

Eponímia mèdica catalana. La frinodèrmia hipotiroïdal o síndrome de Vilanova-Cañadell

Josep-Eladi Baños, Elena Guardiola

Departament de Ciències Experimentals i de la Salut. Facultat de Ciències de la Salut i de la Vida. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

L'epònim

Síndrome de Vilanova-Cañadell. "Frinodèrmia hipotiroïdal. Trastorn cutani degut a hipovitaminosi A, associat a hipotiroïdisme. La frinodèrmia és considerada una manifestació de l'avitaminosi o la hipovitaminosi A. Les manifestacions cutànies consisteixen en pàpules queratòtiques que es formen al voltant dels fol·licles sebàcics, distribuïdes per les extremitats, les espatlles, les natges, l'esquena, l'abdomen i la cara. Aquesta associació entre hipotiroïdisme, hipovitaminosi A i hiperqueratosi va ser descrita per Xavier Vilanova i Josep Maria Cañadell^{1,2}.

Els homes

La descripció de la frinodèrmia hipotiroïdal fou possible gràcies a la col·laboració de dos metges d'especialitats ben diverses, el dermatòleg Xavier Vilanova i l'endocrinòleg Josep Maria Cañadell. El primer és ben conegut pels lectors d'aquesta secció ja que té un altre epònim, la hipodermitis nodular subaguda migratòria o síndrome de Vilanova-Piñol, que els interessats poden consultar³. Per aquesta raó, les seves dades biogràfiques seran més breus en el present article. En canvi, la biografia de Cañadell ocuparà un espai més ampli.

Xavier Vilanova i Montiu

Xavier Vilanova (Figura 1) va néixer a Barcelona l'1 d'agost de 1902 i es llicencià a la Universitat de Barcelona l'any 1923. La seva formació es realitzà a l'Hospital Clínic amb en Peyrí, a l'*Hôpital Saint Louis* de París amb Civatte i Ferrand, a Estrasburg amb Pautrier i a Milà amb Passini. L'any 1928 es va doctorar a Madrid amb la tesi *Tractament de les tinyes amb sals de liti*. Fou nomenat catedràtic de Dermatologia i Veneriologia a la Universitat de Valladolid el 1942 i després de passar per la de València arribà a la Universitat



FIGURA 1. Xavier Vilanova i Montiu (1902-1965)

de Barcelona en guanyar el concurs de trasllat de catedràtic de la vacant causada per la jubilació de Peyrí. En els dinou anys següents, Vilanova realitzà una gran tasca per millorar i modernitzar el Servei de Dermatologia de l'Hospital Clínic. Va reorganitzar els dispensaris, creà nous laboratoris i va ser nomenat director de l'Escola Professional de Dermatologia creada l'any 1952. La seva activitat científica fou extensa i comprengué més de cinc-centes publicacions. Contribuí a la difusió a Espanya de la prova de Nelson per al diagnòstic de la sífilis. Fou membre d'honor de nombroses societats científiques dedicades a la dermatologia, i tingué una gran presència en l'àmbit francès, on fou nomenat *Officier de l'Ordre de la Santé Publique*. El seu coneixement de les malalties venèries el portà a ser nomenat expert de la secció de Veneriologia i Treponemosi de l'Organització Mundial de la Salut (OMS). La mort el sorprengué a París l'any 1965 quan anava a assistir al congrés francès de dermatologia. Deixà una important escola i molts dels seus deixebles arribaren a catedràtics de l'especialitat, com Felipe de Dulanto, Josep Cabré, Joaquim Piñol, Josep Maria Mascaró, Josep Maria Giménez-Camarasa i Josep Maria de Moragas³.

Josep Maria Cañadell i Vidal

Josep Maria Cañadell nasqué a Reus el 21 d'abril de 1915 (Figura 2). Va iniciar els estudis de Medicina el curs

Correspondència: Dr. Josep-E. Baños
Departament de Ciències Experimentals i de la Salut
Universitat Pompeu Fabra
Parc de Recerca Biomèdica
C/ Dr. Aiguader, 88
Tel. 933 160 865
Fax 933 160 901
Adreça electrònica: josepeladi.banos@upf.edu



FIGURA 2. Josep Maria
Cañadell i Vidal
(1915-1997)

1933-34 però els va interrompre la Guerra Civil l'any 1936. L'any següent va ser mobilitzat amb la graduació d'assimilat a tinent i va estar al cos de sanitat militar a l'Hospital d'Igriés (Osca), a Boltanya (Osca) i a Manresa⁴. En acabar la guerra va poder reprendre els estudis fins llicenciar-se en Medicina amb premi extraordinari a la Universitat de Barcelona el 1941. Es doctorà l'any següent a Madrid⁵ amb la tesi *La sero-coagulación de Weltmann como prueba diagnóstica y pronóstica*, dirigida per Francesc

Solervicens. Aquest mètode havia estat descrit l'any 1930 per Oskar Weltmann. Cañadell l'estudià en 1.100 malalts. La conclusió fou que era una reacció inespecífica que era útil per fer el pronòstic de l'evolució d'algunes malalties.

Contràriament al que era comú a l'època, Cañadell va ampliar estudis a Boston i Rochester (1947-48), i a Londres, Oxford i París l'any 1949. Aquestes estades li van donar probablement una manera de contemplar l'exercici de la medicina inseparable de la recerca i de l'abordatge multidisciplinari dels problemes assistencials, una actitud no gaire freqüent en el temps de la postguerra a Catalunya. Quan va tornar, es va incorporar a l'Hospital Clínic, on fou professor encarregat de l'ensenyament de l'endocrinologia en els cursos de postgraduats de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona. Aquesta funció fou la conseqüència de l'interès del professor Máximo Soriano (protagonista d'un altre epònim en aquesta sèrie) per l'endocrinologia, que va nomenar Cañadell com a director del departament d'endocrinologia de la Clínica Mèdica B. Cañadell va establir cursos d'especialista que tenien una duració d'un trimestre –amb més de cent temes– i que s'iniciaren l'any 1948⁶. També col·laborà amb el *Consejo Superior de Investigaciones Científicas* i fou acadèmic corresponent de la *Academia Española de Medicina*. Mai va abandonar les seves relacions internacionals i participà, com a membre estranger, en les societats d'endocrinologia de França, Portugal, Brasil i Itàlia. Fou nomenat membre d'honor de l'Acadèmia de Medicina de Torí i també oficial de la *Santé Publique* de França i va rebre la condecoració *Stella della Solidarietà* d'Itàlia⁷. També va ser membre per elecció de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears.

Cañadell tingué una intensa activitat científica dins de l'àmbit de l'endocrinologia. Va ser autor d'obres com *Trastornos del crecimiento y del desarrollo sexual* (1949), *Enfermedades del tiroides* (1950, en col·laboració amb Pere Piulachs), *Trastornos del crecimiento* (1950), *Vida del diabético* (1952), *La actividad gonadotrófica de la hipófisis* (1952), *Suprarrenales. Fisiología y clínica* (1953) i *Diagnóstico y terapéutica del retraso del crecimiento* (1949), entre d'altres. Anys després encara va

publicar *Libro de la diabetes* (1973) i, més tard, *El libro del diabético* (1980, 1990). També promogué la creació de revistes mèdiques i així, l'any 1948, junt amb el ginecòleg portuguès Mário Cardia, va començar des de Porto la publicació de *Acta Endocrinologica et Gynaecologica Hispano-Lusitana*. La revista tingué però curta vida per la creació d'una revista d'endocrinologia d'àmbit ibèric patrocinada per les societats espanyola i portuguesa. Cañadell i Cardia tancaren la seva revista per facilitar l'existència d'una única revista d'àmbit peninsular, l'*Acta Endocrinologica Iberica*. En aquesta, dirigida per Gregorio Marañón i A. Celestino da Costa, Cañadell passà a ser un dels quatre redactors en cap mentre que Mário Cardia assumiria el càrrec de director responsable i la revista se seguiria editant des de Porto⁶. En el primer número, Cañadell publicà junt amb Pere Barceló un treball sobre la relació entre la malaltia d'Addison i el reumatisme⁷. Cañadell també es va dedicar a la divulgació científica i el setmanari *Destino* li va concedir el primer premi de periodisme l'any 1952⁸.

El seu excel·lent coneixement de diversos idiomes estrangers, fruit de les seves estades en diferents països europeus, el portaren també a actuar com a traductor de luxe. Cal destacar la seva tasca de preparació de les actes del *Coloquio Europeo de Endocrinología*, realitzat a Platja d'Aro l'any 1961 i publicat a Barcelona sota la supervisió de Cañadell. També realitzà les traduccions de diverses obres importants de l'àmbit de l'endocrinologia com *Mongolismo y cretinismo* (1954) de Clemens Benda, *Tratamientos endocrinos en la práctica general* (1955) de Max i Goldziher, *Tratado de endocrinología clínica* de Spence (1959) i el famós *Stress (sufrimiento). Tratado sobre el síndrome general de adaptación y las enfermedades de adaptación* (1959) de Hans Selye, que fou traduït per Cañadell en col·laboració amb Morros Sardà.

Cañadell va treballar amb nombroses figures de la medicina interna i de l'endocrinologia de l'època. Així, fou deixeble dels professors Ferrer Solervicens i Máximo Soriano a l'Hospital Clínic, del professor Marañón a Madrid⁸ i dels professors Albright a Boston i Kepler a Rochester⁵. La seva activitat fou reconeguda en ser inclòs en el consell de redacció de *Medicina Clínica* quan aquesta revista va ser creada per Agustí Pedro i Pons l'any 1943⁶. Cañadell en va ser redactor fins l'any 1956. En aquesta revista va publicar un article sobre l'efecte dels derivats sulfurats orgànics, amb col·laboració amb els investigadors de la càtedra de Farmacologia de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona⁹ i treballs realitzats amb la càtedra de Farmacologia de la Universitat de Barcelona, aleshores dirigida per Francisco García Valdecasas, com el dedicat a estudiar la relació entre els golls experimentals i clínics^{10,11}. No foren les alteracions de la glàndula tiroïdal l'únic interès experimental de Cañadell. També publicà articles sobre la diabetis¹² i sobre la relació entre hialurodinases i sistema endocrí¹³. En el temps en què va col·laborar amb la càtedra del professor Soriano, Cañadell va estudiar la relació entre l'addisonisme i l'aleshores anomenada 'angiohipo-

tonia constitucional¹⁴. En aquell temps també abordà l'estudi dels efectes feminitzants dels tumors corticoadrenals¹⁵. Cañadell estudià la relació entre la síndrome de Turner i les malalties endocrines i en va publicar dos articles^{16,17}. També va publicar amb els uròlegs de l'Hospital Clínic, Salvador Gil Vernet i J. A. Rodríguez-Soriano, sobre fisiopatologia testicular i amb Pere Barceló sobre la malaltia d'Addison i el reumatisme. En l'àmbit de la ginecologia va treballar entre 1964 i 1966 amb Dexeus i Carrera en l'estudi del metabolisme esteroïdal de les gestants. Al nostre país, va realitzar la primera corba d'eliminació urinària d'estradiol al llarg de la gestació⁸, determinacions que realitzava en el laboratori annex a la seva consulta de la Diagonal.

Mereix especial atenció la col·laboració amb l'oftalmòleg Joaquim Barraquer. Cañadell fou durant anys el consultor d'endocrinologia de la Clínica Barraquer i tingué gran amistat amb el seu director. Paral·lelament tingueren una notable col·laboració científica que donà nombrosos fruits en diverses publicacions científiques¹⁸. Cañadell i Barraquer van publicar plegats un nombre important d'articles experimentals i clínics sobre les manifestacions exoftàlmiques associades a l'hipertiroidisme. Un resum d'ells, amb el títol *Exoftalmia endocrina: estudio experimental y clínico* va rebre el premi Torres Quevedo del Consejo Superior de Investigaciones Científicas¹⁹.

Cañadell també es va dedicar a la divulgació mèdica. Una de les seves obres, *Libro de la diabetes*, publicat l'any 1974 i reeditat sis anys després, va ser prologat per Camilo José Cela²⁰. En els darrers anys de professió, es dedicà a la seva consulta privada i a la consultoria d'endocrinologia de la Clínica Barraquer. Va estar actiu fins pràcticament el final de la seva vida, quan una malaltia neurodegenerativa li impedí continuar¹⁸. Cañadell va morir a Barcelona l'any 1997.

La frinodèrmia hipotiroïdal: la síndrome de Vilanova-Cañadell

La fisiopatologia de les hormones tiroïdals i les possibilitats terapèutiques de les noves substàncies químiques per interferir la seva funció van interessar aviat en Cañadell. Poc després de tornar de l'estranger inicià estudis sobre els efectes de les substàncies antitiroïdals i del iode en diversos models experimentals, aprofitant les instal·lacions de la càtedra de Farmacologia de la Universitat de Barcelona, dirigida per Francisco García Valdecasas. En un d'aquests estudis va mostrar que l'administració de tiouracil a rates a qui s'havia suprimit el iode en la beguda i que rebien carotens (provitamina A) en lloc de vitamina A causava una sèrie d'alteracions tròfiques que no es podien explicar per raó de l'avitaminosi, ja que els animals rebien la provitamina. Aquestes alteracions eren bàsicament una blefaroconjuntivitis greu, seguida de queratitis, aturada del creixement, caiguda pilosa i parèsia espàstica dels membres inferiors. Dos mesos després, tots els animals havien mort²¹. Els animals no es recuperaven amb l'administració de dosis més elevades dels carotens però sí ho feien si se'ls administrava extractes de tiroïdes

o glàndula fresca, i també amb vitamina A sintètica. L'administració de iode potàssic a l'aigua de beguda també permetia prevenir les alteracions esmentades. Els resultats no eren massa originals i ja havien estat observats en la dècada anterior en altres paradigmes experimentals, com els animals tiroidectomitzats i en l'hipotiroïdisme humà greu, i s'explicava per la inhibició de la carotinas a en absència d'hormones tiroïdals. Per a Cañadell fou potser la primera experiència que relacionava l'hipotiroïdisme experimental, l'avitaminosi A i les alteracions mucocutànies.

El 1949, Vilanova i Cañadell publicaren diversos articles sobre la relació entre hipotiroïdisme, avitaminosi A i dermatopaties. Entre ells cal destacar el de les *Actas Dermo-Sifiliogràficas*²² (Figura 3). L'article descriu en la seva introducció la relació entre vitamina A i les hormones tiroïdals i esmenta dos articles de Cañadell sobre aquesta vinculació, un d'ells el ja comentat amb en García Valdecasas. El to endocrinològic fa pensar que fou Cañadell qui el redactà en la seva gran majoria, més quan els pacients descrits van acudir per ser tractats del seu problema endocrí i no pas del dermatològic. La descripció de les troballes que justifiquen l'article es fa de la forma següent (copiem literalment):

“Entre nuestros casos de insuficiencia tiroidea grave y no tratada, especialmente en el hipotiroidismo infantil y juvenil, hemos observado con extraordinaria frecuencia la presencia de alteraciones cutáneas que, indudablemente, corresponden a las descritas como pertenecientes en propiedad a la avitaminosis A. Clínicamente, estas alteraciones suelen manifestarse en forma de xerodermia, iniciándose habitualmente la dermatosis por sequedad y aspereza de la piel, más perceptibles en sus primeros estadios por el tacto que no por la visión. Ulteriormente, sobre estas lesiones surge una erupción de elementos papulosos perfectamente delimitados, de aspecto córneo, del tamaño de una cabeza de alfiler, que asientan sobre los puntos de desembocadura de los folículos pilosebáceos y que corresponden, dermatológicamente, a la queratosis pilar. Su localización electiva radica a nivel de la cara posterior de los antebrazos, de las caras anteriores y laterales de ambas piernas, y únicamente en los casos más intensos se extienden hacia los brazos, hombros, espalda, muslos y resto del cuerpo, respetando casi siempre la cara, el cuello y el cuero cabelludo.

Frente a estos enfermos podría ser difícil determinar si la dermatopatía se debe a la propia insuficiencia tiroidea, o bien a un déficit vitamínico A, puesto que la mayoría de sujetos con estas lesiones cutáneas permanecen indefinidamente con el mismo aspecto, curando lentamente con la opoterapia tiroidea, o con más rapidez aún administrándoles vitamina A, aun cuando la correspondiente provitamina resulte completamente ineficaz.

El frinoderma hipotiroideo, denominando así a los grados más avanzados de xerodermia e ictiosis pilar que hemos visto, sólo se observa en los individuos con

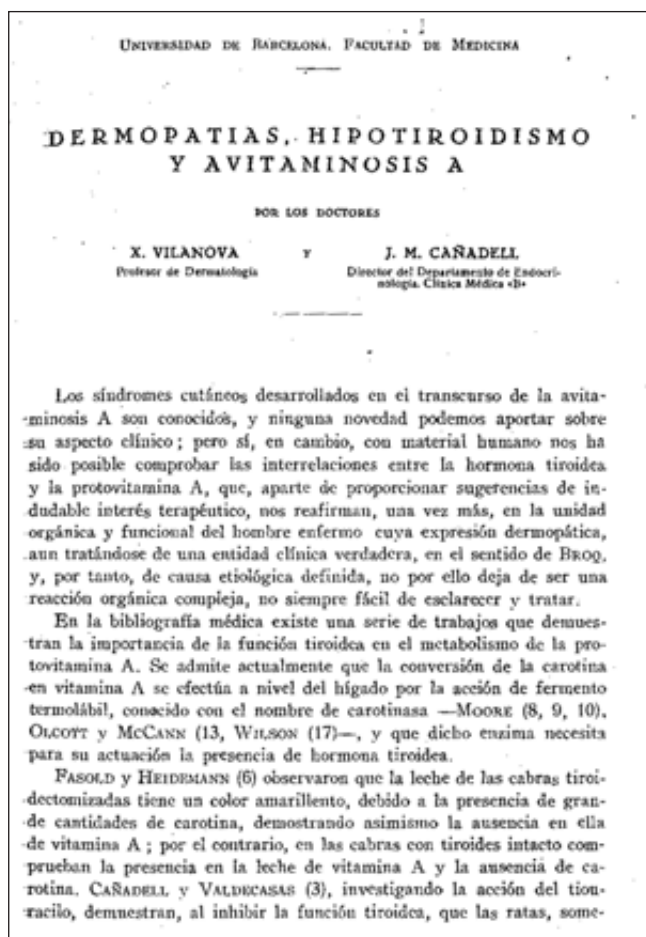


FIGURA 3. Primera pàgina de l'article on es descriu per primera vegada la síndrome de Vilanova-Cañadell²²

insuficiencia glandular intensa, especialmente entre los enfermos que proceden de zonas rurales y entre los que pertenecen a los sectores más humildes de la población, es decir, en aquellos hipotiroideos sometidos a una alimentación preponderantemente de origen vegetal, y cuyos requerimientos en vitamina A se cubren a base de su respectiva provitamina, que por la insuficiencia funcional del tiroides resulta inaprovechable para el organismo, originándose por esta vía indirecta una avitaminosis A severa.

En cambio, la presencia de algunos elementos aislados de queratosis pilar, que a un somero examen clínico apenas llama la atención, así como el aspecto rugoso y seco de la piel, constituyen hallazgos constantes en los mixedematosos, cualquiera que sea el tipo de alimentación a que se encuentren sometidos”.

En les línies següents presentaven dos pacients, un amb atiroidisme congènit i l'altre amb síndrome de Down amb hipotiroidisme greu, que presentaven el quadre dermatològic esmentat (Figura 4). Ambdós van ser diagnosticats també d'avitaminosi A; el primer va curar amb l'administració de pols de tiroides i el segon amb un tractament amb vitamina A. La interpretació de les dades és

similar a la ja avançada per Cañadell de forma sumària en l'article amb García Valdecasas i s'explica així²²:

“Esta diferente respuesta clínica cutánea, igualdad de disfunción tiroidea, según sea el aporte vitamínico alimenticio, es para nosotros un dato importante para catalogar muchas de las lesiones cutáneas que se presentan en los cretinos y mixedematosos, como dependientes, más que del propio hipotiroidismo, de una carencia vitamínica directa, o a través del tiroides, por falta de catalizador de la correspondiente vitamina. Por ello estas lesiones cutáneas curan indistintamente con la opoterapia tiroidea o con la administración de vitamina A, pero más rápidamente con esta última”.

El terme frinodèrmia va ser creat per Nicholls l'any 1933 per descriure una forma diferenciada d'hiperqueratosis fol·licular que es presentava en individus amb desnutrició²³.

El mateix any, Vilanova i Cañadell comunicaven un tercer cas amb característiques similars als dos anteriors²⁴. Els tres casos esmentats, més un quart, foren presentats



FIGURA 4. Pacient amb frinodèrmia hipotiroïdal. Imatge inclosa a la primera descripció de la síndrome feta per Vilanova i Cañadell²²

l'any 1949 en un congrés a Heidelberg i foren motiu d'una extensa publicació posterior^{25,26}. Aquesta fou la primera publicació internacional de la síndrome que, malgrat el nom de l'article, els autors preferiren anomenar 'mixedema hipotiroïdal' tal com figura en el resum que feren de la publicació uns anys després²⁷.

La primera referència a la síndrome de Vilanova-Cañadell que hem trobat es va fer en l'article publicat per Emilio del Pozo l'any 1968² (Figura 4). Fou el reconeixement internacional al treball de Cañadell i Vilanova vint anys després.

Nota d'agraïments

Els autors volem agrair la col·laboració de diverses persones en la localització d'informació i en l'aportació de dades difícils de trobar en la bibliografia disponible. En primer lloc, al Dr. Josep Danón qui ens facilità l'accés als seus arxius i la consulta de la tesi doctoral del Dr. Cañadell, entre altres documents valuosos. En segon lloc, al Dr. Joaquim Barraquer qui ens forní de dades personals del personatge i ens ajudà a consultar

el seu fons bibliogràfic. En tercer lloc, a Montserrat Mañé de l'Institut Barraquer per trametre'ns documents de gran utilitat. I en quart lloc, però no en darrer, als professionals de l'Arxiu Històric de la Universitat de Barcelona per permetre la consulta de l'expedient acadèmic del Dr. Cañadell.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Vilanova X, Cañadell JM. Dermopatías, hipotiroidismo y avitaminosis A. Actas Dermo-Sifiliográficas 1949;40:689-95.
- Del Pozo E. A. Hypothyroidism, hypovitaminosis A and hyperkeratosis cutis (Vilanova-Cañadell syndrome). Endokrinologie. 1968;53:249-52.
- Baños JE, Guardiola E. La hipodermatitis nodular subaguda migratòria o síndrome de Vilanova-Piñol. Ann Med. 2001;84:51-3.
- Expedient acadèmic de José María Cañadell Vidal. Arxiu històric de la Universitat de Barcelona. Consultat el 22 d'octubre de 2009.
- Anònim. Enciclopedia Biográfica Española. 1ª ed. Barcelona: J. M. Massó, 1955.
- Orozco Acuaviva A. Historia de la endocrinología española. Madrid: Díaz de Santos, 1999.
- Cañadell JM, Barceló P. Enfermedad de Addison y reumatismo. Acta End Ibérica. 1951;1:38-44.
- Carrera i Macià JM (coord.). Història de l'obstetrícia i ginecologia catalana. Barcelona: Fundació Uriach 1838, 1998.
- Cañadell JM, Massons JM, Pérez Vitoria C, García Valdecasas F. Nuevas orientaciones en el tratamiento de la tireotoxicosis: derivados sulfurados orgánicos. Med Clin (Barc). 1944;3:250.
- García-Valdecasas F, Cañadell Vidal JM. Los síndromes bociosos experimentales y su relación con los clínicos. An Med. 1946;XXXIII:430-44.
- Cañadell JM, García Valdecasas F. Los síndromes bociosos experimentales y la relación con los clínicos. Med Clin (Barc). 1946;4:1.
- Cañadell Vidal JM. Diagnóstico y complicaciones de la diabetes mellitus. An Med. 1949;XXXVI:99-126.
- Cañadell Vidal JM, Barceló P. Hialuronidasa y sistema endocrino. Acción de la hialuronidasa en ratas suprarrenectomizadas. An Med. 1951;XXXVIII:172-5.
- Cañadell JM. Enfermedad de Addison. Addisonismos y angiohipotonia constitucional. Med Clin (Barc). 1960;XXXIV:172-90.
- Arandes R, Cañadell JM. Los tumores córtico-suprarrenales virilizan a la mujer. Med Clin (Barc). 1960;XXXIV:338-52.
- Cañadell JM. Síndrome de Turner. Agenesia gonadal y talla escasa. Med Clin (Barc). 1949;7:4.
- Planas Guasch J, Cañadell JM. El síndrome de feminización testicular. Med Clin (Barc). 1960;XXXIV:264-74.
- Conversa amb el Dr. Joaquim Barraquer el 22 de setembre de 2009.
- Cañadell JM, Barraquer J. Exoftalmia endocrina: estudio experimental y clínico. Publicaciones monográficas del Instituto Barraquer, nº 4. Barcelona: Instituto Barraquer, 1958.
- Cañadell JM. Libro de la diabetes. Barcelona: JIMS, 1980.
- Cañadell JM, Valdecasas FG. Action inhibitrice du thiouracil sur la carotine. Experientia. 1947;3:35-6.
- Vilanova X, Cañadell JM. Dermopatías, hipotiroidismo y avitaminosis. Actas Dermo-Sifiliográficas. 1949;40:689-95.
- Nicholls L. Phrynoderma: a condition due to vitamin deficiency. Indian Med Gazette. 1933; 68:681-87.
- Vilanova X, Cañadell JM. Hipotiroidismo y avitaminosis A. Actas Dermo-Sifiliográficas 1949;49:912-13.
- Vilanova X, Cañadell JM. Hypothyreotisches Phrynoderma. Arch Klin Exp Dermat. 1950;191:660-72.
- Vilanova X, Cañadell JM. Hypothyreotisches Phrynoderma. Arch Dermatol Syph. 1950;191:660-76.
- Vilanova X. (dir). Publicaciones de la Cátedra y Escuela Profesional de Dermatología. Nº 1, 1952, pp. 45-6.



FIGURA 5. Primera pàgina de l'article d'E. Del Pozo, on es parla de la síndrome de Vilanova-Cañadell²