densamente celulares, enquanto outras (porções média e inferior) eram escleróticas e hipocelulares. A epiderme sobrejacente se apresenta atenuada sobre o tumor quando comparada à epiderme peritumoral hiperplásica. Dentro do tumor, observa-se aprisionamento de colágeno, vasos de paredes finas e hemorragia. (E-H), epiderme peritumoral que mostra várias células de Langerhans positivas para S100 localizadas principalmente na camada espinhosa. As células de Langerhans estão quase ausentes na epiderme que cobre o tumor. Ampliações: A e E, 20×; B e F, 40×; C e G, 100 ×; D e H, 400×.

propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Conflitos de interesse

Nenhum.

Referências

1. Romani N, Clausen BE, Stoitzner P. Langerhans cells and more: langerin-expressing dendritic cell subsets in the skin. *Immunol Rev.* 2010;234:120–41.
2. Ayala-Garcia I, Hernandez-Segura AM, Castell-Rodríguez A, Alvarez Pérez SJ, Téllez BH, Ramírez-González MD. Participation of epidermal Langerhans cells in human pathology and their potential as targets for drug development: a review of literature. *Proc West Pharmacol Soc.* 2005;48:13–20.
3. Mardones F, Zemelman V, Sazunic I, Morales C, Palma K, Vargas M. CD1a+ Langerhans cells in the peritumoral epidermis of basal cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:700–5.
4. Aiba S, Tagami H. Phorbol 12-myristate 13-acetate can transform monocyte-derived dendritic cells to different cell types similar to those found in dermatofibroma. A possible in vitro model of the histogenesis of dermatofibroma. *J Cutan Pathol.* 1998;25:65–71.
5. Hussein MR, Sayed RH, Abu-Dief EE. Immune cell profile in invasive cholesteatomas: preliminary findings. *Exp Mol Pathol.* 2010;88:316–23.
6. Shevchuk Z, Filip A, Shevchuk V, Kashuba E. Number of Langerhans cells is decreased in premalignant keratosis and skin cancers. *Exp Oncol.* 2014;36:34–7.
7. Kinoshita M, Ogawa Y, Yamamoto S, Simada S, Harada K, Kawamura T. Downregulation of integrin-alpha6 on keratinocytes in the scar of lichen planopilaris and folliculitis decalvans: relevance for the disappearance of epidermal Langerhans cells. *J Dermatol.* 2019;46:610–4.
8. Stoitzner P, Stössel H, Wankell M, Hofer S, Heufler C, Werner S, et al. Langerhans cells are strongly reduced in the skin of transgenic mice overexpressing follistatin in the epidermis. *Eur J Cell Biol.* 2005;84:733–41.
9. Musso T, Scutera S, Vermi W, Daniele R, Fornaro M, Castagnoli C, et al., Activin A. induces Langerhans cell differentiation in vitro and in human skin explants. *PLoS One.* 2008;3:e3271.
10. Holzmann S, Tripp CH, Schmuth M, et al. A model system using tape stripping for characterization of Langerhans cell-precursors in vivo. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1165–74.