

## «VISIÓN ACTUAL DEL SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS» (\*)

JOSÉ M<sup>º</sup> MASCARÓ (Jr.)

Quisiera comenzar diciéndoles la intensa emoción que me invade en estos instantes, cuando se me concede el privilegio de dirigirme a ustedes en el ámbito de esta doctísima Real Academia de Medicina de Barcelona.

Emoción por el honor que para mí representa tomar la palabra en esta cuna de tradición y ciencia médica barcelonesa. Emoción al pensar en las cuatro generaciones que aquí me han precedido. Emoción por las palabras afectuosas, excesivamente bondadosas, con las que me ha presentado mi querido Maestro el Profesor Casanovas a quien nunca sabré agradecer todo lo que le debo.

Como un nuevo eslabón de la cadena tradicional familiar y casi veinte años después que él, permítanme repetir la frase que pronunció mi padre en su discurso de ingreso como Académico correspondiente de esta corporación, al recordar

a nuestros mayores: «...vaya este recuerdo asociado a mi propósito de ser digno de ellos y al deseo de que mañana mis hijos sepan continuar esta tradición honrosa».

\* \* \*

La afección que conocemos hoy con el nombre de «cutis hiperelástica», por lo curioso de algunos de sus síntomas y lesiones, ha llamado desde antiguo la atención de historiadores y médicos. Así vemos como ya Hipócrates refería ciertas lesiones y manifestaciones observadas entre los escitas (hiperextensión articular, cicatrices) que hoy podríamos considerar con Mc Kusick como pertenecientes al síndrome que nos ocupa.

Sin duda el primer caso publicado es, en 1682, el de un paciente español, llamado Jorge Albés, estudiado en Amsterdam por Job van Meeckeren.

---

(\*) Comunicación explanada en la Sesión del día 19-IV-66. Presentación del Académico Numerario, prof. José Casanovas.

Pero sólo a fines del siglo XIX y principios del XX el síndrome es individuado por las descripciones de von Kopp (1888), de Tschernogobow (1891), de Ehlers (1899) y de Danlos (1908).

Gracias a los trabajos del danés Ehlers y del francés Danlos la entidad adquirirá los límites que hoy conocemos, por lo que Schulmann propondrá la denominación de síndrome de Ehlers-Danlos (S.E.D.) hoy universalmente aceptada.

Desde entonces los casos publicados se han ido multiplicando. Citemos en España, por orden cronológico, los de Navarro Martín y Aguilera Maruri (1932), de Peyri (1937), de Conejo-Mir (1940), de Marañón (1964), de González Calvo (1946), de Vilanova y Piñol (1955), de Mercadal Peyri y colaboradores (1960), de Schüller (1961), de Noguer Moré y colaboradores (1962), de Jaquetti y colaboradores (1964).

La afección puede ser observada por el obstetra o el pediatra en los casos en los que ciertas alteraciones aparecen desde el nacimiento o poco después. Pero con mayor frecuencia los pacientes acuden durante la infancia o adolescencia al dermatólogo por las cicatrices múltiples y atróficas que aparecen después de traumatismos mínimos, o por la difícil cicatrización de las heridas. Por último, desde un tiempo a esta parte un número cada vez creciente de casos son vistos por el hematólogo o el internista a quie-

nes acuden a consultar por síndromes hemorrágicos variados y a veces espectaculares.

A veces el comienzo de la afección puede ser tardío, y aparecer en la edad adulta. Basta para demostrarlo el caso relatado por Jacobs, en el que el síndrome aparece a los 29 años en un individuo que durante largo tiempo había sido boxeador (sin que los múltiples traumatismos sufridos le provocaran hasta entonces cicatrices patológicas).

El síndrome comprende diversas manifestaciones que pueden afectar prácticamente todos los aparatos, sistemas y órganos.

Comenzando por los que serán los grandes síntomas cardinales vemos:

I) *Lesiones cutáneas.* Son las más típicas y conocidas, y a ellas se debe el nombre de «cutis hipere lástica». Consisten en una hipere lasticidad cutánea, sobre todo en la cara anterior del muslo, en la posterior del brazo, en las mejillas, donde al pellizcar la piel, ésta puede ser estirada mucho más que en el sujeto normal, recobrando luego rápidamente su aspecto y posición anterior (lo cual la distingue de la «cutis laxa»).

La fragilidad cutánea es otra de las alteraciones frecuentes en estos enfermos. Existe habitualmente una desproporción entre el traumatismo, a veces mínimo, y la lesión. Esta fragilidad se acompaña de un retraso de la cicatrización y de infecciones. La aparición sucesiva de

nuevas heridas, por traumatismos repetidos, será la causa de las curiosas y características cicatrices de estos pacientes. Estas cicatrices, que se localizan principalmente en los codos y las rodillas, son con frecuencia hipocrómicas, atróficas, lisas y la finísima piel se deja arrugar fácilmente.

Pero además de estas lesiones cutáneas más frecuentes, a veces pueden verse también nódulos subcutáneos migratorios (que parecen poder ser interpretados como hematomas, calcificaciones, quistes), o tumores fibroepiteliales superficiales del tipo de los *mollusca pen-dula*.

Dejaremos para el síndrome hematológico la descripción de las manifestaciones cutáneas purpúricas, equimóticas, etc.

II) *Manifestaciones articulares*. Consisten en una hiperelasticidad de las pequeñas o grandes articulaciones (falanges, rodillas, etc.) sin molestias subjetivas. La escoliosis no es rara.

Esta hiperelasticidad articular conduce a veces a luxaciones recidivantes muy molestas (luxación anterior de la cabeza del radio, luxación de la rótula).

Sin embargo, en ciertos casos excepcionales, como ha señalado Mac Farlane, puede observarse paradójicamente, una disminución de la movilidad articular.

Por último, los exámenes radiográficos sistemáticos del esqueleto han permitido poner de manifiesto

la existencia de diversas agenesias y malformaciones óseas, que en ciertos casos son semejantes a las del síndrome de Brailsford-Morquio.

III) Como decíamos anteriormente, es preciso conocer hoy y dar todo su valor al *síndrome hemorrágico* que presentan estos pacientes. Puede consistir en equimosis y hematomas pseudohefílicos que a veces incluso llegan a abrirse al exterior, hemorragias digestivas, metrorragias, hemoperitoneo, hemotórax espontáneo; en un caso personal de una muchacha de 23 años coexistían todas estas manifestaciones.

Ello es debido a la fragilidad vascular y hasta ahora no ha podido demostrarse alteración alguna de la hemostasia. Sólo Lisker menciona la carencia de factor PTC en un caso, y Goldman algunas alteraciones (retracción anormal del coágulo, tiempo de coagulación alargado, disminución del tiempo de consumición de protrombina) en una familia con 9 miembros afectados de S.E.D. Pero ello es excepcional y la fragilidad vascular parece la única causa del síndrome hemorrágico.

IV) Las *alteraciones viscerales* más variadas completan este síndrome complejo: hernias diafragmáticas y parietales, eventraciones, diverticulosis, hernias hiatales, neumotórax espontáneo por rotura pulmonar, hidronefrosis, riñón poliquístico, desfallecimiento del

miocardio o rotura de la aorta, etc. En el campo oftalmológico la sintomatología es particularmente rica; además de la posibilidad de llevar a cabo fácilmente la eversión del párpado en estos enfermos, se observa estrabismo y epicanto, una dilatación del globo con adelgazamiento de las membranas oculares que es la causa del aspecto de «escleróticas azules» como en el síndrome de Lobstein; la deformación de la córnea por la presión originará un queratocono; la hipotonía de la zónula será la causa de la subluxación del cristalino; por último, la alteración y la fragilidad de la coroides originará sufusiones hemorrágicas con desprendimientos parciales de retina y aparición de estrías angioides como las del seudoxantoma elástico.

V) Aunque no sea nuestra intención establecer aquí la relación exhaustiva de todas las manifestaciones que pueden observarse en el S.E.D., es preciso mencionar la existencia en ciertos casos de acrocianosis o eritema pernio, de una hipotrofia tendinosa y muscular (sin que se acompañe de alteración del electromiograma), de malformaciones diversas tales como paladar ojival, sindactilia, malposición de los pabellones auriculares y tumores (lipomas, nevos, etc.).

Además de las formas «completas» el S.E.D. puede presentarse con disociación de los diversos síntomas: casos de cutis hiperelásti-

ca pura, de simple fragilidad cutánea con un síndrome hemorrágico. Para Schulman y Levy-Coblentz el síndrome se debería a una «insuficiencia mesenquimatosas difusa»; cabe pues la posibilidad de concebir estas formas incompletas como una «insuficiencia parcial» del mé-sénquima.

Por esto es necesario establecer el valor semiológico de cada uno de los síntomas del S.E.D. Un síntoma aislado no es suficiente para afirmar esta distrofia elástica ya que, por definición, son necesarios varios síntomas para constituir un síndrome. Con nuestro Maestro el Profesor Duperrat, hemos tratado de establecer una escala cuantitativa de los diferentes signos, atribuyéndoles un coeficiente convencional, según su importancia y frecuencia. Es preciso que el paciente totalice un número determinado de puntos para que el diagnóstico de S.E.D. se halle justificado.

Esta escala permite además que las formas disociadas, paucisintomáticas o incluso monosintomáticas, alcancen todo su valor y puedan adquirir importancia en el estudio genético de la afección.

He aquí la escala de valores que hemos propuesto:

1. Manifestaciones «primitivas», directamente ligadas a las alteraciones de los tejidos elástico y colágeno:

- A) Piel:
  - Hiperelasticidad cutánea* . . . . . 1 ½ puntos
  - Fragilidad cutánea* . . . . . 1
  - Desunión de cicatrices* . . . . . ½ »
  - Cicatrices «papiráceas»* . . . . . ½ »
  - Despegamientos pseudoampollares* . . . . . ½ »
  - Seudotumores moluscoideos* . . . . . ¼ »
- B) Vasos:
  - Fragilidad vascular (hemorragias, hematomas)* . . . . . ½ punto
  - Aneurisma disecante de la aorta* . . . . . ½ »
  - Acrocianosis, eritema pernio* . . . . . ¼ »
- C) Articulaciones:
  - Hiperextensibilidad ligamentosa* . . . . . 1 ½ punto
  - Espondilolistesis, cifoscoliosis* . . . . . ¼ »
- D) Músculos:
  - Hipotonía muscular* . . . . . ¼ punto
- E) Visceras:
  - Ectasias y divertículos del tubo digestivo* . . . . . ½ punto
  - Rotura espontánea del pulmón* . . . . . ½ »
- F) Ojo:
  - Ectopia del cristalino* . . . . . ½ punto
  - Microcórnea, escleróticas azules, epicanto* . . . . . ¼ punto

Por último,

Herencia . . . . . 1 punto

A nuestro juicio parece justificado el diagnóstico de S.E.D. cuando un paciente totaliza tres o más puntos de esta escala, siempre que la sintomatología comprenda por lo menos uno de los síntomas cardinales que aparecen en cursiva en el cuadro. Si el individuo totaliza menos de tres puntos no creemos que pueda hablarse con propiedad de S.E.D. aunque ulteriormente evolucione en tal sentido.

Dijimos antes que era preciso llevar a cabo un estudio genético del S.E.D. En efecto, ya en 1888 von Kopp advierte el carácter hereditario de la afección al observarla en padre e hijo. Recientemente Johnson y Falls pudieron estudiar una familia en la que entre 123 miembros, comprendidos en 6 generaciones, 32 presentaban el síndrome que nos ocupa. Sin embargo, hay que reconocer que la mayoría de los casos publicados en la literatura son aislados.

El modo de transmisión es habitualmente de tipo dominante regular, siendo raros los casos de transmisión dominante irregular (Joullia; Miller; Stuart) o de carácter recesivo (Ronchese; Strandberg; Novarra). La transmisión no se halla ligada al sexo.

En realidad, el problema de los «casos aislados», así como el modo de transmisión podrá ser tal vez aclarado cuando se estudien y va-

2. Manifestaciones «asociadas», sin relación evidente con las alteraciones del sistema fibrilar cutáneo y visceral:

- Genu recurvatum* . . . . . ¼ punto
- Deformación de las orejas* . . . . . ¼ »
- Deformación de los pies («clubfoot»)* . . . . . ¼ »
- Aracnodactilia* . . . . . ¼ »
- Paladar ojival* . . . . . ¼ »

loren las formas frustradas, discretas, monosintomáticas, a las que hacíamos alusión al exponer nuestra escala de valores, pues, por ejemplo, un sujeto considerado sano puede ser portador de una tara mínima.

Los casos esporádicos pueden ser interpretados: bien como consecuencia de un gen recesivo autosómico que sólo se manifiesta si el sujeto lo recibe de ambos progenitores (casos de Ronchese, de Strandberg, de Navarra), o bien por la mutación de un solo gen (caso de Jansen).

Es también interesante el problema de la asociación del S.E.D. a otros síndromes más o menos complejos. Ya vimos las diversas malformaciones no específicas que pueden integrarse en el síndrome; es preciso citar la asociación con ciertas afecciones por alteración enzimática (albinismo, enfermedad de Morquio, xantomatosis) a diversas manifestaciones neurológicas (síndrome de Aran-Duchenne, parálisis facial o de las cuerdas vocales, etc.) o mentales (como un retraso en el desarrollo mental). Es también preciso señalar la asociación posible con la enfermedad de Marfan, con el seudoxantoma elástico y con la neurofibromatosis de Recklinghausen.

Ello tal vez sería debido al hecho de que estos síndromes poseen soportes génicos vecinos que durante la meiosis se combinan de maneras

diversas por «linkage», o bien que unos dominan a otros por distinta penetración.

Al llegar al problema de la interpretación etiopatogénica del S.E.D. es necesario recurrir a las hipótesis. Estas siempre fueron útiles en Medicina. Recordemos que Fracastoro alumbró la teoría del *contagium animatum* siglos antes del descubrimiento de los gérmenes patógenos al imaginar la existencia de los *seminaria*.

El carácter hereditario del S.E.D. indica una alteración genética. Dicha alteración no llega a traducirse por modificaciones del cariotipo, ya que el número y la forma de los cromosomas es habitualmente normal en estos pacientes. Sin embargo, existen alteraciones más discretas que se acompañan de una modificación del mensaje genético. Hoy día parece cada vez más probable que en la mayoría de las polidisplasias hereditarias exista un error enzimático.

Hasta ahora no ha sido posible hallar tal error en el S.E.D., aunque Mall y Saxl descubrieron en 1955 la existencia en estos pacientes de un aumento de la cifra del inhibidor sérico de la elastasa (cincuenta a cien veces mayor que normalmente). Pero las analogías entre éste y otros síndromes en los que se pudo probar el error metabólico, como por ejemplo la pseudoenfermedad de Marfan u homocistinuria, hacen que la hipótesis parezca justificada.



Conscientemente hemos alterado el orden clásico y dejado para el final el estudio del substrato patológico del S.E.D.

Ya en 1892 Tschernogobow atribuía los diversos síntomas de la «cutis laxa» a una alteración fundamental del tejido conjuntivo. Posteriormente, y debido a las manifestaciones cutáneas y articulares de estos pacientes, los autores sitúan el defecto esencial en el tejido elástico. Hasta que en 1937 Brown y Stock afirman que se trata en realidad de una menor resistencia de las fibras colágenas que permite la distensión anormal de la piel, de los ligamentos y de las cápsulas articulares. Esta menor resistencia del colágeno es debida según Jansen (1955) a una diferente fasciculación de las fibras que permite una mayor extensibilidad de la trama.

En realidad, los hallazgos histopatológicos de los diversos autores no son concordantes. Y así mientras unos describen un aumento de las fibras elásticas en la piel, otros las hallan normales y otros, por último, señalan una disminución notable. A nuestro juicio es necesario tener en cuenta que en dos regiones distintas de un mismo paciente pueden observarse aspectos diferentes y que las alteraciones sufren una evolución paralela a la de la lesión; es decir, que una biopsia nos da únicamente la «instantánea» de un momento evolutivo de ésta. Por ello es preciso multi-

plicar los exámenes antes de juzgar el valor y la constancia de las modificaciones que observamos.

Con nuestro Maestro Duperrat hemos precisado esquemáticamente la alteración fundamental del S.E.D. que a nuestro juicio se traduce por modificaciones cuantitativas y cualitativas del sistema fibrilar conjuntivo, visibles en todos los órganos: es decir, que se trata de una verdadera enfermedad de sistema. Las alteraciones cuantitativas consisten en una disminución del colágeno con aumento paralelo de las fibras elásticas (fig. 1). Probablemente existe una relación entre la disminución de unas y el aumento de otras, ya que se tiende a considerar colágeno y elástica como dos modalidades diferentes de la fibrillogénesis conjuntiva; en efecto, parece probado que la fibra



Fig. 1. — Biopsia cutánea de S. E. D. La coloración por la orceína ácida muestra un abundantísimo material fibrilar orceinófilo con todas las características de las fibras elásticas normales.

colágena puede constituir la base de la molécula de elastina. Así, la alteración fundamental del S.E.D. consistiría en una neogénesis elás-

tica a expensas del tejido colágeno (Hall y cols.).

Por último, las alteraciones son al mismo tiempo cualitativas porque este tejido elástico neoformado envejece precozmente (fig. 2), per-



Fig. 2. — Biopsia cutánea de S. E. D. En esta microfotografía el material fibrilar orceinófilo ya no ofrece los caracteres morfológicos de las fibras elásticas normales aunque su aptencia por los colorantes y su sensibilidad frente a la elastasa persistan. Se trata de una involución precoz de las fibras elásticas neoformadas.

diendo sus propiedades normales, aunque, como hemos podido demostrar nosotros, su sensibilidad frente a la elastasa persista. El material elástico alterado puede en la piel ser eliminado al exterior a través de la epidermis, como si se tratara de un cuerpo extraño, realizando un cuadro clínico y microscópico de elastoma perforante.

Estas mismas alteraciones cuantitativas y cualitativas son las que hallaremos en la piel, ligamentos, órganos y vísceras; aumento del material elástico con disminución paralela del colágeno, así como modificaciones diversas del tejido elástico que testimonian su involución patológica. Todo ello hace comprender la sintomatología clínica del

S.E.D., pues este tejido conjuntivo profundamente modificado posee una menor resistencia.

En la piel una de las modificaciones más importantes es, sin duda, como afirma Jansen, la atrofia de los *retinacula cutis* que mantienen la adherencia de la piel a los planos profundos.

La cicatrización se hallará perturbada a su vez por distintos mecanismos de orden bioquímico, ya que es evidente que en la neosíntesis del material elástico a expensas del colágeno se liberan sustancias que modifican las condiciones biológicas locales. Por último, a nuestro juicio son importantes las lesiones vasculares que nos permiten comprender la variada sintomatología hemorrágica de estos pacientes.

Los estudios histológicos han sido poco numerosos y contradictorios hasta la fecha. Jansen y Mc. Kusick describen alteraciones del tejido conjuntivo de las arteriolas, Waltzer señala una hipertrofia de la limitante elástica, Colback, Dursart e Hirsch observan una abundancia de fibras elásticas en la pared vascular con alteración de la proporción normal «elástica-colágena».

Por nuestra parte queremos insistir sobre las alteraciones de la limitante elástica que hemos observado en las arteriolas de pequeño y mediano calibre. Aquella aparece fragmentada o incluso totalmente destruida en un segmento de



arco importante de la circunferencia vascular (fig. 3). Dada la presión que debe soportar la pared

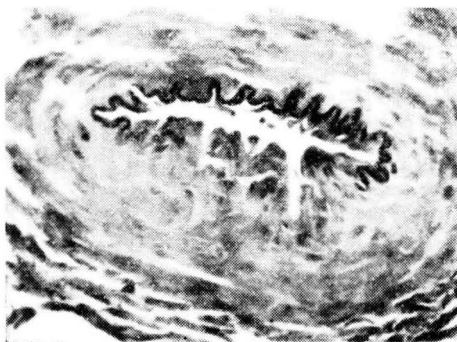


Fig. 3. — La microfotografía muestra la importancia de las lesiones vasculares con destrucción total de la limitante elástica sobre la mitad de la circunferencia. No es raro que tales alteraciones, dada la presión que debe soportar la pared, permitan la rotura del vaso.

vascular, no es de extrañar que tales alteraciones permitan la rotura del vaso.

Por otra parte, los vasos se hallan rodeados normalmente por un manguito de tejido conjuntivo que los protege. Las alteraciones cuantitativas y cualitativas que antes mencionábamos, conducen a la desaparición progresiva de este manguito con las consecuencias naturales de la pérdida de este dispositivo de protección vascular.

Digamos, por último, que los estudios ultraestructurales con el microscopio electrónico no han sido

hasta la fecha concluyentes, ya que aunque ciertos autores han hallado un aumento de las fibras elásticas (Tunbridge; Cohn), otros las hallaron normales (Jansen) o encontraron modificaciones del colágeno (Jaquetti en España).

Sería agradable poder terminar con la nota optimista de un tratamiento eficaz de este síndrome, pero debemos reconocer que no existe ninguna terapéutica apropiada. Desde el punto de vista puramente estético las cicatrices anormales de estos pacientes pueden ser extirpadas con sutura o injerto que suelen dar resultados favorables (Ricketson). Tal vez las investigaciones enzimológicas nos permitirán un día no lejano esclarecer los enigmas que aún hoy rodean la afección y, sobre todo, contribuirán a que podamos aportar el alivio necesario a los enfermos.

• • •

Al terminar esta visión panorámica de algunos de los aspectos actuales del síndrome de Ehlers-Danlos, permítanme que agradezca a todos y a cada uno de los Ilustrísimos Señores Académicos el honor que me han concedido al otorgarme un espacio en la sesión de hoy.

*Discusión.* — Intervienen en la misma los profesores J. Casanovas, J. G.<sup>a</sup> Sánchez-Lucas y A. Pedro Pons (Presidente), quienes elogian la labor investigadora del disertante y glosan ampliamente el valor de los datos y de las opiniones sustentadas.

A las alabanzas y a las preguntas hechas, responde el comunicante mostrando su gratitud y abundando en los conceptos expuestos.