

Síndrome de Ehlers-Danlos. A propósito de un caso de asociación familiar

Javier Gutiérrez de la Peña, Matías Tomás Salvá*

Constituyen el tejido conectivo fibras colágenas y elásticas, sintetizadas por los fibroblastos y sumergidas en la sustancia fundamental. Estas células y fibras son los integrantes de la dermis, de las que el más genuino representante es el colágeno, en realidad una auténtica familia de proteínas de las que al menos se conocen diecinueve variedades distintas. Las alteraciones del tejido conectivo provocan diversas enfermedades cutáneas, entre las que cabe destacar aquellas de causa genética o hereditaria y, entre estas, el pseudoxantoma elástico, el síndrome de Marfan y el síndrome de Ehlers-Danlos (SED).

Actualmente se conocen un total de once tipos de SED, clasificados según el modo de herencia, la diferente expresión semiológica y las alteraciones moleculares presentes.

Aun cuando suele heredarse como trastorno autosómico dominante, el SED es heterogéneo. Las formas clásicas I, II y III son de patrón autosómico dominante con penetrancia variable, afectan a la piel y a las articulaciones y se caracterizan en general por causar hiperelasticidad cutánea, hipermovilidad articular y fragilidad cutánea, lo que dificulta la curación de las heridas con formación de cicatrices atróficas y provoca equimosis y hematomas traumáticos que pueden evolucionar a excrecencias carnosas (pseudo-tumores moluscoides) semejantes a uvas pasas, de color blanquecino o azulado. En otras formas del SED (particularmente, la IV) destacan las alteraciones vasculares con presencia de venas varicosas o daños arteriales (desde fragilidad capilar hasta aneurisma discante de aorta o rotura espontánea de grandes arterias). También puede asociarse a derrames sinoviales, distensiones y luxaciones, equinovarus, dislocación congénita de cadera y cifoscoliosis o deformidad torácica. Hay pie plano en el 90% de los pacientes adultos. Son asimismo comunes las hernias y divertículos gastrointestinales, el epicanto en los niños y la miopía

en los adultos. La perforación gastrointestinal es una complicación rara. Se ha descrito asociación con osteoporosis, ptosis palpebral, cataratas, etc.^{1,2} y con otras alteraciones genéticas del tejido conjuntivo (síndrome de Marfan o pseudoxantoma elástico). Puede producirse un parto prematuro debido a la extensibilidad tisular de la madre enferma; la fragilidad tisular de la madre suele complicar la episiotomía o la cesárea. Puede haber hemorragia ante, peri y postnatal y si el feto está afectado, puede producirse fragilidad de la membrana fetal. De hecho, las complicaciones en el embarazo ocurren entre un 10 y un 20% de los casos.

El SED se caracteriza, pues, por su heterogeneidad clínica y también genética. Hasta hoy se han establecido once formas distintas de la enfermedad, en muchas de las cuales se han discernido los mecanismos responsables: mutaciones en el gen del colágeno de tipo III en el SED tipo IV^{3,4}; déficit de lisil-hidroxilasa por mutación PLOOD en el tipo VI⁵; mutación estructural del procolágeno tipo I en el SED tipo VII⁶ etc.

En el estudio histopatológico faltan las alteraciones específicas; en ocasiones se aprecia una dermis adelgazada y disminución de la cantidad de colágeno⁷. La piel también se altera secundariamente a los traumatismos, y así en las cicatrices atróficas o en los pseudotumores moluscoides se detecta proliferación del tejido conectivo y capilares neoformados.

Las paredes arteriales de los pacientes afectados suelen contar con menor cantidad de fibras colágenas (laxas e irregularmente organizadas) y musculares.

Se presenta el caso clínico de un paciente de 20 años de edad, que consulta por fragilidad cutánea ante mínimos traumatismos, lo que le incapacita para el ejercicio de cualquier actividad deportiva mínimamente activa. Las heridas son de cicatrización tórpida y curan dejando cicatrices atróficas, que afectan predominantemente a la región anterior de ambas piernas (fig. 1).

La inspección revela dolicocefalia y una facies ligeramente prognática. La palpación permite apreciar la hiperelasticidad de la piel, más marcada en cara, cuello y codos (fig. 2 y 3), mientras que la exploración del movimiento articular objetiva hiperdis-

Servicio de dermatología. Hospital General Weyler y Laviña

*Servicio de prevención y salud laboral. Administración de las Illes Balears

Correspondencia: J. Gutiérrez de la Peña. Servicio de dermatología. Hospital General Weyler y Laviña. C/ Oms, 2. 07003 - Palma de Mallorca

Medicina Balear 2002; 18; 84-87.

tensibilidad de las articulaciones, particularmente evidente a nivel de los dedos de las manos (fig. 4). El paciente ha sufrido en el pasado diversas fracturas de las huesos de los antebrazos por simples caídas accidentales y refiere crepitaciones al mover las articulaciones.

Interrogado acerca de los antecedentes familiares, manifiesta que su madre aqueja el mismo trastorno, aunque en menor grado. Su padre se encuentra libre de la enfermedad. De sus cinco hermanos, un varón falleció años atrás a consecuencia de un epidimoma, otros dos son varones sanos y tiene dos hermanas que padecen un cuadro clínico asimilable al suyo en cuanto a molestias y limitaciones.

Las pruebas analíticas practicadas no revelaron anomalías significativas. El estudio histopatológico de la piel sana demostró una discreta atrofia, disminución de la presencia normal de fibras colágenas y aumento relativo del número de fibras elásticas.

Establecido el diagnóstico de SED en su forma clásica tipo II, no se prescribió tratamiento alguno; tan solo se desaconsejaron las actividades laborales o recreativas que comporten hiperextensiones o stress articular y aquellas en las que el riesgo de padecer traumas o heridas se vea aumentado.

El SED por lo general tiene una sintomatología peculiar, consistente en hiperelasticidad de la piel, fragilidad cutánea y vascular e hiperdistensibilidad articular. La hiperelasticidad de la piel sobre todo se manifiesta en el cuello, mejillas, manos y rodillas, permitiendo estirar el tegumento varios centímetros, para después volver a su posición normal al soltarlo. El grado de hiper movilidad articular varía y aunque suele ser más notoria en las articulaciones de los dedos y en las muñecas puede apreciarse en cualquier articulación y ser intensa, permitiendo actitudes acrobáticas propias de los hombres o mujeres de goma que actúan en los circos. Son habituales las luxaciones o subluxaciones pasajeras y las escoliosis por desplazamientos vertebrales.

La fragilidad cutánea causa heridas de lenta curación ante mínimos traumas y la formación de cicatrices atróficas e inestéticas en áreas de roce, sobre todo en los codos, rodillas y superficie anterior de las piernas. La piel es muy delgada, con aspecto de papel de fumar o de piel de cebolla.

Barabas ⁸ distinguió en 1967 tres tipos de SED, a los que se han ido sumando otros hasta alcanzar los once actuales. Se diferencian por sintomatología, modo de herencia y alteraciones moleculares presentes (tabla I). La etiopatogenia genética, con patrón de heren-

cia variable, no siempre se encuentra bien establecida. Los trastornos enzimáticos de los distintos tipos de SED responden a mutaciones estructurales, déficit de lisil-hidroxilasa, disfunción de la fibronectina plasmática y a otras alteraciones aún en fase de investigación, que deterioran la biosíntesis de las moléculas que constituyen las fibras de colágeno y causan disfunciones en la agregación de sus haces, que resultan más delgados y desorganizados. También existe neoformación progresiva de fibras elásticas, que rápidamente se alteran y hacen anómalas.

Los tipos I, II y III -denominados clásicos- constituyen las formas más comunes y son sus manifestaciones clínicas más habituales la hiperdistensibilidad articular, la excesiva elasticidad y la fragilidad cutánea, con formación de cicatrices papiráceas. Su patrón de herencia es autosómico dominante, siendo el tipo I el más grave, el II de gravedad intermedia y el III la forma articular hiper móvil benigna, de mínima afectación cutánea. Recientemente se ha descrito que son mutaciones en el gen COL5A1 las responsables de los tipos I y II de SED ⁹.

En la variedad IV de SED, de herencia autosómica dominante ¹⁰, la piel es translúcida y frágil y son frecuentes los hematomas y las equimosis por déficit de colágeno de tipo III en las estructuras vasculares, piel y vísceras, lo que favorece las roturas de las paredes arteriales e intestinales y del útero gestante. Es la variedad más grave, donde se han descrito más graves complicaciones ¹¹.

La forma V es de herencia recesiva ligada al cromosoma X. La clínica es similar al SED II pero las equimosis suelen ser más marcadas. El tipo VI es de patrón autosómico recesivo y se caracteriza por piel laxa, escoliosis marcada, queratocono y hemorragias intraoculares. En el tipo VII, de herencia autosómica tanto dominante como recesiva, destaca la extrema laxitud articular y son frecuentes las luxaciones múltiples, incluida la luxación congénita de cadera. El tipo VIII, de transmisión autosómica dominante, determina periodontitis generalizada grave; la fragilidad cutánea y la hiperelasticidad articular son moderadas. El tipo IX es autosómico recesivo ligado al cromosoma X y se caracteriza por cambios cutáneos discretos como piel laxa, estrías, divertículos de vejiga, hernias inguinales y defectos esqueléticos, sobre todo occipitales.

El tipo X se hereda como rasgo autosómico recesivo con alteraciones cutáneas y articulares de tipo medio, pero con hematomas marcados y prominentes por alteración de la agregación plaquetaria. La forma de herencia del tipo XI de SED aún se desconoce y afecta predominantemente al colágeno de los cartílagos.

La histopatología del SED no es característica y por lo general sólo se aprecian anomalías en las áreas cutáneas traumatizadas; el grosor de la piel y el aspecto de las fibras colágenas y elásticas puede ser normal. En alguno de los tipos se observa hipoplasia o adelgazamiento dérmico con desaparición progresiva del colágeno -cuyas bandas se disponen horizontalmente y se fragmentan- acompañado de un aumento relativo de las fibras elásticas que, por otra parte, son más cortas de lo normal⁷. Los tabiques conectivos de la hipodermis pueden verse adelgazados. El examen de los pseudotumores moluscoideos revela fibrosis y proliferación capilar. Raramente se observan calcificaciones.

Al aplicar el microscopio electrónico, en las heridas experimentales se han detectado fibroblastos de núcleo pequeño, escaso retículo endoplasmático y reducción de los ribosomas. Además, el complejo de Golgi es poco visible y produce menor cantidad de colágeno cuando los requerimientos de la colagenopoyesis son mayores¹². Finalmente los haces de fibras colágenas, que son más delgados y defectuosos, se encuentran desorganizados.

En el diagnóstico diferencial, el SED debe distinguirse de otros trastornos hereditarios del tejido conectivo: 1) de la *cutis laxa*, trastorno raro donde la piel excesivamente laxa que cuelga en pliegues sueltos, de modo máximo en la cara, otorga a los enfermos un aspecto de envejecimiento prematuro. La fragilidad dérmica y la hipermovilidad faltan en la *cutis laxa*; 2) del *síndrome de Marfan*, donde los pacientes son más altos que el promedio de su edad y familia y la envergadura de sus brazos excede a su estatura. Los dedos son desproporcionadamente largos y finos. Aquejan frecuentemente dolicocefalia, facies alargada y estrecha con prognatismo, que evoca las figuras de los

cuadros del Greco. Asocia anomalías oculares, esqueléticas y cardiovasculares; 3) por último, del *pseudoxantoma elástico*, que se caracteriza por rotura prematura de la piel, estrías angioides en el fondo del ojo y degeneración arterial hemorrágica. La piel del cuello, occipucio, axilas y áreas inguinales y periumbilicales se encuentra engrosada, acanalada, inelástica, laxa y redundante, con nódulos amarillentos confluentes, agrupados en placas. Las alteraciones vasculares en otras localizaciones pueden ocasionar hemorragias en la mucosa gástrica, angina de pecho o claudicación intermitente.

La evolución del SED es crónica y, a pesar de no disponerse de un tratamiento específico y eficaz, los afectos pueden llevar una vida casi normal. El paciente debe evitar los ejercicios físicos y las profesiones donde sean frecuentes la hiperextensión y stress articular, los golpes y traumas. Aun cuando pueden producirse muchas y variadas complicaciones, la duración de la vida suele ser normal. El pronóstico se ensombrece considerablemente en las formas equimóticas (particularmente la forma IV), donde pueden producirse graves hemorragias por rotura de aneurismas de las grandes arterias. Si se practica una operación, la hemostasia debe ser meticulosa¹³. Las heridas deben suturarse cuidadosamente, evitando la tensión del tejido. La severidad de las posibles complicaciones durante el embarazo y el parto (por roturas uterinas o desgarros perineales) hacen obligada la supervisión obstétrica durante el embarazo y el alumbramiento. El uso de corticoides se encuentra contraindicado¹⁴.

Hemos tenido ocasión de estudiar una familia afectada de SED en su forma clásica tipo II, y hemos expuesto las principales manifestaciones y tipos de esta peculiar genodermatosis.

Bibliografía

1. McIntosh LJ, Stanitski DF, Mallet VT et al. Ehlers-Danlos syndrome: relationship between joint hypermobility, urinary incontinence and pelvic floor prolapse. *Gynecol Obstetr Invest* 1996; 41 (2): 133-39
2. Kostick AM, Romanchuck KG, Beebe DC. Anterior pyramidal cataracts in Ehlers-Danlos syndrome. *Can J Ophthalmol* 1996; 31 (3): 133-36.
3. Pope FM, Nicholls AC, Narcisii P et al. Some patients with cerebral aneurysms are deficient in type III collagen. *Lancet* 1981; 1 (8227): 973-75
4. Byers PH, Holbrock KA, Bars Gs et al. Altered secretion of type III procollagen in a form of type IV Ehler-Danlos syndrome. *Biochemical studies in cultured fibroblasts. Lab Invest* 1981; 44 (4): 336-41
5. Turpeenniemi-Hujanen TM, Puistola V, Kivirikko KI. Human lisil hydroxylase: purification to homogeneity, partial characterization and comparison of catalytic properties with those of a mutant enzyme from Ehlers-Danlos syndrome type VI fibroblasts. *Coll Relat Res* 1981; 1 (4): 355-66
6. Steinman B, Tuderman L, Peltonen L et al. Evidence for a structural mutation of procollagen type I in a patient with the Ehlers-Danlos syndrome type VII. *J Biol Chem* 1980; 255 (18): 8887-93
7. Lever WF, Shaumburg-Lever G. *Histopatología de la piel*. Madrid: Intermédica; 1991: 84-85
8. Barabas AP. Heterogeneity of the Ehlers-Danlos syndrome: description of three clinical types and an hypothesis to explain the basic defect. *Br Med J* 1967; 2: 612-16
9. De Paepe A, Nuytinck L, Hausser Y et al. Mutations in the COL5A1 gene are causal in the Ehlers-Danlos

syndromes I and II. Am J Hum Genet 1997; 60 (3): 547-54

10. Pope FM, Jones PM, Wells RS et al. EDS IV (acrogeria): new autosomal dominant and recessive types. J Roy Soc Med 1980; 73: 180-86
11. Gertsh P, Loup PW, Lochman A et al. Changing patterns in the vascular form of Ehlers-Danlos syndrome. Arch Surg 1986; 121: 1061-64
12. Clark JG, Kuhn C 3rd, Uitto J. Lung collagen in type IV Ehlers-Danlos syndrome. Ultrastructural and biochemical studies. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 971-78
13. Marini JC. Heritable collagen disorders. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. London: Times Mirror International Publishers Limited; 1995: 44.1-44.8
14. Degos R. Dermatologie. Mise a jour 1973. Paris: Flammarion; 1973: 1956



Fig. 2. Hiperelasticidad de la piel de la cara

TABLA I

Tipo	Herencia	Ultraestructura	Bioquímica
I Gravis	Autosómico dominante	Fibrillas de colágeno grandes e irregulares	Alteración procesamiento procolágeno ?
II Mitis	Autosómico dominante	Fibrillas de colágeno grandes e irregulares	Desconocido
III Benigno hiper móvil	Autosómico dominante	Fibrillas de colágeno grandes e irregulares	Desconocido
IV Equimótico	Autosómico dominante	Fibras colágeno pequeñas, fibrillas de variados tamaños	Defecto tipo III colágeno
V Ligado cromos. X	Recesivo ligado al cromosoma X	Desconocido	Desconocido
VI Ocular	Autosómico recesivo	Desconocido	Deficiencia Lisil-hidroxilasa
VII Artrocalasia congénita múltiple	Autosómico dominante Autosómico recesivo	Desconocido	Defecto estructural lugar división amino-terminal del pro-alfa2 . Deficiencia de proteasa aminoterminal
VIII	Autosómico dominante	Desconocido	Reducción colágeno tipo III
IX	Recesivo ligado al cromosoma X	Diámetro fibrilar variable	Anormal metabolismo cobre
X	Autosómico recesivo	Fibrillas de colágeno grandes e irregulares	Defecto fibronectina
XI	Desconocido	Alteración colágeno cartilagos	Desconocido



Fig. 1. Cicatrices atróficas en la zona anterior de las piernas, consecuencia de traumatismos mínimos



Fig. 3. Hiperelasticidad de la piel del codo



Fig. 4. Hiperdistensibilidad articular de las manos, y cicatrices en las piernas