

Artículo original

Hiperelasticidad cutánea e hiperlaxitud articular. Problemas no clasificados

Adriana Miranda Gómez,* Gabriela Frías Ancona,** Sagrario Hierro Orozco***

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome de Ehlers-Danlos comprende un grupo de enfermedades hereditarias del tejido conectivo, que se distinguen por manifestaciones clínicas similares y grados variables de expresión.

Objetivos: clasificar a los pacientes con manifestaciones clínicas del síndrome de Ehlers-Danlos y determinar cuántos cumplen con sus criterios de inclusión.

Pacientes y métodos: estudio ambispectivo y descriptivo. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de hiperelasticidad cutánea o hiperlaxitud articular; se realizó la historia clínica y exploración física. Se aplicó un cuestionario con las variables más importantes de cada subtipo del síndrome. En caso necesario se obtuvo una biopsia cutánea para el estudio histopatológico y microscopía electrónica.

Resultados: se registraron 64 casos con hiperelasticidad cutánea o hiperlaxitud articular, pero se excluyeron seis porque no contaban con el cuestionario completo. Se clasificaron 28 (48.3%) pacientes con subtipo clásico, 8 (13.8%) con hipermovilidad, 9 (15.5%) con cifoescoliosis y 4 (6.9%) con artrocalasia. Nueve pacientes no tuvieron criterios suficientes para clasificarlos. Las características con significación estadística fueron: piel suave y aterciopelada, luxaciones repetidas y hernias, pápulas piezogénicas, hábito marfanoide y sangrado del tubo digestivo. Ninguna de las características valoradas en las biopsias o microscopía electrónica fue estadísticamente significativa.

Conclusiones: el diagnóstico del síndrome debe realizarse con base en las manifestaciones clínicas, ya que el estudio histopatológico y de microscopía electrónica no muestra hallazgos que orienten a uno de los subtipos de la enfermedad. Deben realizarse estudios genéticos para clasificar adecuadamente a estos pacientes.

Palabras clave: hiperelasticidad, hiperlaxitud, síndrome de Ehlers-Danlos.

ABSTRACT

Background: The Ehlers-Danlos syndrome is underclassified. Many patients with hyperextensibility of skin and joint hypermobility do not have diagnosis.

Objective: To classify patients with clinical features of Ehlers-Danlos syndrome and to determine how many have the criteria.

Patients and methods: In a retrospective study we selected patients with hyperextensibility of skin and joint hypermobility. There was a prospective phase in which we received new patients with the same diagnosis. We made a clinical history and a physical examination, and applied a questionnaire with the most important different clinical features from each subtype. In necessary cases we made a skin biopsy for histopathological study, and when it was possible we performed an electron microscopy.

Results: There were 64 patients, all of them with hyperextensibility of skin or joint hypermobility. Six patients were excluded because of the incomplete questionnaire. Twenty eight (48.3%) patients were classified as classical type, 8 as hypermobile type (13.8%), 9 as kyphoscoliosis (15.5%) and 4 as arthrocalasia (6.9%). Nine patients had no specific clinical features to classify them. There was no patient with vascular or dermatosparaxis types. Soft and velvety skin, repeated joint dislocations, multiples hernias, piezogenic papules, marfanoid habitus and the digestive tube bleeding were the clinical features with significant statistics. None of the histopathological features or electron microscopy results had significant statistics.

Conclusions: The Ehlers-Danlos syndromes are a clinically diverse group of similar disorders with a difficult diagnosis, which should be done by the clinical features. Because neither the histopathology or the electron microscopy had shown specific characteristics of one subtype; it is of great importance to continue the genetic studies to classify correctly these patients.

Key words: hyperextensibility, hypermobility, Ehlers-Danlos syndrome.

* Dermatóloga.

** Médica adscrita.

*** Jefa del servicio de dermatología.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE), México, DF.

E-mail: fammiranda@hotmail.com

Recibido: diciembre, 2007. Aceptado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Miranda GA, Frías AG, Hierro OS. Hiperelasticidad cutánea e hiperlaxitud articular. Problemas no clasificados. *Dermatol Rev Mex* 2008;52(3):111-20.

Correspondencia: Dra. Adriana Miranda Gómez. Luis Cabrera 603, colonia San Jerónimo, CP 10200, México, DF.

El síndrome de Ehlers-Danlos comprende un grupo de enfermedades hereditarias del tejido conectivo, que se distinguen por manifestaciones clínicas similares y grados variables de expresión. Sus principales características son la hiperelasticidad cutánea, hipermovilidad articular y equimosis en la piel.¹⁻³

Edvard Ehlers describió la enfermedad en 1901 (Dinamarca) en un paciente con piel hiperelástica, hiperlaxitud de las articulaciones y múltiples equimosis. Posteriormente, Henri-Alexandre Danlos, dermatólogo francés, reportó en 1908 “pseudotumores moluscoideos” en los sitios del traumatismo.⁴⁻⁶ El epónimo de Ehlers-Danlos fue sugerido por Poumeau-Dellille y Soulie.⁷

La prevalencia del síndrome se desconoce, pero se estima de 1:5,000 individuos.⁸ En 1989 Beighton calculó su incidencia en 1:156,000 sujetos.³ Aunque los autores piensan que se encuentra subestimada, la incidencia en todo el mundo se estima en 1:400,000 individuos.⁹

La primera clasificación del síndrome se realizó en Berlín en 1988. Se describieron 10 subtipos que quedaron en desuso por su dificultad para diferenciarlos.² En 1997, en Villefranch, se propuso la nueva clasificación, reducida a seis subtipos diferentes según las características clínicas, bioquímicas y genéticas predominantes.^{1,3,10}

De la primera clasificación, el grupo I (*Gravis*) y II (*Mitis*) se reunieron, en la nueva, dentro del subtipo clásico. El grupo III (hipermovilidad familiar benigna) se renombró como subtipo de hipermovilidad y el IV (arterial-equimótico) como vascular. El grupo VI (ocular), VII-A, B (artrocalasia múltiple congénita) y C cambiaron a los subtipos de cifoescoliosis, artrocalasia y dermatosparaxis, respectivamente. Se conjuntaron en el rubro de otras variantes a los subtipos V (ligado al X), VII (periodontitis), IX (*Cutis laxa* ligado al X y síndrome de cuerno cutáneo occipital) y X (defectos en la fibronectina).

GENÉTICA

El subtipo clásico es el más frecuente, pues corresponde a 35% de los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos. Se hereda de forma autosómica dominante a través de mutaciones en los genes *COL5A1* o *COL5A2*. Las mutaciones *de novo* son comunes, ya sea por traslocaciones o sustitución de cisteína en los genes implicados que codifican para las cadenas de procolágeno, proa1(V) o

proa2 (V), respectivamente, que producen anomalías en el colágeno V.^{11,12}

El subtipo de hipermovilidad, el segundo en frecuencia, también cuenta con herencia autosómica dominante, pero su expresión es variable. No se conocen las alteraciones genéticas o moleculares.

La forma vascular se describió por Barabas en 1967, a la cual denominó síndrome de Sack-Barabas. Su prevalencia estimada es de 1:100,000 individuos y constituye 4% de todos de los casos.¹³ Es de herencia autosómica dominante. El gen *COL3A1* codifica la cadena de procolágeno proa1(III). Se ha reportado que la sustitución del último nucleótido del exón 34 lleva un salto que altera la síntesis, secreción y estructura del colágeno tipo III.^{10,14}

La artrocalasia es de herencia autosómica dominante y sus alteraciones ocurren en los genes *COL1A1* o *COL1A2*. Las variaciones bioquímicas consisten en mal acoplamiento del propéptido aminoterminal del colágeno tipo I y en las cadenas de procolágeno proa1(I) o proa2(I).

Los subtipos restantes (cifoescoliosis y dermatosparaxis) son los únicos de herencia recesiva. En el de cifoescoliosis, la mutación del gen *PLOD1* se encuentra en el Cr 1p36.2; ocasiona deficiencia de la enzima lisilhidroxilasa y disminuye la hidroxilación de procolágeno a colágeno I y III.^{15,16}

El subtipo de dermatosparaxis es el menos frecuente, sus principales alteraciones se producen en el gen *ADAMTS*, donde los defectos bioquímicos ocurren en el propéptido aminoterminal del colágeno tipo I, ocasionado por la mutación del gen de la N-proteinasa de procolágeno I.¹⁵

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con síndrome Ehlers-Danlos comparten ciertas características clínicas. La hiperelasticidad cutánea se refiere a una piel que se estira fácilmente varios centímetros y regresa a su lugar de forma inmediata; es un criterio mayor del subtipo clásico y se valora fácilmente en la cara ventral del antebrazo izquierdo. En este sitio se otorga un valor según los centímetros elongados: menos de 4 cm: 0 puntos; 4 cm: 1 punto; 5 cm: 2 puntos; 6 cm: 3 puntos; 7 cm: 4 puntos y 8 cm: 5 puntos.⁶ Los pacientes con subtipo de hipermovilidad tienen afección mínima de la piel (es suave y aterciopelada). En el subtipo vascular, la piel tiene una característica peculiar: es muy fina y

traslúcida, y se aprecia la vasculatura. En el subtipo de dermatosparaxis, es sumamente frágil, muy laxa y forma grandes pliegues cutáneos.

El subtipo clásico se distingue por cicatrización retrasada, alterada y de características atróficas (“en papel de cigarro o en boca de pescado”). La cicatrización es normal en el subtipo de hipermovilidad.¹² Aunque el subtipo vascular carece de hiperelasticidad cutánea, su cicatrización es normal. Las dermoabrasiones y equimosis son características comunes en todos los subtipos.

La hipermovilidad articular es generalizada en los subtipos de hipermovilidad, cifoescoliosis y artrocalasia; sin embargo, este último sobresale por la gravedad del cuadro clínico. Tal característica puede evaluarse con la escala de Beighton y Wolf, en la que 5 puntos establecen al diagnóstico.^{1,3,11}

1. Dorsiflexión pasiva del dedo meñique mayor a 90°: 1 punto por cada mano.
2. Aposición pasiva del dedo pulgar hacia la cara flexora del antebrazo: 1 punto por cada mano.
3. Hiperextensión de los codos mayor a 10°: 1 punto por cada codo.
4. Hiperextensión de las rodillas mayor a 10°: 1 punto por cada rodilla.
5. Flexión del tronco hacia delante con las rodillas completamente extendidas y que las palmas descansan sobre el suelo: 1 punto.

La característica principal en el subtipo de hipermovilidad es la hiperlaxitud de las pequeñas y grandes articulaciones; en éstas, las más afectadas son las del hombro, rótula y temporomandibular.⁶

Los “pseudotumores moluscoides” son pequeñas acumulaciones de tejido conjuntivo en las áreas de traumatismo constante (superficies extensoras de las articulaciones), principalmente en los codos, las rodillas, el dorso de los pies y las caras anteriores de las piernas (específicas del subtipo clásico).

Las manifestaciones orales son múltiples y van desde el sangrado gingival por traumatismos mínimos hasta malformaciones. Algunos autores consideran que el frenillo lingual inferior corto, o su ausencia, es el único signo congénito del síndrome de Ehlers-Danlos;¹⁷ sin embargo, en un estudio se observó que el frenillo corto o su ausencia representó 6.3% en los pacientes con la enfermedad vs 11.3% en sujetos sanos (valores no significativos).¹⁸ Se ha demostrado una red vascular lingual incrementada

pero con menor diámetro vascular.¹⁹ La lengua puede ser hiper móvil, con habilidad de tocar la punta de la nariz o signo de Gorlin. También son frecuentes los quistes odontogénicos.⁶

El fenotipo facial acrogérico, característico del subtipo vascular, incluye personas con nariz fina, labios delgados (de apariencia delicada), mejillas hundidas y ojos prominentes.²⁰

Algunos pacientes con artrocalasia son de estatura corta y tienen dismorfias menores (hipoplasia media facial y puente nasal corto).

La mayoría de los niños son sanos al nacimiento,² aunque existe un riesgo cuatro veces mayor que nazcan prematuramente.¹⁵ En el subtipo clásico y de dermatosparaxis, 50% de los pacientes son prematuros debido a la rotura de membranas, típicamente con cuatro a ocho semanas de anticipación, aunque rara vez ocurre antes de la semana 35. Las mujeres pueden tener, además, insuficiencia cervicouterina con aborto o parto prematuro. En el tipo de dermatosparaxis se han reportado múltiples hernias umbilicales, inguinales o hiatales.^{10,12,21}

Las alteraciones en el crecimiento y alimentación son raras. La hipotonía muscular es frecuente en el recién nacido. El desarrollo cognitivo e intelectual no se afecta. En los pacientes con hiperlaxitud articular y cifoescoliosis se ha observado retraso del desarrollo motor, pues los subtipos causan gran inestabilidad.^{3,10}

La escoliosis y cifoescoliosis aparecen en la mayoría de los pacientes, sobre todo en los subtipos de hipermovilidad, artrocalasia y cifoescoliosis.

En el subtipo clásico, cerca de 50% de los casos sufre alteraciones cardíacas, principalmente prolapso de la válvula mitral y dilatación de la raíz aórtica con rotura ocasional; mientras que en el de hipermovilidad, dilatación de la aorta ascendente con o sin rotura.²² Los pacientes con subtipo vascular tienen riesgo elevado de hemorragias espontáneas debido a la rotura de arterias de mediano calibre. Los sitios de rotura más frecuentes son las arterias mesenquimales del abdomen, la esplénica, las renales y la aorta descendente. Son comunes las úlceras pépticas y con mayor riesgo de sufrir rotura del colon sigmoidees o útero grávido.^{6,8} El riesgo de rotura arterial intracerebral y de la aorta descendente es mayor en los pacientes con cifoescoliosis.

Deben evitarse las arteriografías, ya que el riesgo de hemorragia incontrolada, rotura arterial o formación de

pseudoaneurismas es elevado. Esta técnica se relaciona con tasa de complicaciones de 67% y 17% de mortalidad; por lo tanto, se recomiendan métodos no invasores, como la ecografía Doppler, angiografía y tomografía axial computarizada.¹³

Sólo 25% de las complicaciones aparecen antes de los 20 años de edad: en 1% surgen antes de la pubertad y en 80% antes de los 40 años. La media de supervivencia es de 48 años de edad.^{10,13,23,24}

Las complicaciones más frecuentes son la dehiscencia de las suturas¹⁵ y las luxaciones articulares; pueden ser congénitas (displasia de cadera) o aparecer en la infancia y adolescencia. Las deformidades más comunes son las esqueléticas, los defectos y las roturas oculares, roturas de los grandes vasos y el neumotórax espontáneo.

La principal complicación gastrointestinal es la rotura intestinal, principalmente del colon sigmoide (80%). La muerte de estos pacientes se debe a sepsis secundaria.¹⁰ También pueden producirse divertículos con diverticulitis.^{2,3}

La prevalencia de complicaciones cardiovasculares es mayor en los subtipos vascular, cifoesciosis y clásico. Se han reportado casos de insuficiencia valvular aórtica o mitral, prolapso valvular mitral, dilatación aórtica, disección y rotura de la aorta ascendente y del arco, dilatación de los senos de Valsalva, aneurismas, fístulas arteriovenosas y disecciones arteriales con hemorragias intratorácicas, intrabdominales o retroperitoneales.³ La mortalidad por complicaciones vasculares representa 63% de los casos: 30% muere por choque hipovolémico.^{3,13}

DIAGNÓSTICO

Es difícil de establecer, ya que todos los subtipos muestran características similares. El síndrome debe sospecharse clínicamente. La biopsia cutánea no suele ser diagnóstica, aunque la piel adopta un aspecto adelgazado y las fibras de colágeno puedan ser gruesas o muy pequeñas. En general, la dermis es normal, excepto en el subtipo vascular.⁹

El estudio radiográfico puede mostrar osteopenia.²² El subtipo vascular puede comprobarse por estudios metabólicos del cultivo de fibroblastos; además, será útil el análisis de las cadenas de procolágeno y colágeno. La electroforesis de cadenas pNa1(I) o pNa2(I), del colágeno de fibroblastos cultivados, ayuda a establecer el diagnóstico del subtipo de dermatosparaxis.³

La reducción en la actividad de lisil-hidroxilasa es el elemento metabólico clave del subtipo de cifoesciosis. Un estudio económico y útil es la determinación de hidroxilisina en orina.¹⁶

Los estudios genéticos son costosos y con limitada utilidad clínica, por la falta de correlación entre el fenotipo y genotipo.^{5,22}

Los exámenes ultraestructurales (microscopía electrónica) no muestran alteraciones en la mayoría de los pacientes, pero ofrecen datos para completar el diagnóstico. En el subtipo clásico, la característica principal es el engrosamiento irregular de las fibras de colágeno en forma de "coliflor" (10 a 40%). Algunos autores señalan disminución en el grosor del colágeno y aumento relativo de las fibras elásticas. En el subtipo de artrocalasia y dermatosparaxis, las fibras de colágeno se encuentran muy desorganizadas y fragmentadas, en forma de hieroglíficos, mientras que en el vascular, son dispersas, pequeñas, de diámetro irregular y variable. Las fibras elásticas son abundantes, pero cortas y fragmentadas. Los fibroblastos tienen un retículo endoplásmico rugoso, cisternas dilatadas y contienen material proteináceo (moléculas de procolágeno tipo III).^{7,10-12,14,15}

Diagnóstico diferencial

El síndrome de Ehlers-Danlos puede confundirse con cutis laxa, pero en ésta el estiramiento de la piel suele regresar lentamente,² o con la enfermedad de Marfan y la osteogénesis imperfecta,²⁵ las cuales son alteraciones del tejido conjuntivo con afección musculoesquelética.^{5,22} El subtipo de hiper movilidad debe diferenciarse del síndrome de articulaciones hiper móviles, que se distingue por disautonomía (palpitaciones, mareos, presíncope y síncope),²⁶ del vascular de hemofilias, el síndrome de Noonan, de Silverman y la acrogeria de Gottron.²⁷

PREVENCIÓN

La prevención de traumatismos es la piedra angular en el tratamiento de estos pacientes. No existe alguno que disminuya el riesgo de complicaciones. Deben tratarse los síntomas de manera integral con diferentes especialistas, tanto en consultas de prevención como en la estrategia de medicamentos específicos. Deben formar parte del equipo médico: pediatras, dermatólogos, neurólogos, genetistas, oftalmólogos, gastroenterólogos, cardiólogos, dentistas,

ortopedistas, rehabilitadores, ginecólogos (en su momento), entre otros.

El ortopedista debe enfocarse al tratamiento de las luxaciones, mediante la aplicación de férulas, intervenciones quirúrgicas y rehabilitación, según sea el caso, para mejorar la función musculoesquelética. Las intervenciones quirúrgicas preventivas están indicadas para corregir las alteraciones vasculares o gastrointestinales. Los pacientes con subtipo vascular pueden mejorar con dosis altas de ácido ascórbico (4 g/día). Es importante retrasar el retiro de las suturas para evitar la dehiscencia. Las familias deben recibir consejo genético.^{9,22}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio ambispectivo y descriptivo. Se revisó la base de datos del servicio de dermatología (1995-2003), del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE), para identificar a los pacientes con diagnóstico de hiperelasticidad cutánea o hiperlaxitud articular. Posteriormente se seleccionaron los que acudieron a consulta entre el año 2003 y 2006. Se realizó la historia clínica, exploración física y la aplicación de un cuestionario con las variables más importantes de cada subtipo del síndrome de Ehlers-Danlos. En caso necesario se obtuvo una biopsia cutánea para analizarse histopatológicamente con tinciones específicas (hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson y de Von Gieson), además de efectuar la microscopía electrónica.

Los pacientes se clasificaron según los criterios establecidos para cada subtipo. El servicio de patología reportó un diagnóstico; un segundo observador valoró y clasificó los cortes histopatológicos, mediante tinciones específicas, con las siguientes consideraciones: ausencia de crestas epidérmicas, atrofia epidérmica, infiltrado inflamatorio, grosor e integridad de los haces de colágeno y cantidad e integridad de las fibras elásticas.

El análisis estadístico se dividió en dos fases: la primera fue descriptiva (se utilizaron tablas de frecuencia, medidas de tendencia y dispersión) y la segunda consistió en el análisis de pruebas estadísticas (χ^2 y coeficiente de correlación).

RESULTADOS

Se registraron 64 pacientes con hiperelasticidad cutánea e hiperlaxitud articular. Se excluyeron seis porque no

contaban con el cuestionario completo; por lo tanto, permanecieron 58 pacientes: 39 mujeres y 19 hombres. La edad varió entre 2 meses y 39 años: la mayoría (29.3%) fue menor de un año de edad y 94.8% menor de 15 años. Todos los pacientes fueron mexicanos, 25 de éstos, originarios del Distrito Federal (43.1%).

Los pacientes se clasificaron en los seis subtipos de la nueva clasificación para el síndrome de Ehlers-Danlos. Nueve casos no cumplieron con los criterios suficientes para clasificarlos dentro de alguno de los subtipos. No hubo pacientes con criterios del subtipo vascular o de dermatosparaxis (cuadro 1).

Cuadro 1. Distribución clínica de los pacientes

Subtipo	Núm. (%)
Clásico	28 (48.3)
Hipermovilidad	8 (13.8)
Vascular	-
Cifoescoliosis	9 (15.5)
Artrocalasia	4 (6.9)
Dermatosparaxis	-
No clasificados	9 (15.5)

Entre las características evaluadas se identificaron las siguientes variables sin significación estadística: antecedentes heredofamiliares, hipotonía muscular, hiperlaxitud articular, signo de Brighton, escleras azules, frenillo sublingual corto o ausente, cicatrices atróficas, equimosis frecuentes, alteraciones estructurales del pie, cardiopatías, retraso psicomotriz y del lenguaje. Las variables con significación estadística en alguno de los subtipos fueron: piel suave y aterciopelada ($p = 0.039$), hiperelasticidad cutánea ($p = 0.031$), luxaciones articulares de repetición ($p = 0.005$), cifoescoliosis ($p = 0.028$), hábito marfanoide ($p = 0.000<$), pápulas piezogénicas ($p = 0.04$), hernias ($p = 0.014$) y sangrado del tubo digestivo ($p = 0.045$) (figuras 1 a 9).

Los embarazos terminaron entre la semana 32 y 42 de la gestación (mediana de 39 y moda de 40 semanas). La rotura prematura de membranas ocurrió en 19% de las madres: nueve con subtipo clásico y dos con cifoescoliosis ($p = 0.08$). La rotura prematura de membranas ocurrió, en promedio, a las 37 semanas de gestación.

Se obtuvieron 40 (69%) biopsias cutáneas, en las que se utilizaron tinciones con hematoxilina y eosina, Von Gieson para fibras elásticas y tricrómico de Masson para haces



Figura 1. Hiperelasticidad cutánea.



Figura 2. Signo de Brighton.



Figura 3. Hiperlaxitud articular.



Figura 4. Cicatrices atróficas.



Figura 5. Cicatriz en boca de pescado.

de colágeno. Los resultados del servicio de histopatología fueron: 17 biopsias (42.5%) con datos microscópicos compatibles con el síndrome de Ehlers-Danlos, 21 biopsias (52.5%) sin alteraciones histopatológicas específicas y dos biopsias (5%) con análisis histopatológico normal. De los 17 resultados compatibles, 12 correspondieron al subtipo clásico. Ningún criterio histopatológico tuvo significación estadística para: atrofia epidérmica, infiltrado inflamatorio



Figura 6. Cicatriz en papel de cigarro.

perivascular superficial, haces de colágeno y fibras elásticas (figuras 10 a 13).

De 19 cariotipos realizados, sólo se encontró un caso con trisomía 21. La microscopia electrónica se efectuó en



Figura 7. Pápulas piezogénicas.



Figura 8. Hábito marfanoide.

seis pacientes, por parte del servicio de patología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, pero ninguna fue concluyente para establecer el diagnóstico de síndrome de Ehlers-Danlos. Estos pacientes se clasificaron, clínicamente, de la siguiente manera: dos con subtipo de cifoescoliosis y cuatro con el clásico.

DISCUSIÓN

Debido a que el síndrome de Ehlers-Danlos tiene expresividad variable, es sumamente difícil establecer su diagnóstico. Para efectuar el diagnóstico preciso se requieren estudios genéticos y moleculares; sin embargo, en México es difícil realizarlos, de ahí la importancia de este estudio, donde se hace hincapié en las manifestaciones clínicas de cada paciente.



Figura 9. Hábito marfanoide.

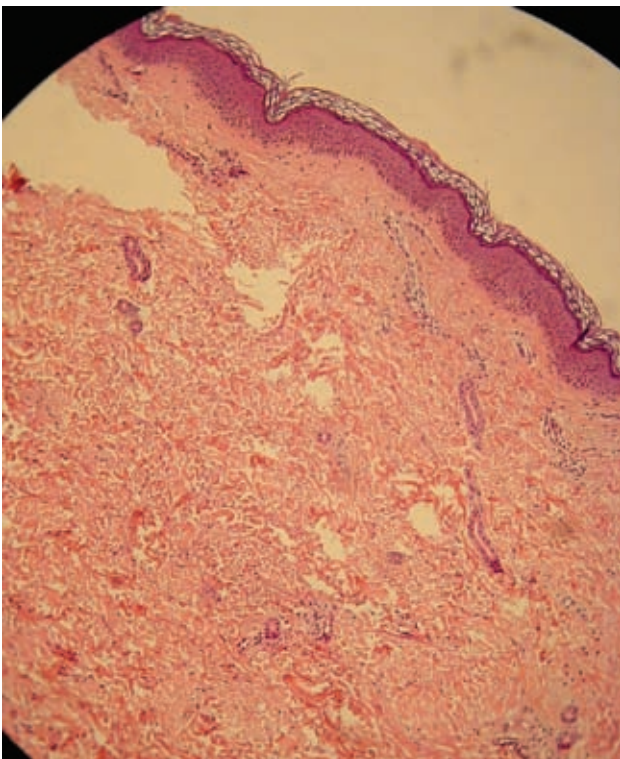


Figura 10. Tinción con hematoxilina y eosina; aplanamiento de crestas epidérmicas.

La prevalencia se encuentra subestimada en 1:5,000 individuos y la incidencia se ha calculado en 1:400,000.^{8,9} El subtipo clásico de la clasificación de Villefranch es el más frecuente (35%).¹¹ En este estudio se comprobó que dicho subtipo fue el más común (48.3%), pero los porcen-

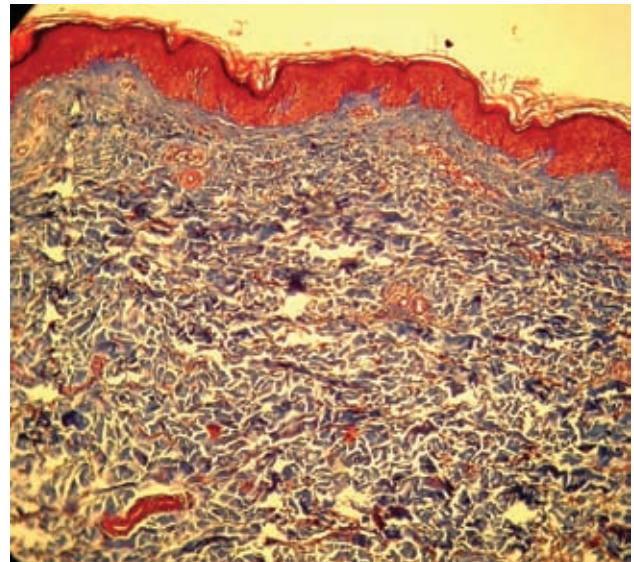


Figura 11. Tinción con tricrómico de Masson. Haces de colágeno grueso y roto.

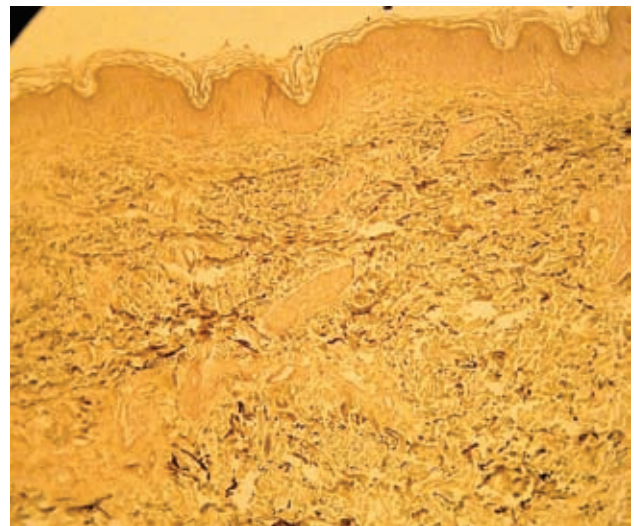


Figura 12. Tinción con Von Gieson, fibras elásticas escasas y rotas.

tajes cambiaron al encontrar que el de cifoescoliosis fue el segundo más habitual (15.5%), contrario a la bibliografía que señala el de hipermovilidad.^{6,12} Diversos estudios reportan 4% de casos con subtipo vascular; sin embargo, en este estudio no se encontró ninguno que cumpliera con los criterios diagnósticos.¹³

No hubo prevalencia en cuanto al género, pero destaca que la mayoría de los pacientes fueron menores de 15 años de edad (94.8%), lo que sugiere realizar el diagnóstico

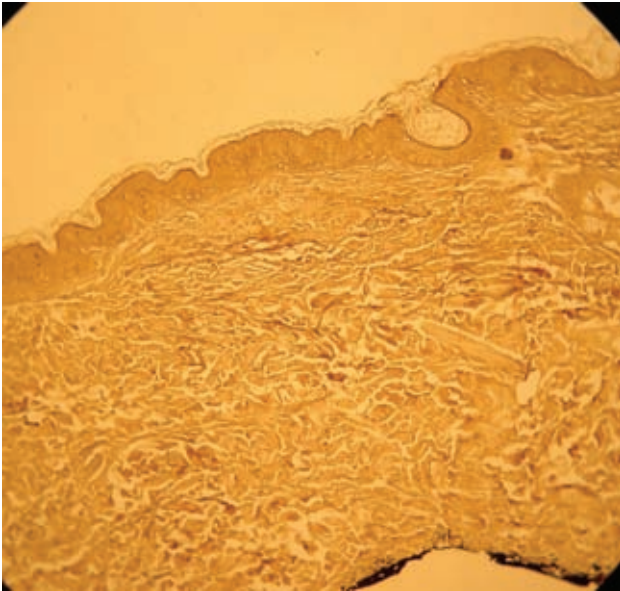


Figura 13. Tinción con Von Gieson, fibras elásticas ausentes.

a temprana edad para prevenir los traumatismos y las complicaciones.

En este artículo se evaluaron las características clínicas que conforman los criterios mayores y menores del síndrome de Ehlers-Danlos en cada paciente. Debido a la variabilidad en su expresión, la mayor parte no fueron significativas. Únicamente se encontraron significativas algunas características que si bien son pocas, son manifestaciones clave para establecer el diagnóstico.

La controversia del frenillo corto o ausente expresada por algunos autores,¹⁷⁻¹⁹ en este estudio, aunque frecuente, no tuvo significación estadística. La rotura prematura de membranas, reportada en 50% de los casos con subtipo clásico,¹⁵ representó sólo 19%.

La biopsia fue otro punto de interés, pues algunos médicos señalan que puede proporcionar información sugerente. Las biopsias obtenidas en este estudio coincidieron con los resultados emitidos por el servicio de patología y del segundo observador. Ninguno de los criterios fue estadísticamente significativo, lo que comprueba que este procedimiento es inespecífico y no suele ser diagnóstico.^{9,24}

La microscopia electrónica es una alternativa para valorar las alteraciones estructurales; sin embargo, no todos los pacientes tienen anomalías. En este estudio se realizaron seis análisis de microscopia electrónica, pero

ninguno mostró características específicas o concluyentes, por lo que se sugiere la exploración física detallada para establecer el diagnóstico.

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos suelen manifestar características clínicas similares (laxitud articular o elasticidad cutánea), pero no todos cumplen con los criterios principales de los subtipos; por lo tanto, se encuentra subdiagnosticado. Se requieren estudios genéticos y bioquímicos que ayuden a identificar los defectos coexistentes. Algunas formas del síndrome son comunes, mientras que otras muy raras. Es importante realizar la exploración física completa y buscar las características específicas de cada subtipo para integrarlo lo más preciso posible. Las pacientes con subtipo vascular deben recibir asesoría, ya que tienen mayor riesgo de padecer complicaciones fatales. El síndrome de Ehlers-Danlos puede ser un potencial debilitador. Los pacientes requieren medidas preventivas y protectoras desde el nacimiento. Es importante asesorar a los familiares para que conozcan las complicaciones asociadas, a fin de preservar la función articular, minimizar el impacto físico y emocional y mejorar su calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998;77:31-37.
2. Rodríguez JG, Iracheta ML, Garza R, Sánchez PA y col. Atlas diagnóstico por inspección en pediatría. *Dermatología*; volumen 3. 1ª ed. México: Arias Diseño, 1997;pp:65-68.
3. Wenstrup RJ, Hoehstetter LB. The Ehlers Danlos Syndromes. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. *Management of genetic syndromes*. New York: Wiley-Liss. 2001;pp:131-49.
4. Barabas A, Pinto A, Pals G, Zijlstra J. Ehlers-Danlos syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(10):730-2.
5. Navjeet KS, Wenstrup RJ. The Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome: Inherited diseases of connective tissue with overlapping clinical features. *Semin Dermatol* 1995;14(1):40-46.
6. Solomon JA, Abrams L, Lichtenstein GR. GI manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996;91(11):2282-8.
7. Pope FM, Burrows NP. Ehlers-Danlos syndrome has varied molecular mechanisms. *J Med Genet* 1997;34:400-10.
8. Doblado DC, Figueroa JMA, Martín EP, Delgado ST, y col. Per-

- foración recurrente del colon sigmoide asociado al síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV. *Rev Esp Enferm Dig* 1995;88:43-45.
9. Zambrano M, Montesdeoca ME, Pereira A, López S. Síndrome de Ehlers: revisión a propósito de dos casos con Ehler subtipo II. *Rev Cient Soc Ecuat Dermatol* 2004;2(1).
 10. Byers PH, Schwarze U. Ehlers-Danlos síndrome. In: Royce P, Steinmann B, editors. *Connective tissue and heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects*. 2nd ed. New York: Wiley in Press, 2003;pp:4021-40.
 11. Holzberg M, Hewan-Lowe KO, Olansky AJ. The Ehlers-Danlos syndrome: recognition, characterization, and importance of a milder variant of the classic form. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:656-66.
 12. Byers PH, Holbrook KA, Barsh GS. Ehlers Danlos Syndrome. In: Emery AE, Rinoin DL, editors. *Principles and practice of medical genetics*. 1st ed. New York: Churchill, 1996;pp:1067-79.
 13. Jiménez R, Miñano JA, Bercial AJ, González GMA, Morant GF. Ehlers-Danlos tipo IV con complicaciones vasculares precoces. Descripción de un caso y revisión bibliográfica. *Angiología* 2004;56:521-7.
 14. Kuivaniemi H, Tromp G, Bergfeld WF, Kay M, Helm TN. Ehler-Danlos syndrome type IV: a single base substitution of the last nucleotide of exon 34 in COL3A1 leads to exon skipping. *J Invest Dermatol* 1995;105:352-6.
 15. Pope FM, Narcisi P, Nicholls AC, Germaine D, et al. COL3A1 mutations cause variable clinical phenotypes including acrogeria and vascular rupture. *Br J Dermatol* 1996;135:163-81.
 16. Acil Y, Vetter U, Brenner R, Müller PK, Brinckmann J. Ehlers-Danlos syndrome type IV: cross-link pattern in tissue and urine sample as a diagnostic marker. *J Am Acad Dermatol* 1995;33(3):522-4.
 17. Parrini S, Bellosi A, Barducci A, Bianciardi G, et al. Abnormal oral mucosa light reflectance: a new clinical sign of Ehlers-Danlos syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97(3):335-8.
 18. Shankar S, Shirley E, Burrows NP. Absence of inferior labial or lingual frenula is not a useful clinical marker for Ehlers-Danlos syndrome in the UK. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(10):1383.
 19. De Felice C, Bianciardi G, DiLeo L, Latini G, Parrini S. Abnormal oral vascular network geometric complexity in Ehlers-Danlos syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98(4):429-34.
 20. Germain DP, Herrera GY. Vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Genetique* 2004;47:1-9.
 21. Hermanns-Le T, Piérard G, Quatresooz P. Ehlers-Danlos like dermal abnormalities in women with recurrent preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Dermatopathol* 2005;27(5):407-10.
 22. Goldman L, Bennett CJ, Ausiello D, Russell C. *Metabolic Disorders. Cecil's Textbook of Medicine*. 22th ed. Philadelphia: Elsevier Health Science, 2003.
 23. Moore MM, Votava JM, Orlow SJ, Schaffer JV. Ehlers-Danlos syndrome type VIII: periodontitis, easy bruising, marfanoid habitus and distinctive facies. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(2):S41-45.
 24. Pepin M, Schwarze U, Superti FA, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Eng J Med* 2000;342(10):673-80.
 25. Sidhu NK, Wenstrup RJ. The Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome: inherited diseases of connective tissue with overlapping clinical features. *Sem Dermatol* 1995;14(1):40-46.
 26. Gazit Y, Nahir AM, Grahame R, Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *Am J Med* 2003;115:33-40.
 27. Kaplinsky C, Kenet G, Seligsohn U, Rechavi G. Association between hyperflexibility of the thumb and an unexplained bleeding tendency: is it a rule of thumb? *Br J Haematol* 1998;101(2):260-3.