

ESTUDIO DE LA INMUNIDAD CELULAR IN SITU EN ERITEMA DISCROMICO PERSTANS Y VITILIGO

Pérez A., R.
Henríquez A., J. J.
Gross, A.
Tapia, F. J.
Mosca, W. y
Convit, J.

INSTITUTO DE BIOMEDICINA
Caracas

INTRODUCCION

El Eritema Discrómico Perstans (EDP) es un desorden dermatológico poco común, caracterizado por discromias persistentes maculares cenicientas-grisáceas, asociadas comúnmente con un borde externo policíclico activo.⁽¹⁾ La mayoría de los casos descritos han sido en Latino-Americanos⁽¹⁾ ⁽²⁾⁽³⁾ sin embargo se han reportado casos en diferentes partes del mundo.⁽⁴⁾⁽⁵⁾ Los hallazgos histológicos incluyen una degeneración hidrópica o liquefacción de la capa basal epidérmica, que explicaría la "incontinencia pigmentaria" en la dermis. La melarina es fagocitada por los macrófagos, causando la característica coloración gris-cenicienta. Otros hallazgos histopatológicos incluyen edema de las papilas dérmicas y un infiltrado perivascular de intensidad variable en la dermis papilar y sub-papilar constituido principalmente por linfocitos e histiocitos. Ocasionalmente, pueden ser vistos cuerpos coloides o cuerpos de Civatte.⁽¹⁾⁽⁵⁾ La ultraestructura, inespecífica, incluye retracción desmosómica, vacuolización y melanofagocitosis dérmica.⁽⁶⁾

El Vitiligo es otra patología cutánea caracterizada por máculas depigmentadas, demarcadas en forma irregular y usualmente rodeadas por piel hiperpigmentada.⁽⁷⁾ El proceso esencial en Vitiligo es la destrucción progresiva de melanocitos.⁽⁸⁾⁽⁹⁾ Se ha descrito la presencia de un infiltrado de leve a moderado linfocítico en el borde de las

RESUMEN El Eritema Discrómico Perstans (EDP) y el Vitiligo son dos dermatosis pigmentarias cutáneas de etiología desconocida. En el presente estudio los infiltrados leucocitarios de EDP (n=10) y de Vitiligo (n=5) fueron estudiados, usando la técnica de inmunoperoxidasa de avidinabiotina (ABC) y anticuerpos monoclonales que reconocen las siguientes subpoblaciones celulares: T-Supresor Citotóxico (CD8=Leu-2), T-cooperadores (CD4=OKT4), T-Supresores (Leu-15), Pan-T (Leu-4), Macrófagos (Leu-M3) y células de Langerhans (CD1=Leu-6), y marcadores celulares para antígeno Ia, Gamma Interferón, Interleucina-2 y receptor para Interleucina-2. El análisis inmunocitoquímico mostró una acumulación selectiva de células T-Citotóxicas Leu-4+, Leu-2+, Leu-15 en la epidermis tanto de EDP como de lesiones recientes de Vitiligo. Además, un aumento en el número de células de Langerhans epidérmicas Leu-6 se observó en algunos de los casos de EDP y de Vitiligo. La relación CD4/CD8 en las lesiones y en piel no envuelta para ambos desórdenes no mostró diferencias significativas, no obstante valores menores que uno se apreciaron sólo en los infiltrados de piel lesionada. Los macrófagos en los infiltrados dérmicos de EDP se encontraban generalmente yuxtapuestos al pigmento melánico. Los linfocitos que expresaban en su superficie antígenos tipo TAC, IL-2 y Gamma Interferón, fueron muy pocas en los infiltrados dérmicos. Algunas células NK se encontraban también presentes en la epidermis enferma. Estas observaciones morfológicas sugieren una importante participación de la inmunidad celular en la discromia de diversos desórdenes pigmentarios cutáneos.

áreas depigmentadas.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ Además se han reportado variaciones en el número de las células de Langerhans en la epidermis vitiliginosa.⁽⁷⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾ Los estudios ultraestructurales han confirmado la ausencia de melanocitos en

áreas de vitiligo de larga evolución⁽¹²⁾ y degeneración de melanocitos alrededor de las máculas hipopigmentadas.⁽⁹⁾ Los mecanismos patogénicos tanto de EDP como de Vitiligo no son claros.



Figura A:
Paciente con Eritema Discroímico Perstans, donde se aprecian las típicas manchas cenicientas, con su borde externo policíclico, bien definido.

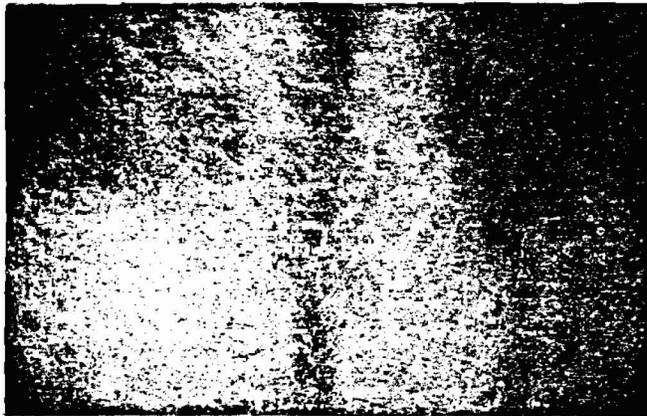


Figura B:
Manchas gris pizarra, localizadas en la espalda de un paciente con Eritema Discroímico Perstans.

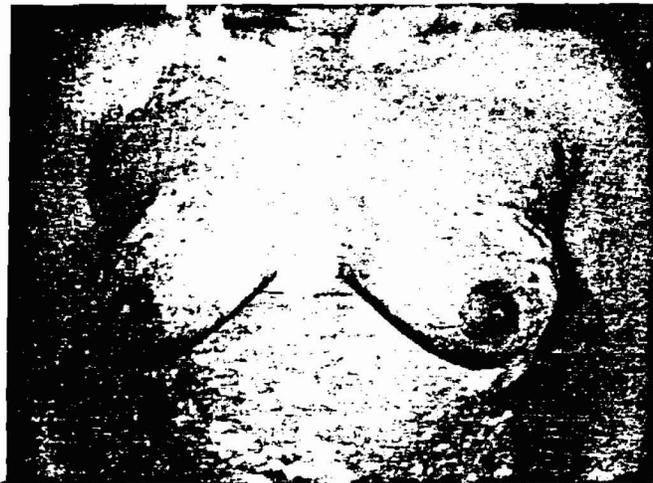


Figura C:
Vitiligo: Máculas acrómicas de distribución simétrica, típicas de la enfermedad.

Ya que el EDP y el Vitiligo han sido asociados con desórdenes del sistema inmune⁽⁵⁾⁽⁷⁾ hemos estudiado las interrelaciones de la inmunidad celular, analizando las subpoblaciones de células mononucleares en la piel de pacientes con estas enfermedades, usando técnicas de inmunoperoxidasa y anticuerpos monoclonales.

MATERIALES Y METODOS

Pacientes:

Basándose en criterios clínicos e histológicos se caracterizaron tanto a los pacientes de EDP (n=10) como a los de Vitiligo (n=5)⁽¹⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾. La duración de la enfermedad varió de 10 meses a 6 años en EDP y de 2 semanas a 4 años en Vitiligo. La edad media \pm DS fue de 33 ± 24 años en EDP y de 31 ± 22 años en Vitiligo.

Bajo anestesia local (xilocaína 2^o/o)

se realizaron biopsias con bisturí (10x 15mm) y con "sacabocado" (5mm en diámetro), de las lesiones y de piel no lesionada. Las lesiones de piel no lesionada fueron tomadas usualmente de un área distante, no expuesta al sol. Biopsias de piel normal (n=4), también fueron tomadas de voluntarios sanos sin patología cutánea evidente. Para los estudios de inmunoperoxidasa, las biopsias de piel fueron embebidas en OCT (Lab Tek, Miles Labs, Inc., U.S.A.), congeladas en Nitrógeno líquido (N₂liq) y almacenadas a -20°C hasta su uso.

Anticuerpos Monoclonales:

Anticuerpos monoclonales bien caracterizados fueron diluidos en una solución bufer-fosfato salina modificada a pH 7.2 (PBS)⁽¹⁶⁾. Estos anticuerpos reconocen los marcadores de células mononucleares para las siguientes sub-

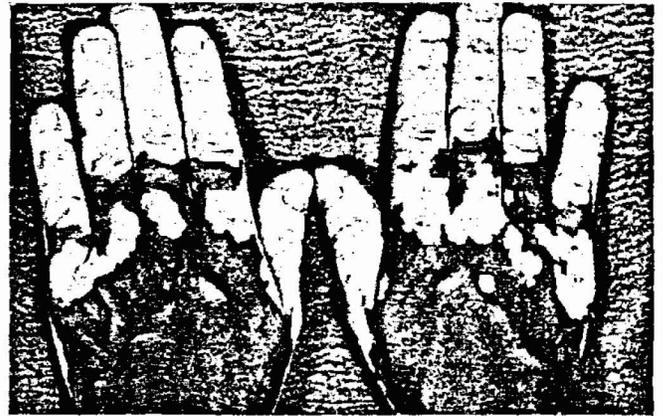


Figura D:
Manchas acrómicas, de bordes bien definidos, con localización acral típica de los pacientes con Vitiligo.



Figura E:
Eritema Discroímico Perstans; H.E. 200X. Se observa la degeneración por licuefacción de la capa basal epidérmica, la caída de pigmento hacia la dermis y el infiltrado perivascular leve en dermis superior constituido principalmente por linfocitos e histiocitos, típico de la enfermedad.



Figura F:
Vitiligo, borde de
lesión; H.E. 200X.
Se observa el
infiltrado leve de
predominio
linfocítico, propio
del borde de las
áreas
depigmentadas.

poblaciones:⁽¹⁷⁾ T-Supresores/Cito-tóxicos (CD8=Leu-2, dil 1:100), Pan T (Leu-4, dil 1:100), células de Langerhans (CD1=Leu-6, dil 1:100), T-Supresores (Leu-15, dil 1:25), Macrófagos (Leu-M3, dil 1:50), adquiridos de Becton Dickenson, Inc., U.S.A.; T-Cooperadores (CD4=OKT4, dil 1:50), adquiridos de Ortho Diagnostics, Inc., U.S.A.; HLA-DR (I2, dil 1:100), adquirido de Coulter Clone Inc., U.S.A.; Interleucina-2 (IL2, dil 1:100), receptor de Interleucina-2 (CD22=TAC, dil 1:5000) donado por el Dr. S. Gillis (Immunex Corp, Seattle, U.S.A.); células asesinas naturales (natural killer= NK) (B73.1, dil 1:100) y Gamma Interferón (B133.3, dil 1:100) donado por el Dr. G. Trinchieri (The Wistar Institute for Anatomy and Cell Biology, Philadelphia, U.S.A.).

Procedimiento de Marcaje por Inmunoperoxidasa:

Cortes congelados (5µm) fueron realizados con un criostato, se dejaron secar al aire durante la noche antes de realizar la inmunotinción. Se tiñeron algunos cortes con hematoxilina-eosina (H&E).

La inmunotinción se realizó de acuerdo a la técnica de inmunoperoxidasa de avidina-biotina (ABC)⁽¹⁸⁾ con cortes tratados de la siguiente manera: 1.) Fijación en acetona, 10 minutos; 2.) PBS, 5 minutos; 3.) Anticuerpo monoclonal primario (dilución óptima), 15 minutos; 4.) PBS, 5 minutos; 5.) IgG de caballo antirratón biotinada (Vector Labs, Inc., U.S.A.) 1:30 en PBS (50µg/ml), 15 minutos; 6.) PBS, 5 minutos; 7.) ABC (Vectastain kit, Vector Labs, Inc., U.S.A.) 1:100, 15 mi-

nutos; 8.) PBS, 5 minutos; 9.) Revelado por 10 minutos con 90µM H₂O₂ y 3-amino-9-ethyl-carbazole (concentración final de 0.88mM) que fue a su vez disuelto en 50 mM de N-N-dimethyl-formamide en 0.1 M de bufer-acetato, pH 5.2; 10.) Lavado en agua; 11.) Tinción de contraste con hematoxilina de Mayer y montaje en gelatina glicerina-da.

Los controles consistieron en la omisión del anticuerpo primario.

Cuantificación de células mononucleares:

El conteo celular fue realizado usando un microscopio de luz con un ocular con escala milimetrada (Carl Zeiss, Germany), para determinar el número de células/mm² de infiltrado dérmico o epidérmico. Sólo las células que mostraron una inmunotinción marrón-rojiza y un núcleo visible fueron contadas como positivas. Los porcentajes fenotípicos en los infiltrados dérmicos fueron calculados asumiendo que existen 3600 células/mm² de infiltrado.⁽¹⁹⁾

Análisis Estadístico:

La cuantificación celular fue expresada como la media ± DS por mm² de infiltrado dérmico o epidérmico.

Los análisis estadísticos fueron realizados usando el test de suma de rangos de Wilcoxon.

RESULTADOS

Los análisis histológicos de la piel de las dos patologías confirmaron el diagnóstico de EDP y de Vitiligo.

Los estudios inmunocitoquímicos mostraron una alta densidad de células mononucleares marcando el fenotipo Leu-4, Leu-2, OKT4 y Leu-M3 en el infiltrado dérmico de pacientes con las dos enfermedades (Tabla I). Los linfocitos - T que poseían el fenotipo Leu-2 tendían a organizarse en la periferia de los infiltrados, mientras que los linfocitos OKT4 +, presentaron mayor localización hacia el centro (Fig. 1a, b). La observación más importante fue una acumulación selectiva de linfocitos - T Leu-4 +, Leu-2 +, Leu-15 -, en la epidermis, principalmente en la capa basal y hacia la capa de Malpighio, en lesiones de EDP y de Vitiligo activo. Linfocitos Leu-15 + sólo se observaron en los infiltrados dérmicos. La acumulación de linfocitos - T en la capa basal de la epidermis fue generalmente observada en las áreas de "incontinencia pigmentaria" y en las áreas depigmentadas del Vitiligo (Fig. 2, 3, Tabla II). Células T - Citotóxicas, pero en mucho menor número, fueron también observadas en la epidermis de los controles sanos, sin embargo su densidad era mucho mayor en las lesiones de ambas enfermedades.

Además, se observó un aumento en el número de las células de Langerhans epidérmicas, Leu-6 +, en algunos casos de ambas enfermedades (Fig. 4, Tabla II). En EDP había también células dendríticas Leu-6 + dentro del infiltrado dérmico, generalmente adyacente al pigmento melánico (Fig. 5).

La relación CD4/CD8 en ambas patologías, tanto en lesión como en piel no resultó significativamente diferente (Fig. 6, Tabla I). Sin embargo, valores menores de 1 sólo se observaron en las lesiones de ambas enfermedades.

Los macrófagos Leu-M3+ ocuparon aproximadamente el 10% del infiltrado en ambas enfermedades (Tabla I).

Los linfocitos que expresaban el antígeno de superficie para TAC, IL2 y gamma interferón eran muy poco frecuentes en los infiltrados dérmicos, tanto en EDP como en Vitiligo. En forma similar, observamos pocas células expresando el marcador B73.1 de las células asesinas naturales (NK), pero algunas se localizaban en la capa basal epidérmica de las lesiones.

TABLA I

Densidades de células mononucleares en los infiltrados dérmicos de lesiones de eritema discrómico perstans (EDP), vitiligo (VL), piel no lesionada de pacientes vitiliginosos (PPV) y piel normal control (PN)

Anticuerpo Monoclonal	EDP	PN	p	VL	PPV	p
CD4=OKT4	1286±225 ^a	845±256	<.05	711±318	795±400	NS ^b
CD8=Leu-2	1118±355	594±302	<.01	727±491	722±394	NS
Leu-5	1589±342	819±441	<.05	571±135	527±104	<.05
Leu-4	1589±342	819±441	<.05	860±391	803±298	NS
Leu-M3	405±153	344±85	NS	381±185	569±133	NS
CD4/CD8	1.23±0.37	1.52±0.31	NS	1.29±0.69	1.17±0.30	NS

a Número de células/mm² en el infiltrado dérmico ± la desviación estándar.
b NS= No significativo.

TABLA II

Densidad de células mononucleares en la epidermis de lesiones de eritema discrómico perstans (EDP), vitiligo (VL), piel no lesionada vitiliginosa (PPV) y piel normal control (PN)

Anticuerpo Monoclonal	EDP	PN	p	VL	PPV	p
CD1=Leu-6	1084±905 ^a	658±265	<.05	857±333	842±330	NS ^b
CD8=Leu-2	113±85	4±6	<.05	40±22	11±9	<.05

a Número de células por mm² de epidermis.
b NS=No significativo.

DISCUSION

La presencia de linfocitos - T con el fenotipo T - supresor/citotóxico en la unión dermoepidérmica y dentro de la epidermis ha sido previamente descrito en lesiones tempranas de psoriasis⁽²⁰⁾ (21), lupus eritematoso⁽²⁰⁾, liquen plano⁽²⁰⁾(22)(23), dermatitis atópica⁽²⁴⁾ y en el epitelio duodenal en pacientes con dermatitis herpetiforme.⁽²⁵⁾ En forma similar estos grupos de células T han sido también observados en la epidermis de piel normal⁽²⁰⁾ y en el epitelio intestinal⁽²⁶⁾, sugiriendo que estas células sean epiteliotrópicas. Sin embargo, el observado aumento de estas células en las lesiones es una fuerte evidencia de un posible rol fisiológico, bien como células de vigilancia o como partícipes del proceso patogénico que altera el melanocito u otra célula epidérmica.

Este estudio mostró una acumulación selectiva de linfocitos - T Leu-2 + en la capa basal epidérmica de estas dos patologías cutáneas no relacionadas. Además, el uso en este estudio de un anticuerpo monoclonal nuevo, Leu-15, que permite la diferenciación de T-supresores de las subpoblaciones T-citotóxicas⁽²⁷⁾(28)(29), ayudó a la identificación de estas células epidérmicas Leu-2 + como linfocitos T - citotóxicos, ya que células Leu-15 + no se observaron en la epidermis. También hemos observado que el anticuerpo



Figura 1a:
Coloración Leu-2 en el infiltrado de Eritema Discrómico Perstans. Las células que marcaron positivas para el fenotipo Supresor/Citotóxico, tendían a organizarse hacia la periferia del infiltrado.
X 500, escala de la barra=20µm.



Figura 1b:
Coloración OKT4 en el infiltrado de Eritema Discrómico Perstans. Las células con el fenotipo de cooperadoras se distribuyeron por el infiltrado (anillos pequeños oscuros).
X 500, escala de la barra=20µm.



Figura 2:
Coloración Leu-2 en la epidermis de una lesión de Eritema Discrómico Perstans. Células positivas (marcadas con flechas) se observan en la capa basal y en la capa de Malpighio.
X 500, escala de la barra=10µm.



Figura 4:
Coloración Leu-6 en la epidermis de piel vitiliginosa. Los cuerpos y las dentritas de las células de Langerhans son claramente inmuno-teñidas.
X 500, escala de la barra=10µm.



Figura 3:
Coloración Leu-2 en la epidermis de una lesión reciente (4 meses) de Vitiligo. Una acumulación en la capa basal epidérmica con algunas en la dermis.
X 500, escala de la barra=10µm.

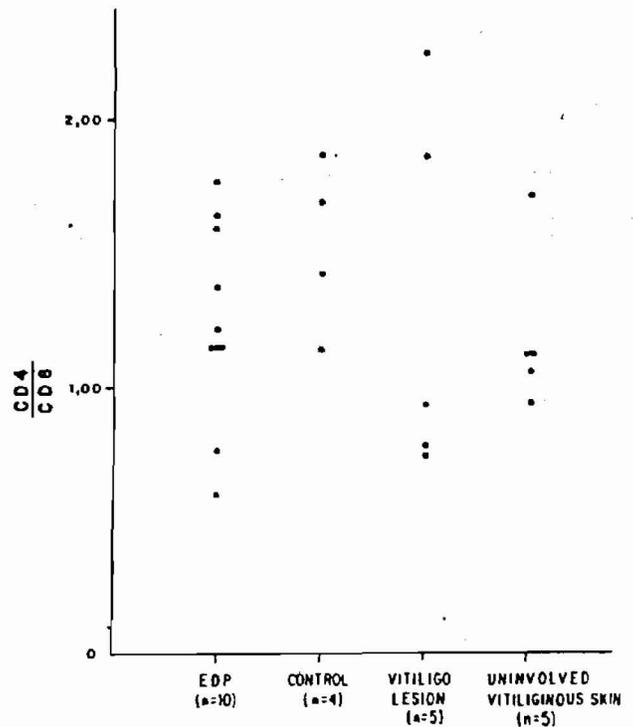


Figura 5:
Coloración Leu-6 en la dermis de Eritema Discrómico Perstans. Las células con el fenotipo Leu-6 (flechas) se encuentran generalmente adyacentes al pigmento melánico (puntas de flechas).
X 500 escala de la barra=10µm.

Leu-15 hace reacciones cruzadas con algunas células dendríticas epidérmicas, más probablemente células de Langerhans que se encuentran aumentadas en los dos desórdenes cutáneos estudiados. Estas células dendríticas Leu-15 + podrían constituir un subgrupo funcional diferente de células inmunes epidérmicas.

La distribución topográfica de las células T - Supresoras/Citotóxicas y de los linfocitos Cooperadores en el infiltrado dérmico observado en EDP y en los casos de Vitiligo es similar a aquél visto en los granulomas de pacientes con lepra tuberculoide⁽³⁰⁾, sugiriendo que este hallazgo pueda ser típico de infiltrados con una buena respuesta de actividad inmunológica. Si aceptamos la idea, de la piel como un órgano "inmunológico mayor"⁽³¹⁾, la presencia de células T - Citotóxicas en la epidermis normal y su aumento en diversas patologías cutáneas, sugiere la posible

Figura 6:
Relación entre células T-cooperadoras/T-supresoras en pacientes con Eritema Discrómico Perstans, Vitiligo, piel no lesionada de pacientes con vitiligo y piel normal control.



importancia de este subgrupo celular en las etapas tempranas y más activas de la respuesta inmune. Nosotros proponemos un posible modelo inmunológico (Fig. 7) para tratar de explicar la posible secuencia de eventos en las enfermedades estudiadas, donde las células epidérmicas se encuentran envueltas. Nuestras observaciones sugieren que una posible causa de la discromia en las enfermedades liquenoides sea un factor o grupo de factores, todavía por establecerse, que actuarían localmente eliminando la normal falta de respuesta antigénica de los melanocitos como es sugerido por la presencia de anticuerpos contra los melanocitos en el suero de pacientes con Vitiligo⁽³²⁾. De esta forma proponemos a las células de Langerhans como células presentadoras de antígeno y a los linfocitos T-Citotóxicos como células efectoras, que pueden selectivamente dañar los melanocitos.

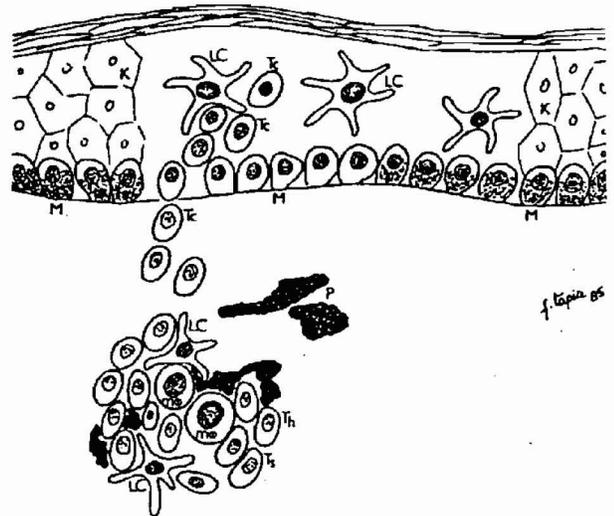
REFERENCIAS

1. Convit, J, Kerdel-Vegas, F, Rodríguez, G: Erythema dyschromicum perstans. A hitherto undescribed skin disease. *J Invest Dermatol* 36: 457-462, 1961.
2. Ramírez, CO: Los cenicientos, problema clínico. Memoria del 1er. Congreso Centroamericano de Dermatología, San Salvador, 5-8 de Diciembre de 1957.
3. Ramírez, CO: Dermatitis cenicienta: estudio epidemiológico de 139 casos. *Dermatol Rev Mex* 10: 133-142, 1966.
4. Stevenson, JR, Miura, M: Erythema dyschromicum perstans (ashy dermatosis). *Arch. Dermatol* 94: 196-199, 1966.
5. Knox, JM, Dodge, BG, Freeman, RG: Erythema dyschromicum perstans. *Arch Dermatol* 97: 262-272, 1968.
6. Soter, NA, Wand, C, Freeman, RG: Ultrastructural pathology of erythema dyschromicum perstans. *J Invest Dermatol* 52: 155-161, 1969.
7. Norlund, JJ, Lerner, AB: Vitiligo: its relationship to systemic disease. *Dermatology Update*, Elsevier North Holland Inc., N.Y., 1979, pp 411-432.
8. Brown, J, Winkelmann, RK, Wolff, K: Langerhans cells in vitiligo. *J Invest Dermatol* 49: 386-390, 1967.
9. Morohashi, M, Hashimoto, K, Goodman, TF Jr, Newton, DE, Rist, T: Ultrastructural studies of vitiligo, Vogt-Koyanagi syndrome and incontinentia pigmenti achromians. *Arch Dermatol*

Figura 7:
Una hipótesis posible de la naturaleza inmunológica de varios desórdenes epidérmicos:

- 1.- Los linfocitos T presentes en la piel normal, probablemente funcionan como células de inmuno-vigilancia.
- 2.- Cuando aparece un desorden epidérmico, un subgrupo de linfocitos T interactúan con células de Langerhans y/o con macrófagos.
- 3.- Después de desarrollarse una respuesta inmune bajo la forma de un infiltrado dérmico, células T-Citotóxicas migran a la epidermis, donde atacarán y destruirán los melanocitos y otros tipos celulares.

LC= Células de Langerhans. Tc= Células T-Citotóxicas. M= Melanocitos. Mφ= Macrófagos. Ts= Células T-Supresoras. Th= Células T-Cooperadoras
K= Queratinocitos



- 113: 755-766, 1977.
10. Bazek, A, Balas, D, Bazek, J: Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. *Ann Dermatol Venereol* 104: 849-853, 1977.
11. Norlund, JJ, Albert, D, Forget, B: Halo nevi and the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Arch Dermatol* 116: 690-692, 1980.
12. Birbeck, MS, Breathnach, AS, Everall, JD: An electron microscope study of basal melanocytes and high level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo. *J Invest Dermatol* 37: 51-64, 1961.
13. Riley, RA: A study of the distribution of epidermal dendritic cells in pigmented and unpigmented skin. *J Invest Dermatol* 48: 28-38, 1967.
14. Lerner, AB: Vitiligo. *J Invest Dermatol* 32: 285-310, 1959.
15. Pinkus, H: Vitiligo-what is it? *J Invest Dermatol* 32: 281-284, 1959.
16. Hofman, FM, Billing, RJ, Parker, JW, Taylor, CR: Cytoplasmic as opposed to surface Ia antigens expressed on human peripheral blood lymphocytes and monocytes. *Clin Exp Immunol* 49: 355-363, 1982.
17. Bernard, A, Bernstein, I, Boumsell, L, Dausset, J, Evans, R, Hansen, J, Haynes, B, Kersey, J, Knapp, W, Mc Michael, A, Milstein, C, Reinherz, E, Ritts, RE, Schlossman, SF: Committee on human leukocyte differentiation antigens: IUIS-WHO Nomenclature Subcommittee. *Bull WHO* 5: 809-811, 1984.
18. Hsu, S-M, Raine, L, Fanger, H: Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques. *J Histochem Cytochem* 29: 577-580, 1981.
19. Modlin, RL, Hofman, FM, Horwitz, DA, Husmann, LA, Gillis, S, Taylor, CR, Rea, TH: In situ identification of cells in human leprosy granulomas with monoclonal antibodies to interleukin-2 and its receptor. *J Immunol* 132: 3085-3090, 1984.
20. Bjerke, JR: Subpopulations of mononuclear cells in lesions in psoriasis, lichen planus and discoid lupus erythematosus studied using monoclonal antibodies. *Acta Dermato Venereol (Stockn)* 62: 477-483, 1982.
21. Hammar, H, Gu, S-Q, Johannesson, A, Sundkvist, K-G, Biberfeld, P: Subpopulations of mononuclear cells in microscopic lesions of psoriatic patients. Selective accumulation of suppressor/cytotoxic T cells in epidermis during the evolution of the skin. *J Invest Dermatol* 83: 416-420, 1984.
22. De Panfilis, G, Manara, GC, Ferrari, C, Manfredi, G, Allegra, F: Imbalance in phenotypic expression of T cell subpopulations during different evolutionary stages of lichen planus lesions. *Acta Dermato venereol (Stockn)* 63: 369-375, 1983.
23. Buechner, SA: T cell subsets and macrophages in lichen planus. In situ identification using monoclonal antibodies and histochemical techniques. *Dermatologica* 169: 325-329, 1984.
24. Rocha, C, de Maubeuge, J, Sarfati M, Song, M, Delespesse, G: Characterization of cellular infiltrates in skin lesions of atopic eczema by means of monoclonal antibodies. *Dermatologica* 169: 330-338, 1984.
25. Ljunghall, K, Löf, L, Forsum, U: T lymphocyte subsets in the duodenal

epithelium in dermatitis herpetiformis. Acta Dermato Venereol (Stockn) 62: 485-489, 1982.

typic features of the subpopulations of Leu-2+ cells that suppresses B cell differentiation. J Immunol 133: 2461-2468, 1984.

Rea, TH: T lymphocyte subsets in the skin of lesions of patients with leprosy. J Am Acad Dermatol 8: 182-189, 1983.

26. Jannosy, G, Tidman, N, Selby, WS, Thomas, JA, Granger, S, Kung, PC, Goldstein, G: Human T lymphocytes of inducer and suppressor type occupy different microenvironments. Nature 288: 81-84, 1980.

29. Clement, LT, Dagg, MK, Landay, A: Characterization of human lymphocyte subpopulations: alloreactive cytotoxic T-lymphocyte precursor and effector cells are phenotypically distinct from Leu-2+ suppressor cells. J Clin Immunol 4: 395-402, 1984.

31. Edelson, RL, Fink, JM: The immunologic function of the skin. Sci Am 252: 34-41, 1985.

27. Landay, A, Clement, LT, Grossi, CE, Gartland, GL: Morphologic and pheno-

30. Modlin, RL, Hofman, FM, Taylor, CR,

32. Naughton, GK, Eisinger, M, Bystryk, JC: Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. J Invest Dermatol 81: 540-542, 1983.

INFORME PRELIMINAR SOBRE RESULTADOS OBTENIDOS POR LA APLICACION DEL L.N 2 MAS RIFAMPICINA EN HERPES SIMPLE RECURRENTE

10 pacientes con Herpes Simple Recurrente con cronicidad regular se trataron con la aplicación de nitrógeno líquido más Rifampicina tópica.

Los pacientes 3 años después del tratamiento se encuentran asintomáticos.

Dr. Oscar Perfetti
Dr. Antolyn Partidas
Dr. Sergio Salcedo

Hospital Puerto Ordaz, Venezuela