

## SINDROME DE EHLERS DANLOS: ¿UNA ENFERMEDAD POCO FRECUENTE?

HOSPITAL INFANTIL DOCENTE NORTE "JUAN DE LA CRUZ  
MARTINEZ MACEIRA. SANTIAGO DE CUBA

*Dr. Rafael Alfredo Llauradó Robles\*, Dra. Amarilis Dáger Haber\*, Dra. Ana Teresa Govin Cid\*\*, Dra. Mérida Thondike Francia\*\*\* y Dra. Milagros Hidalgo Pellicer\*\*\*\**

### RESUMEN

Se exponen los hallazgos clínicos en 11 familias con caracteres del síndrome de Ehlers Danlos. Se realiza una revisión bibliográfica sobre esta enfermedad y se establecen comparaciones con los resultados obtenidos en el presente estudio. Todos los pacientes tenían paladar ojival como signo constante de la afección y en ausencia de alguno de los elementos cardinales de la misma. Se hizo evidente que en estas familias la forma de transmisión genética de los caracteres es autosómica dominante, con penetrancia variable.

### INTRODUCCION

El síndrome de Ehlers Danlos constituye un grupo heterogéneo de alteraciones genéticas de la formación del colágeno, que se manifiesta a través de hiperextensibilidad de la piel y las articulaciones, fragilidad de la piel, rotura de vasos sanguíneos y dificultad para la cicatrización.<sup>1,2</sup>

En las diversas combinaciones de estos signos clínicos se basa el diagnóstico, que conjuntamente con el patrón de herencia puede permitir la subclasificación en alguna de las variedades identificadas del síndrome. El espectro de gravedad varía notablemente desde un cuadro prácticamente normal hasta alteraciones que amenacen la vida.<sup>3</sup>

\* Especialista de I Grado en Pediatría.

\*\* Especialista de I Grado en Hematología.

\*\*\* Especialista de I Grado en Dermatología.

\*\*\*\* Especialista de I Grado en Anatomía Patológica.

Seguramente la frecuencia real del síndrome de Ehlers Danlos es mayor que la que se ha publicado, pero sólo una fracción de los pacientes son diagnosticados y casi nunca aquéllos que tienen una forma leve de la enfermedad, que les produce escasa o ninguna molestia.<sup>3</sup>

La causa fundamental de la entidad reside en una alteración del colágeno, del cual se conocen en la actualidad 5 variedades diferentes en el ser humano. Las cualidades de extensibilidad y resistencia del tejido conectivo dependen de la naturaleza y agregación de las fibrillas del colágeno. Distintas alteraciones de tipo enzimáticos, determinadas genéticamente, son las causantes de la síntesis anormal del colágeno,<sup>2,3</sup> y a cada forma clínica corresponde una alteración enzimática específica.

Debido a que sólo las formas graves de la enfermedad son diagnosticadas y que la mayoría de las leves pasan inadvertidas y han sido poco estudiadas, es posible que un número importante de pacientes con signos de la enfermedad no puedan ser enmarcados dentro de la clasificación actual.<sup>3</sup>

Desde la década del 60, el síndrome de Ehlers Danlos dejó de considerarse como una afección única y algunos autores comenzaron a individualizar algunas formas clínicas, en un esfuerzo por realizar una clasificación que permitiera una mejor identificación de la enfermedad.<sup>4-6</sup>

Actualmente se han descrito 7 formas clínicas a partir de parámetros bioquímicos, clínicos y genéticos; pero no se excluye la posibilidad de que existan otras variantes clínicas y de transmisión genética, por lo cual la clasificación que exponemos a continuación está sujeta a posibles modificaciones.<sup>1</sup>

**Tipo I (gravis):** hiperextensibilidad de piel y articulaciones, piel frágil, mala curación de heridas, hernias, prematuridad, rotura prematura de membranas fetales. Forma de transmisión genética: autosómica dominante.

**Tipo II (mitis):** las manifestaciones son leves y a menudo no se diagnostican. La hipermovilidad se limita a manos y pies. La hiperextensibilidad y susceptibilidad a las contusiones de la piel, resultan leves. Forma de transmisión genética: autosómica dominante.

**Tipo III (benigna hiper móvil):** hiperextensibilidad de articulaciones, que en ocasiones se hacen artríticas. La hiperextensibilidad de la piel es variable. Forma de transmisión genética: autosómica dominante.

**Tipo IV (equimótica):** existe susceptibilidad marcada a las contusiones. La hiperextensibilidad articular y dérmica es mínima. Existe tendencia a la rotura arterial y a la perforación intestinal como complicaciones graves. Forma de transmisión genética: autosómica dominante y recesiva.

**Tipo V (ligado al X):** hay afectación moderada de piel y articulaciones. Forma de transmisión genética: recesiva ligada al sexo.

**Tipo VI:** existe hipermovilidad articular extrema y con frecuencia ocurren luxaciones y cifoescoliosis. Generalmente se observa hiperextensibilidad de la piel, susceptibilidad a las contusiones y curación deficiente de las heridas. Forma de transmisión genética: autosómica recesiva.

**Tipo VII** (déficit de peptidasa precolágena): las manifestaciones son: estatura corta, articulaciones laxas y tendencia a la luxación de la cadera. Forma de transmisión genética: autosómica recesiva.

Aunque no se conocen alteraciones histicas específicas de la enfermedad, se han señalado cantidades normales, aumentadas o disminuidas, de tejido elástico, fragmentación y tumefacción de este último e irregularidades en la arquitectura del colágeno.<sup>7-9</sup> Se ha sugerido que algunos de estos signos pueden deberse más bien a efectos tardíos de la distensión excesiva y de la fragilidad de los tejidos, que a anomalías congénitas.

Nuestro propósito en este trabajo persigue demostrar que dicha enfermedad no resulta tan rara como se ha pensado hasta ahora, y que existen manifestaciones clínicas aisladas que pueden conducir al diagnóstico, cuando se realiza un examen físico minucioso al paciente.

## **MATERIAL Y METODO**

Se efectúa una descripción de 11 familias en las que algunos de sus miembros padecían el síndrome de Ehlers Danlos, y que por causas diversas visitaron la consulta de Neurología o fueron ingresados en la sala de miscelánea del Hospital Infantil Docente Norte "Juan de la Cruz Martínez Maceira" de Santiago de Cuba.

El diagnóstico se basó en los elementos clínicos cardinales de la enfermedad:<sup>3</sup> piel hiperextensible, articulaciones hiper móviles, facilidad para la aparición de equimosis y fragilidad de los tejidos conectivos.

Estos signos, en diversas combinaciones, constituyeron el elemento de diagnóstico.

En cada caso se hizo el árbol genealógico, para tratar de establecer la forma de transmisión genética del síndrome.

A 2 de los pacientes se les hizo biopsia de piel, en busca de las alteraciones histicas descritas para esta entidad.

## **RESULTADOS**

El síndrome de Ehlers Danlos ha sido considerado hasta ahora como una enfermedad poco frecuente, con una incidencia de 1:200 000 habitantes, según las cifras citadas por Beesen;<sup>1</sup> sin embargo, otros autores estiman que los casos publicados son sólo una pequeña porción de los que existen realmente, y que la dificultad en el diagnóstico guarda relación con la presencia de formas frustes con escasos síntomas.<sup>3</sup> Nosotros encontramos 41 casos distribuidos en 11 familias, que padecían uno o más de los caracteres de esta entidad; ninguno de ellos había tenido síntomas dependientes de su defecto genético, ni había asociado algunas de sus "cualidades" al mismo.

Los motivos de consulta o ingreso de un miembro de cada familia en los que se hizo el diagnóstico inicial, fueron los siguientes: epilepsia: 3

casos: convulsión febril: 2; migraña: 1; absceso de la espalda: 1; dolor abdominal recurrente: 1; intoxicación exógena: 1; y defectos ortopédicos: 2.

De esos 41 pacientes, 26 tenían hipermovilidad de las articulaciones, especialmente de las manos (figura 1), como signo cardinal de la enfermedad, asociado con otras manifestaciones en las proporciones siguientes: paladar ojival: 26 casos; alteraciones ortopédicas: 11; tendencia a las equimosis o sangramientos: 6; hiperelasticidad de la piel: 5 (figura 2); cicatriz apergaminada: 4; puente plano de la nariz: 2; y epicanto: 1.

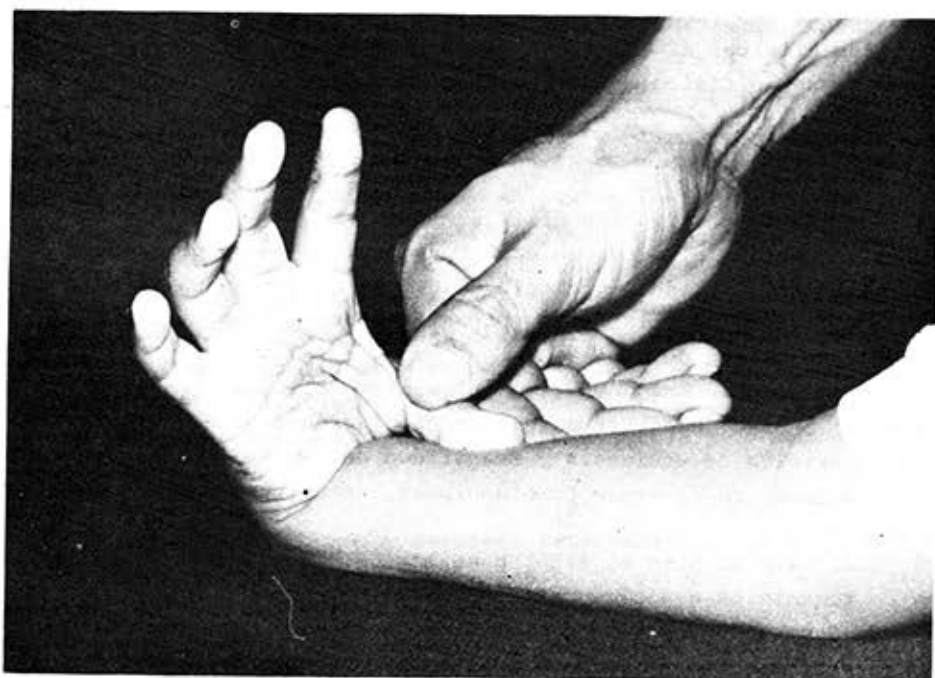


Figura 1. Hipermovilidad de las articulaciones

Los 15 pacientes restantes, padres o hijos de los descritos anteriormente, no presentaban ninguna de las manifestaciones cardinales de la enfermedad, con excepción de 1, y la única alteración somática encontrada fue el paladar ojival, como denominador común en los 41 pacientes que fueron examinados.

Uno de ellos tenía, además, hiperelasticidad de la piel como única manifestación cardinal del síndrome.

Todos los autores coinciden en que las manifestaciones relevantes de la afección son la hiperextensibilidad de las articulaciones, la hiperextensibilidad y fragilidad de la piel, y la tendencia a las equimosis y sangramientos.<sup>1,3,6,8-12</sup> pero se señala que las formas frustres pueden presentar sólo algunas de estas manifestaciones aisladas.<sup>10</sup> En los casos graves se asocian además a roturas arteriales graves, cardiopatías congénitas, sangramiento digestivo y perforación intestinal.<sup>3,6,8,9</sup>



Figura 2. Hiperelasticidad de la piel.

Pueden aparecer otras manifestaciones variadas como parte del síndrome, entre las cuales se describen las alteraciones ortopédicas,<sup>1,3,10</sup> debido tal vez a la laxitud de las articulaciones. En nuestra serie, 11 pacientes presentaron diferentes tipos de alteraciones ortopédicas, que consistían en cifoescoliosis en un caso y genu valgus y pie valgus en los 10 restantes (figura 3). El epicanto, bajo peso al nacer, puente plano de la nariz, cicatriz apergamada y paladar ojival se han señalado como manifestaciones poco frecuentes.<sup>1,3</sup> El paladar ojival estaba presente en todos nuestros pacientes, y en ocasiones fue el elemento que orientó inicialmente en el diagnóstico.

De las 7 pacientes que eran madres, 4 tuvieron rotura prematura de membrana en alguno de sus partos. Las membranas fetales comparten la fragilidad de los demás tejidos conectivos, según algunos autores.<sup>3,6</sup>

Las alteraciones oculares de la enfermedad consisten en estrabismo, microcornea, hemorragias retinianas, retinitis proliferativa y miopía.<sup>10</sup> En uno solo de nuestros enfermos hubo alteraciones oculares, consistentes en miopía.



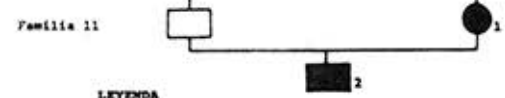
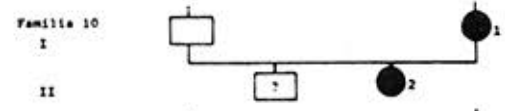
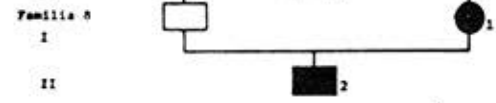
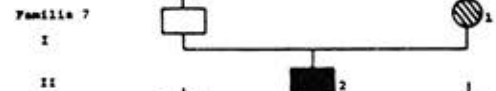
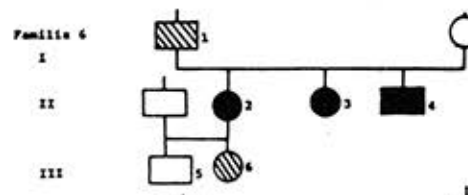
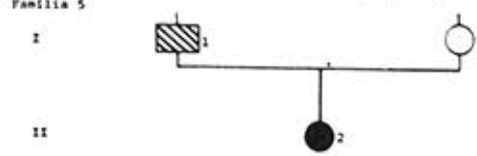
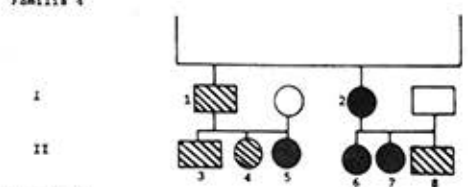
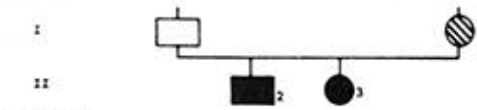
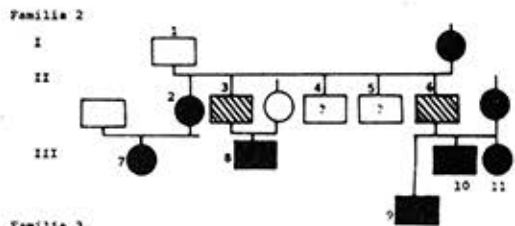
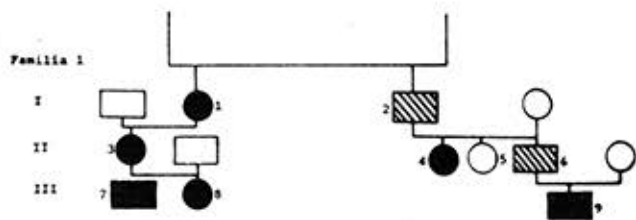
Figura 3 Genu y pie valgus.

De las 11 familias, 6 pertenecían a la raza blanca y 5 eran mestizas. Se plantea que esta enfermedad se encuentra fundamentalmente en personas de piel blanca y que es excepcional en los negros.<sup>1,3</sup>

Al establecer el árbol genealógico se hizo evidente que los caracteres del síndrome eran transmitidos por los portadores a todos sus descendientes, independientemente del sexo del progenitor o de la descendencia, lo que nos permite afirmar que la forma de transmisión genética en estas 11 familias tiene carácter autosómico dominante (figura 4), aunque se han descrito otros tipos de patrones genéticos.<sup>13</sup>

Es necesario resaltar que en 14 pacientes sólo se observó paladar ojival y ningún otro signo de la enfermedad, lo cual es atribuido por varios autores a la expresividad variable de un mismo gen.<sup>6</sup> En algunos de los descendientes, sin embargo, el cuadro clínico era más completo.

Los pacientes que tenían en conjunto un cuadro más sintomático de la enfermedad eran 3 hermanos pertenecientes a la familia 2, y sus 2 progenitores poseían el fenotipo.



- LEYENDA**
- FEMENINO CON FENOTIPO COMPLETO
  - FEMENINO NORMAL
  - MASCULINO CON FENOTIPO COMPLETO
  - MASCULINO NORMAL
  - ◐ FENOTIPO INCOMPLETO FEMENINO CON PALADAR OJIVAL
  - ◑ FENOTIPO INCOMPLETO MASCULINO CON PALADAR OJIVAL
  - ⋯ FENOTIPO NO PRECISADO

Figura 4. Pedigree.

En el informe histico de las biopsias de piel realizadas a 2 de los pacientes, se consignó lo siguiente: disposición floja y desordenada de las fibras del colágeno, así como fragmentación de las fibras elásticas. Estos elementos corresponden a los registrados en la literatura médica revisada como típicos de la entidad.<sup>1,7,10</sup>

## CONCLUSIONES

1. El síndrome de Ehlers Danlos es una enfermedad relativamente frecuente en nuestro medio.
2. El paladar ojival constituye una alteración somática constante que identifica a esta afección.
3. En las formas clínicas leves, su transmisión genética es autosómica dominante, con expresividad variable.

## SUMMARY

Clinical findings in 11 families, with characters of Ehlers-Danlos syndrome, are exposed. A bibliographic review on this disease is carried out and comparisons are established with results obtained in this study. All the patients had ogival palate as constant sign of the affection and in absence of some of its main elements. Autosomal dominant trait, with variable penetrancy, was made evident as form of genetic transmission in these families.

## RESUME

On expose les trouvailles cliniques chez 11 familles avec des caractères du syndrome d'Ehlers Danlos. On fait une revue bibliographique sur cette maladie et on fait des comparaisons avec les résultats obtenus dans cette étude. Tous les malades avaient un palais ogival comme signe constant de l'affection, en l'absence d'un des éléments cardinaux de la maladie. Chez ces familles il a été évident que le mode de transmission génétique des caractères est autosomique dominant, à pénétrance variable.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BEASON, P. B. ET AL.: Tratado de Medicina Interna de Cecil 15ta. ed., Ciudad de La Habana, Ed. Pueblo y Educación, 1983.
2. DEMBURE, P. P. ET AL.: Ascorbate regulation of collagen biosynthesis in Ehlers-Danlos syndrome, type VI. *Metabol* 36: 687, 1987.
3. HOLLISTER, D. W.: Trastornos hereditarios del tejido conectivo: Síndrome de Ehlers Danlos. *Clin Ped North Am* 3: 579, 1978.
4. PEACEMAN, A. ET AL.: Ehlers-Danlos syndrome and pregnancy: association of type IV disease with maternal death. *Obstet Gynecol* 69: 428, 1987.
5. BARABAS, A. P.: Ehlers Danlos syndrome. *Br Med J* 3: 242, 1967.
6. BARABAS, A. P.: Heterogeneidad del síndrome de Ehlers Danlos. Descripción de tres tipos clínicos y una hipótesis para explicar el defecto básico. *Br Med J* 2: 612, 1967.



7. LACH, B. ET AL.: Spontaneous carotid-cavernous fistula and multiple arterial dissections in type IV Ehlers Danlos syndrome. *J Neurol Surg* 66: 462, 1987.
8. SNYDER, C. R. ET AL.: Ehlers-Danlos syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol* 61: 649, 1983.
9. NEIL, S. M. ET AL.: Ehlers Danlos syndrome. *Br J Dermatol* 109: 51, 1983.
10. CLINTON ANDREWS, G.: *Enfermedades de la piel*. La Habana, Cooperativa del Libro, 1961, p. 220.
11. CRUZ, M.: *Tratado de pediatría* 5ta. ed. Vol. 2. Barcelona, Ed. Espaxs, 1983, pp. 940, 1076, 1792.
12. CIKRIT, D. F.: Spontaneous arterial perforation: The Ehlers Danlos specter. *J Vasc Surg* 5: 248, 1987.
13. SASAKI, T. ET AL.: Ehlers Danlos syndrome. A variant characterized by the deficiency of pro 2 chain of type I procollagen. *Arch Dermatol* 123: 76, 1987.

Recibido: 22 de octubre de 1987. Aprobado: 11 de noviembre de 1987.  
Dr. Rafael Alfredo Llauradó Robles. Hospital Infantil Docente Norte "Juan de la Cruz Martínez Maceira", Santiago de Cuba, Cuba.