

CARACTERIZACION DE LA RESPUESTA INMUNE EN LESIONES CUTANEAS DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO

Dra. Elda Giansante*
Dr. Martín A. Rodríguez**
Dra. Ana M. Blasini**
Dra. Adriana M. Calebotta*
Dr. Oscar Reyes*
Dr. Félix J. Tapia***

Giansante E, Rodríguez M, Blasini A, et al. Caracterización de la respuesta inmune en lesiones cutáneas de pacientes con lupus eritematoso. *Derm Venez* 1993; 31: 8-13.

RESUMEN

Los pacientes con lupus eritematoso presentan múltiples manifestaciones de enfermedad autoinmune, algunas de las cuales han sido asociadas con alteraciones de la inmunidad celular. Existen estudios que señalan a la piel como sitio primario del lupus eritematoso, y al sistema inmune cutáneo con un papel preponderante. En el presente estudio se caracterizaron diferentes subpoblaciones leucocitarias utilizando anticuerpos específicos y la técnica de la avidina-biotina inmunoperoxidasa. Las lesiones de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) presentaron un incremento significativo ($p < 0,05$) de linfocitos T cooperadores-inductores CD4+, linfocitos T supresores-citotóxicos CD8+, linfocitos T $\alpha\beta$ y la molécula de adhesión LFA-1 β , en relación con piel no lesionada y piel sana control. Por su parte, los linfocitos T $\tau\delta$ y las células CD25+ (receptor Interleucina-2) estaban disminuidas en las lesiones de LES en relación con piel no lesionada y piel sana control. Las lesiones de Lupus Eritematoso Discoideo Crónico (LEDC) también presentaron un aumento significativo ($p < 0,05$) de linfocitos T CD4+, CD8+, $\alpha\beta$ + y LFA-1 β +, y una disminución en el número de células $\tau\delta$ + y CD25+. La epidermis en las lesiones de LES y LEDC mostró una disminución de células de Langerhans CD1a+ ausencia de HLA-DR por parte de los queratinocitos, y expresión de la molécula de inter-

acción celular ICAM-1 limitada a pequeños grupos de queratinocitos. Las diferencias y alteraciones observadas pudieran contribuir con el proceso patológico en lupus eritematoso, y señalan un posible defecto a nivel del compromiso epidérmico.

SUMMARY

Patients with lupus erythematosus show several manifestations of autoimmune disease, which have been associated with changes in cell-mediated immunity. Some studies suggest the skin as a primary site for Lupus Erythematosus, with the skin immune system playing a key role. In the present study, leukocyte subpopulations were characterized using specific monoclonal antibodies and the avidin-biotin immunoperoxidase. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) showed a significant increase ($p < 0.05$) in T helper-inducer CD4+ cells, T suppressor-cytotoxic CD8+ cells, $\alpha\beta$ T cells and LFA-1 β expression, in comparison to non-lesioned and control healthy skin. In contrast, $\tau\delta$ T cells and CD25 (IL-2 receptor) cells were decreased in SLE lesions in relation to non-lesioned and control healthy skin. Lesions of Chronic Discoid Lupus Erythematosus (CDLE) also showed a significant increase ($p < 0.05$) in CD4+, CD8+ $\alpha\beta$ + and LFA-1 β cells, and a decreased in $\tau\delta$ + T cells and CD25+ cells. The epidermis in both SLE and CDLE lesions showed a decreased in Langerhans cells CD1a+, a lack of HLA-DR expression by the keratinocytes. The observed changes may contribute to the pathogenesis of lupus erythematosus, and suggest a possible defect in the epidermal compromise.

* Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

** Unidad de Reumatología e Inmunología, Hospital Universitario de Caracas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

*** Instituto de Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

Dirección de Correspondencia: Dra. Elda Giansante. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas. Ciudad Universitaria. Apartado Postal 2056. Caracas 1041.

INTRODUCCION

Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) presentan múltiples manifestaciones de enfermedad autoinmune, algunas de las cuales han sido asociadas con alteraciones de la inmunidad celular.^{11,1} Diversos estudios han demostrado alteraciones de la función de los linfocitos B y T. Histológicamente, las lesiones de LES se caracterizan por la presencia de un infiltrado de células mononucleares en dermis papilar, degeneración y vacuolización de la basal y la presencia de inmunoglobulinas y complemento en la unión dermo-epidérmica. La presencia del infiltrado celular en la mayoría de los casos de LES no concuerda con el estado de inmunosupresión asociado, lo que indicaría que la respuesta de inmunidad celular en esta enfermedad está asociada con mecanismos de bajo-regulación.⁹ La utilización de anticuerpos monoclonales para la eliminación selectiva de subgrupos linfocitarios ha permitido manipular en modelos experimentales el curso de diversas enfermedades infecciosas.¹⁴ Estos experimentos han demostrado la importancia de la interrelación de linfocitos T y el equilibrio que debe existir entre las subpoblaciones de linfocitos T excluyentes CD4 y CD8.

En LES experimental y en pacientes el tratamiento con anti-CD4 o el receptor a la IL-2 han inducido una mejoría de las lesiones.^{10,4} Resultados que señalan una importante participación de la inmunidad celular en el LES. La mayoría de los estudios en pacientes con LES han sido realizados hacia la determinación de los componentes de la inmunidad humoral, y muy pocos se han avocado al estudio de la inmunidad celular.

En el LES, una de las características más importantes es la sobreactivación de los linfocitos B, los cuales producen grandes cantidades de inmunoglobulinas y autoanticuerpos. Esta condición parece ser la respuesta a una serie de señales exce-

sivas producidas por los linfocitos T, como son la producción aberrante de interleucinas y expresión anormal de moléculas de activación. Estos estudios in vitro han demostrado una importante participación de los linfocitos T en la patogénesis del LES.^{15,6} Sin embargo, pocos evalúan la participación de la respuesta inmune celular en las lesiones cutáneas de los pacientes con LES. Por tal motivo, en el presente trabajo se caracterizan distintas subpoblaciones leucocitarias en la lesión cutánea de pacientes con LES, utilizando anticuerpos monoclonales específicos y el procedimiento inmunocitoquímico de la avidina-biotina inmunoperoxidasa. Igualmente se realiza un estudio comparativo preliminar entre el LES y el lupus eritematoso discoide crónico (LEDC), cuya afección está limitada a piel y clínicamente las lesiones son atrofiantes. Estos estudios permitirán obtener información de valor pronóstico útil para la aplicación de esquemas terapéuticos.

MATERIALES Y METODOS

Pacientes

En el presente estudio se evaluaron 7 pacientes con LES, caracterizados de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Reumatología (ARA),¹² los cuales incluyen lesiones primarias atribuidas a lupus eritematoso: rash malar, alopecia, rash papuloescamoso, lupus cutáneo subagudo, lupus discoide, úlceras orales, rash difuso por fotosensibilidad. A cada paciente se le realizó una historia clínica detallada con énfasis en la evaluación reumatológica y dermatológica.

Pacientes con los siguientes criterios fueron excluidos del presente estudio.

1.- Enfermedades cutáneas asociadas no relacionadas a LES (linfoma, enfermedades de pigmentación por agentes químicos o físicos, psoriasis, trastornos tiroideos, paraproteinemias).

- 2.- Edades extremas de la vida (< 12 años y > 70 años).
- 3.- Aplicación de esteroides tópicos en un lapso menor de 15 días previos al estudio.
- 4.- Dosis de esteroides sistémicos mayores de 10 mg de prednisona o su equivalente.
- 5.- Drogas inmunosupresoras: Azatioprina, Ciclofosfamida.
- 6.- Uso de cloroquina o hidrocloroquina por un período no menor de 3 meses antes del estudio.

Para el estudio comparativo se analizaron 3 muestras provenientes de pacientes con LEDC, los cuales fueron seleccionados de acuerdo a criterios clínicos, histológicos e inmunológicos.

Como controles negativos se analizaron 2 muestras de piel sana procedentes de cirugía cosmética.

Procesamiento del tejido

Dos muestras de piel fueron obtenidas previo consentimiento escrito de los pacientes, una proveniente de piel lesionada y la otra de piel sana no expuesta (piel no lesionada), ambas de aproximadamente 6 - 8 mm de longitud. Las muestras fueron tomadas en forma de ojal con una hojilla de bisturí N° 15, y seccionada en dos fragmentos, uno para realizar el estudio histopatológico y el otro para el análisis inmunocitoquímico.

Procedimiento histopatológico

Una de las muestras fue fijada en formalina al 10% por 24 - 72 horas, y procesada en forma convencional en bloques de parafina. El análisis histopatológico se realizó en láminas teñidas con Hematoxilina-Eosina. Estas láminas fueron procesadas en el laboratorio de Dermatología del Servicio de Dermatología del H.U.C.

Las biopsias para el estudio inmunocitoquímico fueron incluidas en el medio de criopreservación "OCT compound" (Miles Scientific, EEUU), congeladas en nitrógeno líquido y almacenadas a -70°C.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales utilizados fueron diluidos en buffer fosfato salino modificado (PBS), pH 7,2.⁵ Los anticuerpos utilizados reconocen los siguientes marcadores: CD4 (HP 2.6, T cooperador-inductor, dilución 1:2500) donado por A. Morretta (Ludwing Institute, Lausanne, Suiza); CD8 (B116.1, T supresor-citotóxico, dilución 1:2500) y MHC-II (B33.1.1, HLA-DR, dilución 1:20) donado por G. Trinchieri (The Wistar Institute, Philadelphia, EEUU); CD1a (Células de Langerhans, dilución 1:100) Becton Dickenson, Inc. (Mountain View, EEUU); CD25 (Tac, anti-IL-2R, dilución 1:1500) donado por T. A. Waldman (NCI, NHI, Bethesda, EEUU); CD54 (RR1/1, ICAM-1, dilución 1:3000), y CD18 (TS1/18, LFA-1 β , dilución 1:2000) donados por T. Springer (Harvard Medical School, Boston, EEUU); TCR1 (TCR δ 1, linfocitos T τ δ , dilución 1:100) y TCR2 (β F1, linfocitos T α β , dilución 1:100) T Cell Sciences, Inc. (Cambridge, EEUU).

Procedimiento inmunocitoquímico

El procedimiento inmunocitoquímico fue el de la avidina biotina inmunoperoxidasa previamente descrito.^{3,13} Resumiendo, se obtienen cortes congelados (5 μ m) en un criostato y se secan toda la noche. La inmunotinción comienza con una hidratación de las muestras en solución buffer fosfato (PBS) e incubación por 30 min. en cada uno de los siguientes pasos:

- 1.- Anticuerpo primario monoclonal de origen murino.
- 2.- Anti-IgG de ratón biotinado generado en caballo (50 μ g/ml, dilución 1:30) (Vector Labs Inc., Burlingame, EEUU).
- 3.- Complejo avidina-biotina-peroxidasa (dilución 1:100) (Vector Labs Inc., Burlingame, EEUU).

Lavados por PBS de 5 min. fueron realizados entre cada una de las incubaciones. La reacción fue revelada por 10 min. con 90 μ m H₂O₂ y 3-amino-9-etil-carbazol (AEC) (0,88 mM de concentración final), el cual fue disuelto en 50 mM N, N-dimetil-formamida en buffer acetato 0,1 M, pH 5,2. Los cortes fueron lavados y contrastados con hematoxilina de Mayer. Los controles consistieron en la omisión del anticuerpo primario o el uso de un anticuerpo de especificidad irrelevante a la misma concentración.

Cuantificación celular

El conteo celular se realizó bajo un microscopio óptico, equipado con una retícula milimetrada (Carl Zeiss, Alemania), calibrada para determinar el número de células/mm² presentes en la epidermis o en el infiltrado linfocitario. Solo aquellas células con núcleo visible que presentaron una tinción roja fueron contadas como positivas. Con la finalidad de obtener una muestra representativa de las lesiones, dos cortes no-seriados y alternos fueron recolectados, inmunoteñidos y contados para cada marcador. Los campos de interés en cada corte fueron contados a 1000X, generando 2-4 x 10⁴ células por corte. Los porcentajes de cada fenotipo fueron calculados, basándonos en que hay 4000 cels/mm² de infiltrado, deducido de un conteo previo de las células nucleadas en hematoxilina-eosina.

Análisis estadístico

Los resultados de la caracterización inmunocitoquímica fueron expresados como media \pm SEM (error estándar de la media). Las medias fueron calculadas en base a los valores individuales para cada paciente. La comparación entre grupos se realizó aplicando el test de Student o

test no-paramétrico de Wilcoxon. Cualquier valor de P menor a 0,05 fue considerado significativo. El grado de correlación entre los grupos fue calculado usando el método de correlación de Pearson o la correlación de rango de Kendall.

RESULTADOS

El análisis inmunocitoquímico demostró diferencias importantes entre las lesiones de pacientes con LES en relación con la piel no lesionada de los mismos pacientes y la piel sana control (Tabla N° 1). Específicamente, en el infiltrado de las lesiones de LES se observó una alta densidad de linfocitos T cooperadores / inductores CD4+ y T supresores/citotóxicos CD8+ (Figura N° 1). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) (Tabla N° 1). Igualmente se observó un incremento significativo ($p \leq 0,05$) en el número de linfocitos T α β , y la expresión de LFA-1 β por parte de los linfocitos T (Tabla N° 1). Las lesiones de LES presentaron una disminución significativa ($p \leq 0,05$) en el número de linfocitos T τ δ en relación con la piel no-lesionada (Tabla N° 1). Por su parte, se observó una baja expresión del receptor IL-2 (CD25) en los infiltrados de LES que sólo fue significativa ($p \leq 0,05$) en relación con la piel normal (Tabla N° 1, Figura N° 2). Igualmente, se observó una disminución significativa ($p \leq 0,05$) en la densidad de las células de Langerhans epidérmicas CD1a+ (Tabla N° 1). En la epidermis de las lesiones de LES se observó una ausencia en la expresión de HLA-DR por parte de los queratinocitos y una expresión de ICAM-1 en pequeños grupos de queratinocitos. A nivel de las vénulas post-capilares se apreció una alta expresión de ICAM-1 por parte de las células endoteliales.

TABLA N° 1

Subpoblaciones Leucocitarias en Lesiones Cutáneas de Lupus Eritematoso

Fenotipos	LES		LEDC		E Piel Normal	Diferencias (p≤0,05)
	A Lesión	B Piel no Lesionada	C Lesión	D Piel no Lesionada		
CD4	2565 ± 192	1775 ± 158	4896 ± 364	2427 ± 208	1703 ± 117	A-B C-D A-C A-E C-E D-E
CD8	1879 ± 154	1131 ± 134	2132 ± 459	1115 ± 161	406 ± 44	A-B C-D A-E C-E B-E D-E
αβ	2710 ± 266	1428 ± 208	3170 ± 458	1156 ± 308	1245 ± 247	A-B C-D A-E C-E
τδ	179 ± 24	307 ± 64	547 ± 75	NR	NR	A-B A-C
CD25	372 ± 48	392 ± 105	497 ± 73	669 ± 160	550 ± 205	A-E
LFA-1β	3333 ± 235	1005 ± 109	4573 ± 410	2097 ± 333	NR	A-B C-D A-C
CD1a	135 ± 26	427 ± 36	104 ± 24	319 ± 66	397 ± 61	A-B C-D A-E C-E

Valores expresados como media ± error estandard de la media.
NR = muy escasas para ser cuantificadas.

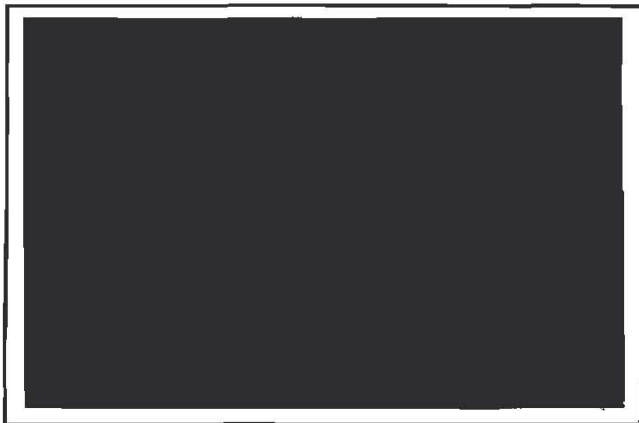


Figura N° 1: Linfocitos T en infiltrados de Lupus Eritematoso Sistémico.

A: T cooperadores - inductores CD4+.

B: T supresores - citotóxicos CD8+ Avidina - biotina inmunoperoxidasa, Barra = 20 μm.



Figura N° 2: Células infiltrantes en un paciente con Lupus Eritematoso Sistémico positivas para el receptor de la Interleucina-2 (CD25, Tac).

Avidina-biotina inmunoperoxidasa, Barra = 20 μm.

Las lesiones de LEDC también presentaron un aumento significativo ($p \leq 0,05$) en el número de linfocitos T CD4+, CD8+, $\alpha\beta$ + y LFA-1 β + en relación con la piel no lesionada y la piel normal (Tabla N° 1). Igualmente se observó una disminución en el número de células $\tau\delta$ +, CD25+ y CD1a (Tabla N° 1). Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) sólo entre la densidad de células de Langerhans presentes en la lesión, piel no lesionada y piel normal (Tabla N° 1). Al igual que en las lesiones de LES, la expresión de HLA-DR en la epidermis sólo se limitó a las células de Langerhans. Por su parte, la expresión de ICAM-1 sólo se observó en pequeños grupos de queratinocitos.

La comparación entre las dos manifestaciones clínicas de lupus demostró que las diferencias en la densidad de las distintas subpoblaciones leucocitarias fue más pronunciada en el LEDC que en el LES, con diferencias significativas para los linfocitos T cooperadores - inductores CD4+, linfocitos T $\tau\delta$ y la expresión de LFA-1 β (Tabla N° 1).

DISCUSION

El presente estudio demostró diferencias significativas en la densidad de subpoblaciones leucocitarias en las lesiones de LES y LEDC, y señala una importante participación de la inmunidad celular en el lupus eritematoso.

La ausencia de HLA-DR por parte de los queratinocitos indica un posible defecto a nivel de señales accesorias en la epidermis el cual ha sido demostrado en otras patologías cutáneas.^{8,2} Estos estudios han demostrado que la generación de una respuesta inmune apropiada requiere que los queratinocitos expresen moléculas clase II del Complejo Principal de Histocompatibilidad o HLA-DR y la molécula de interacción celular ICAM-1. Estas señales a su vez pueden ser inducidas por citocinas como el gamma-interferón (τ - IFN).⁸ La ausente expresión de HLA-DR por los quera-

tinocitos y la disminución de células de Langerhans epidérmicas pudieran ser factores importantes en el desarrollo de la lesión cutánea en el lupus eritematoso. Estos resultados indican un defecto a nivel de dos células esenciales en la generación de una respuesta inmune efectora cutánea: las células de Langerhans y los queratinocitos. Las células de Langerhans son determinantes en la generación de la respuesta inmune primaria, al ser capaces de presentar antígenos a linfocitos T vírgenes (no sensibilizados). Por su parte, los queratinocitos se transforman en células inmunocompetentes después de ocurrir un insulto antigénico. En el lupus eritematoso, este defecto pudiera contribuir con la permanencia de un infiltrado de linfocitos T incapaz de culminar la fase efectora de la respuesta inmune. La baja expresión de moléculas de activación como el CD25 (receptor IL-2) y la alta expresión de las moléculas de adhesión (LFA-1 β en linfocitos e ICAM-1 en el endotelio vascular) demostradas en el presente estudio, pudieran a su vez indicar la naturaleza del infiltrado lúpico. Este infiltrado posee aparentemente todas las señales de adhesión necesarias para permanecer en piel, pero está poco activado lo cual limita la división celular y producción de ciertas citocinas fundamentales para una respuesta efectiva.

La presencia en los infiltrados lúpicos de linfocitos T portadores del receptor antigénico $\tau\delta$, pudiera ser importante ya que estas células han sido asociadas con formación de infiltrado y reparación tisular en respuestas a proteínas de stress o choque térmico. Debido a que la irradiación ultravioleta es capaz de inducir la desnaturalización del DNA de los queratinocitos,⁹ pudiendo este ácido nucleico actuar como antígeno desencadenante de la lesión cutánea de lupus, es posible que los linfocitos T $\tau\delta$ jueguen un papel en la iniciación del infiltrado y reclutamiento de nuevos grupos celulares al sitio de insulto antigénico.⁷ Por su parte, la densidad de linfocitos

T $\alpha\beta$ parecería estar por debajo de los valores estimados, ya que los mismos deberían ser similares a la sumatoria de linfocitos T CD4+ y CD8+ menos los linfocitos T $\tau\delta$. Una explicación pudiera ser la existencia de linfocitos T doble-negativos CD4-CD8- en el infiltrado, tal como ha sido demostrado en sangre periférica de pacientes con lupus.¹⁰

Los resultados obtenidos en el presente estudio nos permiten proponer la siguiente hipótesis para explicar la participación de la inmunidad celular en la lesión cutánea de lupus. La existencia de un factor desencadenante de la lesión lúpica (irradiación ultravioleta o monocromática) altera el DNA de los queratinocitos, transformándolo en antígeno capaz de formar complejos inmunes en aquellos individuos sensibilizados. Como consecuencia de este insulto antigénico linfocitos T son reclutados de sangre periférica hacia la epidermis por vía del endotelio vascular. Las primeras células en llegar deben ser linfocitos T $\tau\delta$ encargados de reparación celular y producción de citocinas que van a promover el reclutamiento. Las señales accesorias para el reclutamiento hacia la epidermis de linfocitos están dadas todas menos la expresión de HLA-DR por los queratinocitos (quizás como consecuencia de las alteraciones sufridas). Igualmente, existe una disminución en el número de células de Langerhans epidérmicas, probablemente como producto de una migración rápida hacia los ganglios linfáticos para presentar allí el antígeno derivado de los queratinocitos. Estas fallas en la epidermis no permiten que se cumpla la fase efectora de la respuesta inmune cutánea, generándose así un infiltrado linfocitario crónico incapaz de eliminar el insulto cutáneo y causante de patología. Las células infiltrantes poseen buena expresión de moléculas de adhesión pero poca división celular, indicando un constante secuestro de linfocitos de sangre periférica.

Futuros estudios permitirán aclarar y profundizar algunos de los aspectos propuestos.

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio fue financiado por el Proyecto 10.10.2787/92 del CDCH-UCV a Eida Giansante. Se agradece la colaboración técnica del Br. Alexis Fernández.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Andrews BS, Schenk A, Barr R, et al. Immunopathology of cutaneous human lupus erythematosus defined by murine monoclonal antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 474-81.
- 2.- Cáceres-Dittmar G, Sánchez MA, Rondón AJ, Tapia FJ. Immunocytochemical characterization of epidermal cells in american cutaneous leishmaniasis. *Acta Micros* 1992; 1: 118-121.
- 3.- Gross A, Weiss E, Tapia FJ, et al. Leukocyte subsets in the granulomatous response produced after inoculation with *Mycobacterium leprae*-BCG in lepromatous patients. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 38: 608-12.
- 4.- Hiepe F, Volk HD, Apostoloff E, et al. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with anti-CD4 monoclonal antibody. *Lancet* 1991; 338: 1529-30.
- 5.- Hofman FM, Billing RJ, Parker JW, Taylor CR. Cytoplasmic as opposed to surface antigens expressed on human peripheral blood lymphocytes and monocytes. *Clin Exp Immunol* 1982; 49: 355-63.
- 6.- Linker-Insraeli M. Cytokine abnormalities in human lupus. *Clin Immunol Immunopatol* 1992; 63: 10-2.
- 7.- Modlin RL, Pirmez C, Hofman FM, et al. Lymphocytes bearing antigen-specific gamma/delta T-cell receptors in human infectious disease lesions. *Natura* 1989; 339: 544-8.
- 8.- Nickoloff BJ. Role of interferon- τ in cutaneous trafficking of lymphocytes with emphasis on molecular and cellular adhesion events. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1835-43.
- 9.- Provost TT, Reichlin M. Immunopathologic studies of cutaneous lupus erythematosus. *J Clin Immunol* 1988; 8: 223-33.
- 10.- Rajagopalan S, Zordan T, Tsokos GC, Datta SK. Anti-DNA autoantibody-inducing T helper cell lines from patients with active lupus nephritis: isolation of CD4-8- T helper cell lines that express the $\tau\delta$ T-cell antigen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 7020-4.
- 11.- Synkowsky DR, Provost TT. Characterization of the inflammatory infiltrate in lupus erythematosus lesions using monoclonal antibodies. *J Rheumatol* 1983; 10: 920-4.
- 12.- Tan EM, Cohen AL, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Reum* 1982; 25: 1271-7.
- 13.- Tapia FJ, Rojas E, Kraal G, et al. Immunocytochemical analysis of Langerhans cells in murine cutaneous leishmaniasis. En: "The Langerhans Cell", Triviolet J, Schmitt D (eds). Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd., Londres 1988; pp 479-90.
- 14.- Titus RG, Ceredig R, Cerottini JC, Louis JA. Therapeutic effect of anti-L3T4 monoclonal antibody GK1.5 on cutaneous leishmaniasis in genetically-susceptible BALB/c mice. *J Immunol* 1985; 135: 2108-14.
- 15.- Tsokos GC. Lymphocyte abnormalities in human lupus. *Lin Immunol Immunopathol* 1992; 63: 7-9.
- 16.- Wofsig D, Chiang NY, Greenspan JS, Ermak TH. Treatment of murine lupus with antibody to L3T4. I. Effects on the distribution and function on lymphocyte subsets and on the histopathology of autoimmune disease. *J Autoimmunol* 1988; 1: 415-31.

TERCERA JORNADA DERMATOLOGICA COLOMBIANA CILAD

Del 19 al 21 de Marzo de 1993 se celebró en la ciudad de Bogotá, Colombia la Tercera Jornada Dermatológica Colombiana del CILAD. Este evento bienal fue coordinado exitosamente por la Dra. Mercedes Flores con la colaboración de los Dres. María Mélida Durán y Jaime Soto. Fueron 3 días de intensa actividad científica con un grupo importante de conferencistas colombianos e internacionales que le dieron lustre a este ya tradicional evento.