

Síndrome de Ehlers-Danlos asociado a pancreatitis aguda

A. Indart, P. Zugasti^a, L.F. Alzate y J.I. Arenas

Servicios de Aparato Digestivo y ^aCirugía General. Hospital de Aránzazu. San Sebastián.

RESUMEN

El síndrome de Ehlers-Danlos es una enfermedad congénita del tejido conectivo caracterizada por laxitud articular, hiperelasticidad de la piel y fragilidad tisular. Este síndrome se caracteriza por su gran heterogeneidad clínica, genética y bioquímica, y han sido descritos varios subtipos. Describimos el caso de un paciente con la variante IV de este síndrome que desarrolló una pancreatitis aguda de forma espontánea.

EHLERS-DANLOS SYNDROME ASSOCIATED WITH ACUTE PANCREATITIS

Ehlers-Danlos syndrome is an inherited connective tissue disease characterized by articular laxity, hyperelastic skin and tissue fragility. The syndrome is genetically, biochemically and clinically heterogeneous and several well-defined subtypes have been identified. We describe a patient with the type IV variant of this syndrome who developed acute spontaneous pancreatitis.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 13-15)

El síndrome de Ehlers-Danlos es una alteración congénita del tejido conectivo caracterizada no sólo por la tríada clásica consistente en hiperextensibilidad de la piel, hipermovilidad articular y fragilidad tisular, sino también por su gran heterogeneidad clínica, genética y bioquímica. Por este motivo, muchas veces resulta complicado reconocerlo y, por tanto, su incidencia real no se conoce. En función de los parámetros anteriores se han descrito varios subtipos^{1,2}. La afectación es sistémica, y pueden verse involucrados diversos aparatos del organismo, principalmente el cardiovascular, con rotura de vasos sanguíneos, el respiratorio y el aparato digestivo.

Las manifestaciones gastrointestinales³⁻⁵ son múltiples, y pueden afectar desde la boca hasta el ano. Algunas de ellas son benignas; sin embargo, otras pueden resultar catastróficas.

El subtipo IV puede tener herencia autosómica dominante o autosómica recesiva⁶, es el que más clínica digestiva presenta^{3,7-8} y tiene gran predisposición a presentar perforaciones intestinales y hemorragias masivas por rotura de vasos sanguíneos. La asociación entre pancreatitis aguda y el síndrome de Ehlers-Danlos es muy rara, y se ha encontrado únicamente un caso descrito en la bibliografía⁹.

Presentamos el caso de un paciente con el síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV que presentó una pancreatitis aguda de curso fulminante.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente varón de 33 años, que ingresó por presentar dolor abdominal epigástrico de 6-8 h de evolución, de instauración brusca, continuo, irradiado a espalda y acompañado de vómitos. Antecedentes familiares sin interés: padres sanos, hijo único. Entre sus antecedentes personales destacaban tener un síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV (diagnosticado bioquímica y molecularmente) y dos intervenciones por perforación intestinal. Sin hábitos tóxicos ni medicación habitual. Sin diabetes mellitus ni alteración del metabolismo lipídico ni del calcio. Sin traumatismo abdominal previo.

Al ingreso, se encontraba consciente y orientado, afebril, bien hidratado, hipotenso, mal perfundido y muy afectado por el dolor. La auscultación cardiopulmonar era normal. El abdomen se encontraba blando y depresible, muy doloroso a la palpación en epigastrio, con defensa voluntaria pero sin signos de irritación peritoneal. Se hallaron cicatrices de laparotomías. Se podía comprobar discreta hiperelasticidad de la piel y laxitud articular.

En la analítica presentaba una amilasa de 2.840 U/l, una lipasa de 1.320 U/l y unos leucocitos de 18.500 con un 85% de polimorfonucleares. La FA, GGT, GOT, GPT, glucosa, Na, K, creatinina, urea, colesterol, triglicéridos, calcio, proteinograma, serie roja, plaquetas y coagulación fueron normales.

Se realizó una ecografía abdominal que resultó normal, sin conseguir visualizar el páncreas. En la TAC abdominal (fig. 1) se demostró la existencia de una pancreatitis aguda necrohemorrágica. Se instauró tratamiento con sueroterapia, antibioterapia, analgesia, anti-H2 e inotropos sin conseguir remontar el estado de shock, falleciendo a las 24 h por fallo multiorgánico.

DISCUSIÓN

El síndrome de Ehlers-Danlos forma parte del grupo de enfermedades hereditarias del tejido conectivo. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y en las alteraciones genéticas y moleculares¹⁰, lo que, además,

Correspondencia: Dra. A. Indart.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Aránzazu.
Paseo Dr. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián.

Recibido el 25-4-2000; aceptado para su publicación el 18-7-2000.

Fig. 1. Necrosis pancreática. Colección líquida retrogástrica que des-
plaza anteriormente el antro gástrico.

permite diferenciar los diversos subtipos (tabla I). Una correcta clasificación es de suma importancia ya que la historia natural y manifestaciones clínicas van a variar de un tipo a otro.

El caso que describimos se trata de un varón afectado de síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV que presentó una pancreatitis aguda de forma espontánea. En este subtipo existe una alteración en la producción de colágena tipo III^{11,12}. Esta alteración puede ser debida bien a un defecto en la síntesis o secreción de procolágeno III por parte de los fi-

broblastos, por lo que está disminuida la cantidad de colágeno III, o bien por un defecto estructural del procolágeno III, de forma que el colágeno III es más susceptible a la degradación por parte de las proteasas tisulares.

En estos pacientes las manifestaciones clínicas suelen aparecer de forma prematura presentando un retraso del crecimiento, dislocaciones congénitas, contracturas en pies y manos, hiperlaxitud de pequeñas articulaciones, piel fina y acrogeria. También suelen presentar graves complicaciones vasculares⁸, como rotura de grandes vasos, aneurismas, fístulas y cavernomas, así como neumotórax espontáneos.

Las manifestaciones digestivas son muy variadas tanto en lo referente a su localización como a su gravedad. Dentro de éstas podemos encontrar fragilidad y hemorragias gingivales, caída prematura de dientes, hernia de hiato, megaesófago, rotura espontánea de esófago¹³, complicaciones ulcerosas¹⁴, vólvulos¹⁵ e infartos¹⁶ gástricos, divertículos en cualquier zona del tracto gastrointestinal, perforaciones intestinales (intestino delgado¹⁷, colon¹⁸⁻²⁰, sigma y recto) y prolapsos rectales. También se han descrito casos de dilataciones intestinales con²¹ o sin²² síndrome de malabsorción secundario a sobrecrecimiento bacteriano.

Por otra parte, los tratamientos quirúrgicos^{17,20,23,24} a los que deben ser sometidos con frecuencia estos pacientes deben realizarse con sumo cuidado, ya que las complicaciones intra y postoperatorias, como dehiscencia de suturas, fístulas, hemorragias, hematomas, infecciones y adherencias peritoneales, también son más frecuentes de lo habitual.

TABLA I. Variantes del síndrome de Ehlers-Danlos

Tipo-nombre	Herencia	Defecto molecular	Clínica
I-Grave	AD	Desconocido	Hiperlaxitud articular Hiperextensibilidad cutánea Fragilidad tisular. Varices
II	AD	Desconocido	Similar al tipo I pero leve
III-Hipermovilidad articular benigna	AD	Desconocido	Marcada hipermovilidad de grandes y pequeñas articulaciones. Mínimas alteraciones cutáneas
IV-Acrogeria	AD (habitualmente) AR (poco frecuentes)	Alteración de la síntesis procolágeno tipo III	Perforaciones intestinales Complicaciones vasculares Acrogeria. Poca afectación cutánea y articular
V	Ligada al cromosoma X	Deficiencia de lisil-oxidasa	Similar al tipo II
VI-Ocular	AR	Deficiencia de lisil-hidroxilasa	Fragilidad corneal y esclerótica Desprendimientos de retina Hábito marfanoide. Afectación articular y cutánea similares al tipo I
VII	AD (habitualmente) AR (poco frecuente)	Deficiencia de procolágeno N-proteinasa	Grave hiperlaxitud articular Dislocaciones articulares. Gran hiperextensibilidad piel Fragilidad tisular. Estatura baja
VIII-Periodontal	AD	Desconocido	Pérdida prematura de dientes Periodontitis. Moderada afectación cutánea y articular
IX-Alteración del metabolismo del cobre	Ligada al cromosoma X	Disminución actividad lisil-oxidasa secundaria a alteración metabólica del cobre	Anormalidades esqueléticas Hernias. Rotura de vesícula Afectación articular y cutánea
X-Alteración plaquetaria	AR	Alteración fibronectina con alteración de la agregación plaquetaria	Sangrados excesivos. Similar al tipo I

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

Por tanto, la presencia de una perforación intestinal en un paciente joven sin factores de riesgo (neoplasias, enfermedad inflamatoria intestinal, divertículos, toma de corticoides) o complicaciones vasculares graves nos debe hacer pensar en que pueda tratarse de un paciente con síndrome de Ehlers-Danlos.

La asociación entre pancreatitis aguda y síndrome de Ehlers-Danlos ha sido descrita únicamente en una ocasión⁹ y se trataba de una mujer de 17 años con el subtipo II que presentó dos episodios de pancreatitis aguda de forma espontánea con evolución favorable. Un hermano, también afectado del síndrome, tenía antecedentes de un ingreso por pancreatitis aguda.

En nuestro caso, el paciente desarrolló una pancreatitis necrohemorrágica que le condujo a la muerte en la que se descartaron la litiasis biliar, la ingesta alcohólica y de otros tóxicos, las alteraciones del metabolismo lipídico y del calcio, úlceras y traumatismos como posibles factores etiológicos.

Debido a que las alteraciones vasculares y manifestaciones hemorrágicas son muy frecuentes en este síndrome, proponemos la rotura de pequeños vasos en el páncreas como mecanismo patogénico de los episodios de pancreatitis aguda asociados al síndrome de Ehlers-Danlos.

Por tanto, a pesar de lo poco frecuente que es esta asociación, ante todo paciente con síndrome de Ehlers-Danlos que presente dolor abdominal hay que descartar la posibilidad de que se trate de un episodio de pancreatitis aguda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beighton P. The Ehlers-Danlos syndrome: McKusick's heritable disorders of connective tissue (5.^a ed.). St. Louis: Mosby, 1993.
2. Beighton P, De Paeppe A, Danlos D et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue. Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988; 29: 581-594.
3. Solomon JA, Abrams L, Lichtenstein GR. Gastrointestinal manifestations of Ehlers-Danlos Syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2282-2288.
4. Nardone DA, Reuler JB, Girard DE. Gastrointestinal complications of Ehlers-Danlos syndrome. *N Engl J Med* 1979; 300: 863-864.
5. Beighton P, Murdoch L, Votteler T. Gastrointestinal complications of the Ehlers-Danlos syndrome. *Gut* 1969; 10: 1004-1008.
6. Pope FM, Nicholls AC, Jones PM, Wells RS, Lawrence D. EDS IV (acrogeria): new autosomal dominant and recessive types. *J R Soc Med* 1980; 73: 180-186.
7. Byers PH, Holbrook KA, McGillivray B, McLeod PM, Lowry RB. Clinical and ultrastructural heterogeneity of type IV Ehlers-Danlos Syndrome. *Hum Genet* 1979; 47: 141-150.
8. Pope FM, Narcisi P, Nicholls AC et al. Clinical presentations of Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1016-1025.
9. Sarra-Carbonell S, Jiménez SA. Ehlers-Danlos Syndrome associated with acute pancreatitis. *J Rheumatol* 1989; 16: 1390-1394.
10. Hausser I, Anton-Lamprecht I. Differential ultrastructure aberrations of collagen fibrils in Ehlers-Danlos Syndrome types I-IV as a means of diagnostics and classification. *Hum Genet* 1994; 93: 394-407.
11. Byers PH, Holbrook KA, Barsh GS, Smith LT, Bornstein P. Altered secretion of type III procollagen in a form of type IV Ehlers-Danlos syndrome. *Biochemical studies in cultured fibroblasts. Lab Invest* 1981; 44: 336-341.
12. Pyeritz RE, Stolle CA, Parfrey NA et al. Ehlers-Danlos Syndrome IV due to a novel defect in type III procollagen. *Am J Med Genet* 1984; 19: 607-622.
13. Habein H. Ehlers-Danlos Syndrome with rupture of esophagus. *Rocky Mt Med J* 1977; 74: 78-80.
14. Byard RW, Keeley FW, Smith CR. Type IV Ehlers-Danlos Syndrome presenting as sudden infant death. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 579-582.
15. Linnemann M, Johnson VW. Ehlers-Danlos syndrome presenting with torsion of stomach. *Proc R Soc Med* 1975; 68: 330-332.
16. Shaikh NA, Turner DT. Ehlers-Danlos syndrome presenting with infarction of stomach. *J R Soc Med* 1988; 81: 611.
17. Stillman AE, Painter R, Hollister DW. Ehlers-Danlos Syndrome type IV: diagnosis and therapy of associated bowel perforation. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 360-362.
18. Sykes EM Jr. Colon perforation in Ehlers-Danlos Syndrome. Report of two cases and review of literature. *Am J Surg* 1984; 147: 410-413.
19. Soucy P, Eidus L, Keeley F. Perforation of the colon in a 15 year old girl with Ehlers-Danlos syndrome type IV. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 1180-1182.
20. Berney T, La Scala G, Vettorel D et al. Surgical pitfalls in a patient with type IV Ehlers-Danlos syndrome and spontaneous colonic rupture. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1038-1042.
21. Hines C Jr, Davis WD Jr. Ehlers-Danlos syndrome with megaduodenum and malabsorption secondary to bacterial overgrowth: a report of the first case. *Am J Med* 1973; 54: 539-543.
22. Harris RD. Small bowel dilation in Ehlers-Danlos syndrome: an unreported gastrointestinal manifestation. *Br J Radiol* 1974; 47: 623-627.
23. Beighton P, Horan FT. Surgical aspects of the Ehlers-Danlos syndrome. A survey of 100 cases. *Br J Surg* 1969; 56: 255-259.
24. Silva R, Cogbill T, Hansbrough J et al. Intestinal perforation and vascular rupture in Ehlers-Danlos syndrome. *Int Surg* 1986; 71: 48-50.