

Procedimiento diagnóstico-terapéutico en un paciente con perforación espontánea de sigma y sospecha de síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV

A. Serralta Serra, J. Bueno Lledó, M. Planells Roig, C. López Martínez, M.J. Gómez-Lechón*, J. Escrivá Escrivá y D. Rodero Rodero

Servicios de Cirugía General y del Aparato Digestivo II. (Dr. D. Rodero Rodero).

*Centro de Investigaciones del Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Resumen

El síndrome de Ehlers-Danlos es una enfermedad hereditaria del metabolismo del colágeno tipo III. La sospecha clínica se confirma con el cultivo de fibroblastos del paciente y la demostración de un defecto en su metabolismo. Este síndrome tiene como una de sus manifestaciones más graves la perforación espontánea del colon.

Se aporta el caso de un paciente con perforación espontánea de colon al que se le practicó procedimiento de Hartmann y cuya enfermedad de base se confirmó con posterioridad.

La confirmación del síndrome de Ehlers-Danlos se realizó con microscopía electrónica de muestras de biopsia de la piel del paciente y se confirmó con cultivo de fibroblastos. El diagnóstico definitivo hizo cambiar la estrategia quirúrgica realizándose colectomía total e ileoproctostomía.

Palabras clave: Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV. Perforación colónica. Ileoproctostomía.

(Cir Esp 2001; 69: 414-416)

Introducción

Los defectos hereditarios del colágeno incluyen una serie de enfermedades genéticas como la osteogénesis imperfecta, el síndrome de Marfan, el síndrome de Menkes y otros varios trastornos que comparten determinadas características comunes. El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) es un heterogéneo grupo de enfermedades de las que sólo tres (los tipos IV, VI y VII) han

DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC PROCEDURE IN A PATIENT WITH SPONTANEOUS PERFORATION OF THE SIGMOID COLON AND SUSPECTED EHLERS-DANLOS SYNDROME TYPE IV

Ehlers-Danlos syndrome is a hereditary disorder characterized by abnormalities of collagen type III metabolism. Clinical suspicion is confirmed by fibroblast culture and the presence of a metabolic defect. One of the most serious manifestations of this disease is spontaneous colonic perforation.

We report the case of a male patient with spontaneous colonic perforation who underwent Hartman procedure and whose underlying disease was subsequently confirmed.

Ehlers-Danlos syndrome was confirmed with electron microscopic examination of the patient's skin biopsy samples and fibroblast culture. After definitive diagnosis the surgical strategy was changed and the patient underwent total colectomy and ileoproctostomy.

Key words: Ehlers-Danlos syndrome type IV. Colonic perforation. Ileoproctostomy.

demonstrado estar relacionadas con defectos del metabolismo del colágeno; de ellas, el tipo IV del SED es una rara pero grave forma de presentación. El defecto subyacente reside en el procolágeno tipo III; una tasa reducida de su síntesis, acompañada de una tasa aumentada de degradación motivan un defecto del tipo III de colágeno. Los estudios con cultivo de fibroblastos han demostrado que las células de estos pacientes sintetizan muy poco procolágeno tipo III¹.

Las manifestaciones clínicas que caracterizan a este síndrome derivan de la excesiva y generalizada fragilidad tisular debida a este defecto. La gravedad del fenotipo parece estar relacionada principalmente con la estabilidad intrínseca de la proteína mutante del colágeno tipo III y el efecto que ésta produzca sobre la normal fibrilogenesis del colágeno en la matriz

Correspondencia: Dr. A. Serralta Serra.
Fernando el Católico, 12, 9. 46008 Valencia.

Aceptado para su publicación en julio de 2000.

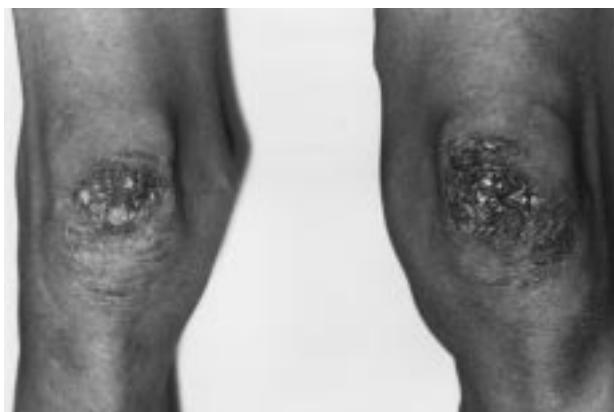


Fig. 1. Típicas lesiones dérmicas del síndrome (rodilla).

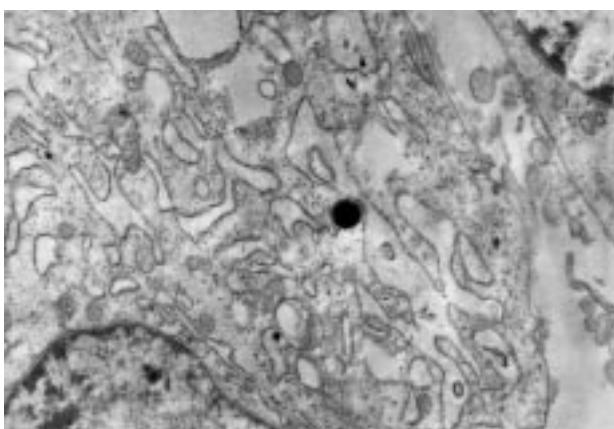


Fig. 2. Microscopia electrónica de las células del paciente ($\times 27.300$) que presenta el núcleo que contiene pequeñas cantidades de cromatina condensada y cisternas del retículo endoplásmico considerablemente distendidas.

extracelular. El diagnóstico definitivo precisa un cultivo de fibroblastos y la demostración de un defecto del metabolismo del colágeno tipo III o la demostración de alteraciones características en el estudio por microscopio óptico y electrónico de las muestras de la biopsia cutánea^{2,3}. Las manifestaciones más espectaculares de este síndrome incluyen la rotura de los grandes vasos arteriales y las perforaciones espontáneas del colon. La tendencia a la recurrencia de estas perforaciones hacen necesario un tratamiento quirúrgico agresivo de las mismas.

Caso clínico

Paciente varón de 15 años de edad con historia personal de hiperextensibilidad de la piel, hiperlaxitud de las articulaciones y fragilidad dérmica con equimosis cutáneas frecuentes causadas por ligeros traumatismos, que acudió a urgencias del hospital con un cuadro de abdomen agudo de menos de 1 h de evolución. El fenotipo era compatible con el diagnóstico de SED (fig. 1), pero en el momento de la llegada a urgencias el diagnóstico definitivo del mismo no estaba confirmado. No existía historia familiar indicativa de SED. En la exploración se apreciaba una intensa contractura abdominal con peritonismo generalizado. El recuento celular ascendía a 15.500 leucocitos con marcada desviación izquierda. Las radiografías de urgencias

demostraron el neumoperitoneo existente. La laparotomía urgente demostró una perforación sigmoidea con peritonitis fecaloidea sin aparente patología macroscópica que justificase el proceso, apreciándose una importante friabilidad del mesocolon y practicándose sigmoidectomía y colostomía terminal con cierre del muñón rectal (procedimiento de Hartmann). El estudio anatomo-patológico no encontró inicialmente alteraciones significativas, excepto la perforación.

Este episodio agudo confirmó la sospecha de una anormalidad del metabolismo del colágeno, por lo que se practicó una biopsia de piel del paciente para el estudio de la misma. Se realizó cultivo primario de los fibroblastos obtenidos de fragmentos de 1 mm³ de la biopsia. Las células que crecieron de los explantes fueron subcultivadas en DMEM suplementado con FCS y antibióticos. Los fibroblastos obtenidos en los primeros subcultivos fueron usados para los experimentos. Las preparaciones de fibroblastos examinadas con el microscopio electrónico demostraron que los núcleos contenían pequeñas cantidades de cromatina condensada y las cisternas del retículo endoplásmico rugoso (RER) estaban considerablemente distendidas, indicando una síntesis proteica activa y la acumulación de la misma en el RER (fig. 2). El marcado con inmunoperoxidasa de los fibroblastos usando anticuerpos contra el colágeno tipo III demostró gran acumulación de procolágeno tipo III en el RER en una subpoblación de los fibroblastos (5% del total de células). Estos hallazgos indican que existía una alteración de la secreción proteica, probablemente debida a cambios en la estructura primaria de la cadena pro $\alpha 1$ (III), cuya falta de salida impedía o retrasaba el plegado de las cadenas de la triple hélice.

El postoperatorio cursó con normalidad, decidiéndose la reconstrucción del tránsito intestinal 6 meses después. En este segundo tiempo se llevó a cabo una colectomía total e ileostomía. La evolución posterior fue adecuada y en el momento actual no existe evidencia de nuevas complicaciones intestinales tras 2 años de la reconstrucción.

Discusión

El SED tipo IV es un proceso patológico infrecuente con una serie de alteraciones típicas en la dermis caracterizadas por hiperextensibilidad y fragilidad de la misma e hiperlaxitud de las articulaciones. Estas anomalías no se confinan a la dermis, sino que también puede verse afectado el tracto gastrointestinal y otras localizaciones.

Las complicaciones gastrointestinales habituales de este síndrome incluyen la hemorragia, la obstrucción intestinal, la herniación inguinal y femoral, el prolapsus rectal durante la infancia y la perforación intestinal espontánea⁴.

La falta de antecedentes familiares en este caso descarta la herencia autosómica dominante; probablemente, una mutación espontánea sea el origen del síndrome en este paciente. Mientras el diagnóstico de SED tipo IV no sea confirmado, la actitud inicial de realizar una sigmoidectomía y el procedimiento de Hartmann tal vez sea la maniobra quirúrgica más indicada y sencilla en el contexto de la peritonitis fecaloidea. Pero en el momento en que el diagnóstico se confirma, la orientación quirúrgica debe cambiar. Los casos publicados sobre perforaciones recurrentes del colon⁵ hacen que la reanastomosis cólica sea un procedimiento inefectivo como tratamiento definitivo de la perforación espontánea del colon secundario a SED tipo IV. Algunos autores han propuesto la colostomía permanente como trata-

miento definitivo⁶, pero la reciente aportación de casos con perforación proximal a la colostomía⁷, así como la juventud del paciente, nos hicieron considerar la necesidad de una técnica de reconstrucción para la restauración del tránsito intestinal, en lo que estamos de acuerdo con apreciaciones anteriores de otros autores, que señalan este procedimiento como el más efectivo para el definitivo control de los síntomas. Las alternativas incluyen la colectomía subtotal con ileoproctostomía o cecoproctostomía (para preservar la válvula ileocecal) o una ileostomía permanente tras colectomía total^{8,9}. Algunos autores prefieren la ileostomía debido al alto riesgo de hemorragia o dehiscencia inherente a la enfermedad subyacente¹⁰⁻¹². Nuestra opinión es que si el procedimiento anastomótico tras una colectomía total se realiza tras el primer episodio de perforación no debe esperarse un mayor riesgo. De este modo, el diagnóstico definitivo debe obtenerse lo más tempranamente posible, con intención de prevenir las adherencias intestinales y peritoneales subsecuentes a perforaciones múltiples tras inadecuadas reconstrucciones de la continuidad del intestino grueso, lo que dificulta la técnica definitiva. La colectomía previene tanto la perforación recurrente^{13,14} (las perforaciones de delgado o recto son mucho más infrecuentes) como la ileostomía permanente, inaceptable para muchos de estos jóvenes pacientes.

Bibliografía

1. Prockop D, Kivirikko K, Tuderman L, Guzman N. The biosynthesis of collagen and its disorders. *N Engl J Med* 1979; 301: 3-23, 77-85.
2. Prockop D, Kivirikko K. Heritable diseases of collagen. *N Engl J Med* 1984; 311: 376-386.
3. De Paepe A. Ehlers-Danlos syndrome type IV. Clinical and molecular aspects and guidelines for diagnosis and management. *Dermatology* 1994; 189: 21-25.
4. Solomon J, Abrams L, Lichtenstein G. GI manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2282-2288.
5. Doblado B, Figueiroa J, Martín E, Delgado S, Pérez A, Blasco et al. Recurrent perforation of the sigmoid colon associated with Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88: 43-45.
6. Sykes E. Colon perforation in Ehlers-Danlos syndrome, report of two cases and review of the literature. *Am J Surg* 1984; 147: 410-413.
7. Stillman A, Painter R, Hollister D. Ehlers-Danlos syndrome type IV: Diagnosis and therapy of associated bowel perforation. *Am J Gastroenterology* 1991; 86: 360-362.
8. García F, Soriano A, Varona A, García F, López B, Barrera M et al. Subtotal colectomy: treatment for recurrent colonic perforation in Ehlers-Danlos syndrome. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 792.
9. García F, López B, Pérez A, Muñoz L, Hernández G, Díaz-Flores L et al. Perforación recidivante de colon transverso en el síndrome de Ehlers-Danlos. *Cir Esp* 1997; 61: 149-150.
10. Beighton P, Horan T. Surgical aspects of the Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Surg* 1969; 56: 255-259.
11. Berney T, La Scala G, Vettorel D, Gumowski D, Hauser C, Frileux P et al. Surgical pitfall in a patient with type IV Ehlers-Danlos syndrome and spontaneous colonic rupture. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1038-1042.
12. López JF, Plauchu H, Monod P. Ehlers-Danlos syndrome and spontaneous colonic perforation: report of one case. *Ann Chir* 1999; 53: 92.
13. Freeman R, Swegle J, Sise M. The surgical complications of Ehlers-Danlos syndrome. *Am Surg* 1996; 62: 869-873.
14. Gómez J, Luengo L, Castellote M, Ros S, Mayayo E. Perforation of small intestine diverticulum in Ehlers-Danlos syndrome. *Rev Esp Enferm Digest* 1995; 87: 53-55.