

Contribuciones del profesor Luis Alfredo Rueda

Contribuciones del Profesor Luis Alfredo Rueda al estudio de la Epidermodisplasia Verruciforme

Gerzaín Rodríguez Toro

Poco después de su regreso de España, el profesor Luis Alfredo Rueda, junto con el profesor Fabio Londoño, estudiaron una familia de pacientes con epidermodisplasia verruciforme (EDV)¹ (Figura 1). El número de enfermos estudiado por ellos fue aumentando gradualmente hasta reunir 14, con una entidad de la cual hay menos de 300 enfermos en el mundo.² Entre los varios aspectos de esta enfermedad, que interesaron de manera particular al profesor Rueda, deseo destacar dos:

1. Su convicción absoluta de que la histopatología de la EDV era completamente distinta de aquella de las verrugas planas, enfrentándose al paradigma de la época, que sostenía que la histopatología de las dos entidades era idéntica y,
2. La malignización de las lesiones cutáneas en la EDV ocurre en todos los casos, y no es sólo de 10 a 30% como dice la literatura, conclusión que obtenía de la observación de sus pacientes, aún aquellos muy jóvenes.

En relación con la histopatología, el profesor Rueda argüía que la EDV presenta nidos intraepidérmicos de células grandes que están ausentes en las verrugas planas,

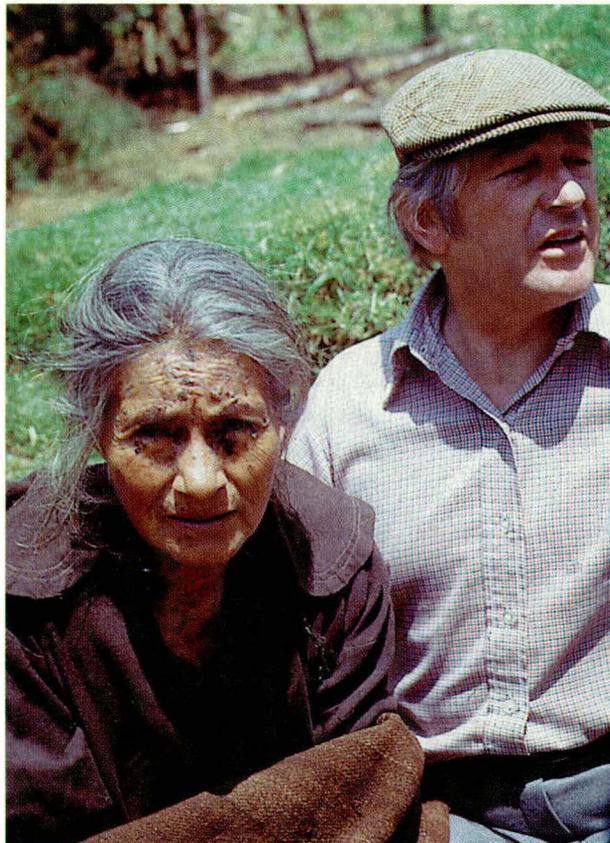


Figura 1. El profesor Rueda y la señora Dolores, una de sus pacientes de Viracachá.

entidad en la cual las células afectadas por el virus forman una banda subcórnea de células con un halo perinuclear. La diferencia fundamental, según su criterio, estaba en el núcleo. Mientras éste tiene cromatina dispersa o pignótica en las verrugas planas, presenta una vacuola típica, patognomónica, en la EDV (Figuras 2-4). →

Gerzaín Rodríguez T., MD, Profesor titular de Patología y Maestro Universitario, Facultad de Medicina, Universidad Nacional; Jefe Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud, A.A. 80334 Santafé de Bogotá, Colombia.

Contribuciones del profesor Luis A. Rueda

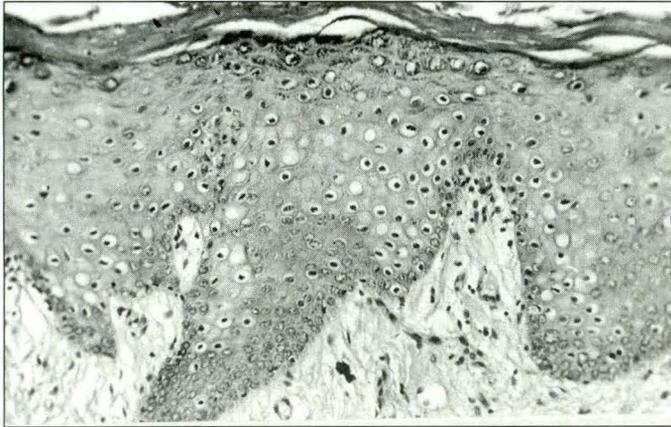


Figura 2. Verruga plana. Cambio coilocítico con halo perinuclear. HE 160X7.

En 1970 le escuché estos conceptos en una de las reuniones periódicas que hacía la ahora extinta Sociedad Bogotana de Patología. En la discusión de la exposición le manifesté que sus observaciones eran de fácil y contundente demostración mediante la microscopía electrónica. Su entusiasmo natural se avivó de inmediato. Con nuestras familias nos trasladamos a Viracachá, Boyacá, de donde eran oriundos y en donde vivían varios pacientes (Figura 1). Estos nos recibieron con simpatía al vernos con nuestros hijos, pues permanecían aislados y eran re-

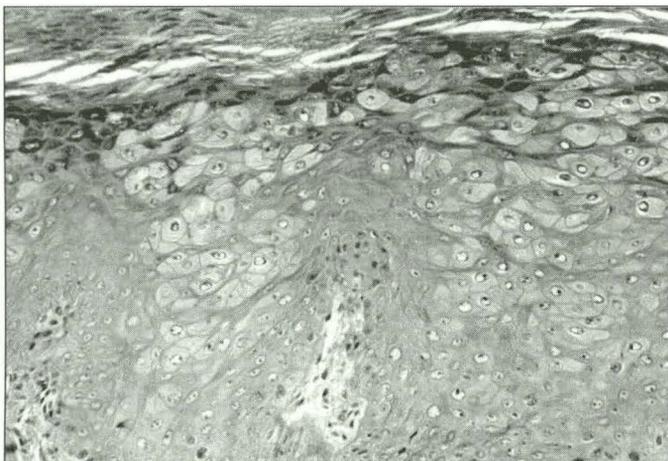


Figura 3. EDV. Grandes células claras, en grupos, en el estrato malpighiano y granuloso con evidente cambio vacuolar del núcleo. HE 160X7.

chazados en su comunidad por el aspecto de sus lesiones cutáneas que juzgaban como contagiosas. En las bancas de la iglesia tomamos múltiples biopsias que, luego de su proceso en el laboratorio de Patología del INS, fueron estudiadas en el laboratorio de microscopía electrónica del Instituto Nacional de Cancerología, la otra institución que en Colombia disponía de microscopio electrónico en ese entonces, junto con la Facultad de Medicina de la Universidad del Valle. Los resultados fueron maravillosos:³⁻⁶

1. Confirmamos que la EDV era producida por un papilomavirus, observación mencionada pocos años antes.

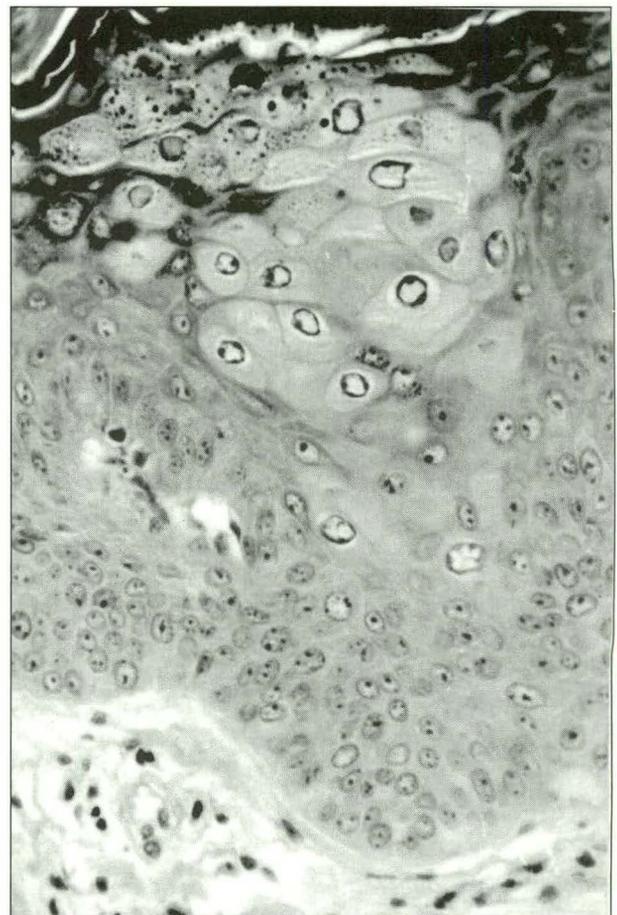


Figura 4. Los queratinocitos epidermodisplásicos tienen un núcleo vacuolado y nucleolos periféricos. HE 400X.

2. La morfogénesis viral en la EDV es típica y característica; origina la vacuolización nuclear patognomónica descrita por el profesor Rueda (Figuras 5-8).



Figura 5. EDV. Corte de epidermis de media micra de espesor, incluida en resinas epóxicas. La vacuola nuclear es bien evidente; en su periferia se ve un voluminoso nucleolo; el citoplasma del queratinocito es granuloso. Azul de toluidina 1000X.

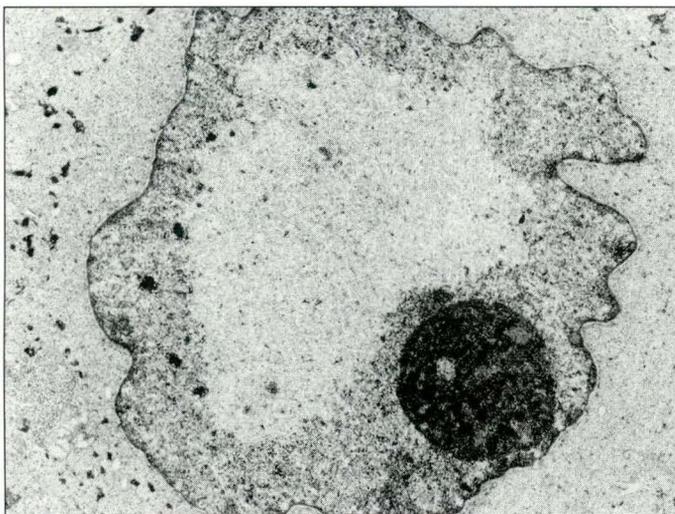


Figura 6. Electromicrografía de un queratinocito de la capa granulosa; el área electron-lúcida central del núcleo corresponde a la vacuola observada al microscopio de luz. Un voluminoso y denso nucleolo está sobre la membrana nuclear, en la periferia de la "vacuola". 15.000X.



Figura 7. Célula granulosa con gran "vacuola" nuclear, en cuya periferia se están formando numerosas partículas virales que adoptan estructura cristalina. El grande y voluminoso nucleolo persiste en la periferia de la vacuola. C: capa córnea. 15.000X.

3. La cantidad de virus en la EDV es formidable, mientras que en las verrugas planas es mínima (Figura 8).

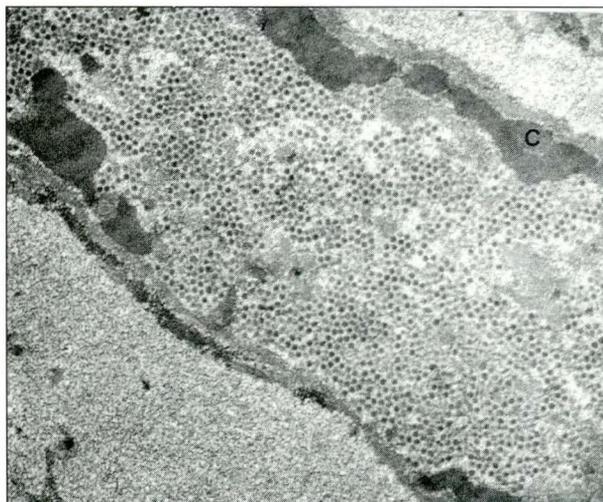


Figura 8. El núcleo de esta célula córnea paraqueratósica contiene abundantes partículas virales. Se está desintegrando y formando gruesos acúmulos de cromatina (C). El citoplasma es grumoso, degenerativo, sin filamentos de queratina bien definidos. 43.000X.

Contribuciones del profesor Luis A. Rueda

4. En la capa córnea paraqueratósica de los carcinomas intraepidérmicos bowenoides, tan típicos y frecuentes en la EDV, se pueden demostrar partículas virales, así como en la capa córnea de las verrugas seborréicas, también muy frecuentes en esta entidad.
5. La malignización en la EDV ocurre en todos los pacientes afectados de esta entidad, que debe considerarse como una enfermedad precancerosa, con una deficiencia inmunológica específica ante Papilomavirus.
6. Los Papilomavirus producen verrugas cutáneas y genitales de múltiples variedades y patrones clínico-epidemiológicos; por lo tanto, deben existir muchas variedades de Papilomavirus.

Estos conceptos fueron publicados y presentados en numerosas reuniones nacionales e internacionales, éntre las cuales se destaca el IV Congreso Internacional de Dermatología, en Venecia, Italia, 1972.²⁻¹¹

El trabajo "Verrugas humanas por virus Papova. Estudio clínico, histológico y ultraestructural"¹⁷, obtuvo el premio "Xavier Villanova", el admirado y venerado maestro del Dr. Rueda, en 1975, en San Salvador, durante el VIII Congreso Ibero-Latino-Americano de Dermatología, que en su resolución dice: "Este premio se concede por votación, cada 4 años, al mejor artículo presentado al concurso libre convocado entre los Dermatólogos Ibero-Latino-Americanos" (Figuras 9, 10).



Figura 9. Premio Xavier Villanova obtenido en 1975.

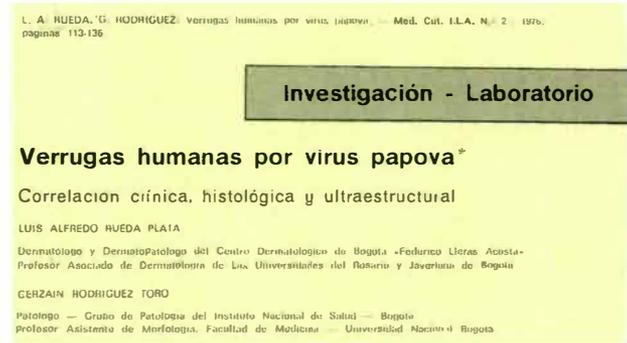


Figura 10. Trabajo ganador publicado en Medicina Cutánea.

El Dr. Rueda se constituyó, para siempre, en el experto obligado de todas las reuniones nacionales e internacionales de dermatología en el tema de la carcinogénesis cutánea viral.

Otra consecuencia importante de estos trabajos fue la asociación del Dr. Rueda con investigadores del Institut Gustave Roussy de Villejuif, Francia, y del Instituto Pasteur de París, especialmente con el Dr. Gérard Orth de la Unidad de investigaciones sobre la etiología viral de los cánceres humanos, en el primeró de los institutos mencionados. Mediante el envío de raspados de la capa córnea de las lesiones de los pacientes colombianos, el Dr. Orth pudo demostrar por técnicas de biología molecular, usando endonucleasas de restricción e hibridización *in situ*, entre otras, que había muchos genotipos de Papilomavirus en los pacientes con epidermodisplasia verruciforme, tanto en las lesiones malignas como en las benignas, y que algunos eran exclusivos de esta enfermedad.¹¹ Así se identificaron por lo menos 14 virus en la epidermodisplasia, que ampliaron la naciente tipificación y numeración de estos microorganismos. Los números adjudicados a la EDV fueron: 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25, a los cuales se les han añadido los tipos 36, 46, 47, 49 y 59.^{12,13} Cuando un paciente alberga los virus 5, 8, 20 ó 47 ocurre la malignización de las lesiones, mientras que esto no ocurre cuando aloja otros tipos virales. Los pacientes colombianos tenían principalmente el virus 5, que explica la malignización de todos los casos.² La EDV se constituyó así en un modelo ideal para el estudio del cáncer cutáneo humano inducido por virus.

Contribuciones del profesor Luis A. Rueda

El trabajo del profesor Rueda y sus pacientes contribuyó, pues, al nacimiento de la nueva biología de los Papilomavirus. A través de la epidermodisplasia verruciforme y de los hallazgos de los investigadores en todo el mundo, se pudo confirmar que una enfermedad humana viral, cuyas lesiones iniciales eran pitiriasiformes y de verrugas aplanadas, podía dar origen, con el tiempo, a carcinomas escamocelulares muy agresivos, principalmente en las áreas expuestas al sol.^{2,8} Desde la EDV no fue difícil pasar al cuello uterino, en el cual también hay lesiones verrucosas benignas por Papilomavirus, que con los años pueden llegar a ser carcinomas escamocelulares, el cáncer más frecuente y letal en las mujeres del tercer mundo. Aquí son otros los Papilomavirus morfológicamente iguales, pero genéticamente distintos a aquellos que causan la EDV.^{12, 13}

Hoy se conoce ampliamente el genoma de los Papilomavirus y las proteínas que codifica. Es posible insertar en vectores virales fragmentos de este genoma que codifican para proteínas inductoras de inmunidad, los cuales, inyectados en el huésped específico, pueden proteger experimentalmente a conejos y vacas¹² de cánceres inducidos por Papilomavirus. Lo mismo se podría hacer en el humano, sólo que la mezcla recombinante para proteger contra determinado tipo viral es única y los virus patógenos

humanos son muchos, ya cerca del centenar.¹³ Escoger los virus de alto riesgo para carcinomas y usar segmentos de sus genomas para lograr protección antitumoral en el humano es una posibilidad no muy lejana.¹²

Los trabajos pioneros del profesor Rueda, con sus resultados novedosos, se publicaron en español, pese a lo cual fueron referenciados en varios artículos y libros de texto muy importantes de la época. Han sido una contribución destacada de la Medicina colombiana al mundo, y representan un patrimonio de la Dermatología colombiana. Deberían formar parte de la lectura obligatoria de todos nuestros Residentes, con mayor razón hoy cuando la "dermatología moderna" tiende a volverse más superficial y cosmética, y cuando sus problemas esenciales no son abordados por dermatólogos sino que se han dejado en manos de inmunólogos, biólogos moleculares y bioquímicos.¹⁴ Además, las presiones económicas actuales han hecho que algunas escuelas parezcan tener mayor interés en obtener buenos recaudos que en formar buenos profesionales. Ninguna de ellas tendría hoy interés en auspiciar un trabajo análogo al realizado por el Profesor y Maestro Luis Alfredo Rueda, quien por ésta y otras realizaciones debe considerarse uno de los fundadores de la dermatopatología en Colombia.

BIBLIOGRAFIA

1. Rueda LA, Londoño F. Epidermodisplasia verruciforme de Lewandowsky y Lutz. Actas del VI Congreso Ibero Latino-Americano de Dermatología. Barcelona, 20-27 julio 1967. Ed. Científico Médica, 1970; 927 - 933.
2. Rueda LA. Epidermodisplasia verruciforme. Piel 1986; 1:15-25.
3. Rueda LA, Rodríguez G. Epidermodisplasia verruciforme de Lewandowsky y Lutz. Memorias del VII Congreso Ibero Latino Americano de Dermatología Ed. Síntesis Dosmil, 1971; 1164-1176.
4. Rueda LA, Rodríguez G. Virogenesis in epidermodysplasia verruciformis. IV Intern Congr Derm. Venecia. Symposium Skin Carcinogenesis 1972.
5. Rueda LA, Rodríguez G. Comparación de la virogenesis en la epidermodisplasia verruciforme y en las verrugas planas. Med Cutan 1972; 6:451-458.
6. Rueda LA. Virogénesis de los tumores por virus Papova humano. Arch Argent Dermatol 1973; 23:244-253.
7. Rueda LA, Rodríguez G. Verrugas humanas por virus Papova. Correlación clínica, histológica y ultraestructural. Med Cutan Iber Lat Am 1976; 2:113-136.
8. Rueda LA. Epidermodisplasia verruciforme. Un modelo para la investigación del cáncer vírico humano. Dermatol Rev Mexican 1981; 25:424-440.
9. Rueda LA. Epidermodysplasie verruciforme familiale. A propos de 2 cas. Journées Dermatologiques de París. 1982, Ed Cassenne-Lutsia, París 11-13 marzo.
10. Rueda LA, Rodríguez G. Histopathology and ultrastructure of epidermodysplasia verruciformis. Proc XVI Intern Congr Dermatol. 1983, Univer Tokio Press, 617-620.
11. Kremsdorf D, Favre M, Jablonska S, et al. Molecular cloning and types associated with epidermodysplasia verruciformis. J Virol 1984; 52:1013-1018.
12. Rodríguez G, Sarmiento L. El cáncer del cuello uterino. Una enfermedad venérea con esperanza de una vacuna. Innovación y Ciencia 1998; 7:8-10.
13. Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. J Am Acad Dermatol 1997; 36:659-685.
14. Diaz LA. Editorial. Dermatol Argent 1998; 4:201.