

Extraído de la web de la Fundación de EEUU Síndrome de Ehlers-Danlos (<http://www.ednf.org>)

Una encuesta sobre el Síndrome de Ehlers-Danlos

Una mujer de 34 años sufría constantes dislocaciones en uno de sus hombros. Un cirujano ortopédico aceptó realizarle una operación denominada procedimiento de Blankhart. La enferma sangró algo más de lo normal. Los tejidos eran frágiles y costó bastante suturar la herida. También fue complicado poder retirarle los puntos de sutura. Finalmente se consiguió. La enferma perdió más de 800cc de sangre en los siguientes minutos. La vena subclavia estaba desecha, aunque se pudo reparar. La enferma requirió 7 unidades de sangre durante su hospitalización, debido a una dehiscencia de la sutura. 4 meses más tarde, durmiendo, la enferma se volvió a dislocar el hombro. Esto es un cuadro muy común en el Síndrome de Ehlers-Danlos (SED).

El SED o menos conocido como Cutis hiperelástica o Dermatorrexia, es una enfermedad hereditaria en la biosíntesis del colágeno. Las demás enfermedades del colágeno, como la esclerodermia, el lupus o la artritis reumatoide son enfermedades del colágeno. En el SED, el Síndrome de Marfan y en la Osteogénesis imperfecta son las moléculas del colágeno en sí mismas, las que son anormales.

Se han identificado al menos 8 tipos de colágeno en los tejidos conjuntivos del organismo humano. Los principales colágenos fibrilares se denominan I, II, y III. El Tipo I es el más abundante y está presente en la mayor parte de los tejidos conectivos. El tipo II está presente en el cartílago hialino. El tipo III es el colágeno menos abundante del cuerpo y está asociado habitualmente con el tipo I del SED. Los tipos IV al VIII son relativamente raros. Hasta la fecha solamente se ha visto que los tipos I y II de colágeno tienen relación con los cambios específicos en el SED. El SED es una enfermedad familiar del tejido conectivo caracterizada por fragilidad e hiperelasticidad de la piel, hiperlaxitud de las articulaciones y diátesis hemorrágica. El ojo, el tracto gastrointestinal, el árbol broncopulmonar y el sistema cardiovascular pueden estar afectados. El SED no es una enfermedad homogénea sino un grupo entidades relacionadas que comparten en varios grados el mismo complejo de anormalidades clínicas. Hasta la fecha, existen 11 tipos descritos y casi el 50% de los enfermos no se pueden incluir en ninguna de esas categorías. Está claro que este síndrome está asociado con diferentes formas de herencia, con una expresión extremadamente variable y una marcada heterogeneidad clínica. De todas formas, los tres criterios básicos siguen siendo: hiperelasticidad de la piel, hiperlaxitud de las articulaciones y tendencia hemorrágica.

El SED no es tan raro, aunque la incidencia está desigualmente estimada, es probablemente la enfermedad más prevalente de entre las enfermedades hereditarias del tejido conectivo y, desde luego, es una entidad infradiagnosticada.

El primer caso documentado del SED, descrito en 1682 por Job van Meekeren, fue el de un joven español que podía que podía estirar la piel del húmero y del hemitórax derechos con la mano izquierda hasta alcanzar con ella la boca. Paganini, el virtuoso violinista italiano tenía SED, y probablemente ésta es la razón de su virtuosidad violinística.

Tschernogobov merece el honor de haber sido el primero que hizo una detallada descripción clínica del síndrome en 1891. Describió la fragilidad y la hiperelasticidad de la piel, la debilidad de la piel para aguantar las suturas, la hiperlaxitud o la hipermovilidad de las articulaciones y los pseudotumores mosluscoides en los codos y rodillas.

Ehlers de Dinamarca, en 1901, remarcó la laxitud articular y las hemorragias subcutáneas que son muy frecuentes. En 1908, Danlos de Francia describió los tumores que se solían desarrollar en el tejido subcutáneo.

La heterogeneidad genética del SED es clara: desde casos muy leves, que pueden pasar desapercibidos, hasta casos que comprometen la vida. Barrabas sugirió la existencia de tres tipos de esta enfermedad, y Beighton, más tarde, reconoció dos formas más. Hasta la fecha se han descrito 11 tipos cada uno con rasgos distintivos, aunque la superposición fenotípica está casi siempre presente.

El tipo I, tipo grave, es la forma severa y clásica de la enfermedad caracterizada por una marcada hiperextensibilidad de la piel y por una enorme hiperlaxitud articular. La piel es suave y cuando se toca tiene una textura parecida al terciopelo. La facilidad para lesionarse es muy habitual y estos pequeños traumatismos pueden transformarse en heridas que tardan en cicatrizar y que sangran menos de lo esperado. El resultado suelen ser cicatrices como papel de fumar y la formación de estos pseudotumores moluscoides. La prematuridad es corriente, presumiblemente por la rotura de las membranas fetales. El tipo I se hereda de manera autosómica dominante, y las mutaciones son frecuentes. No existe una prueba bioquímica distintiva, pero generalmente el diagnóstico no es ambiguo, por la gravedad de las manifestaciones.

Las expresiones clínicas del tipo II, tipo Mitis, son similares a las del tipo I pero menos acusadas. También se hereda de manera autosómica dominante. La causa bioquímica es desconocida.

El tipo III, hiperlaxitud familiar, es una enfermedad autosómica dominante en la que el síntoma principal es la sorprendente hiperlaxitud articular tanto en las pequeñas como en las grandes articulaciones. La expresividad es variable, pero la hiperextensibilidad de la piel es casi leve. Igual que en los tipos I y II, el defecto bioquímico aún está por descubrirse.

El tipo IV, tipo vascular o equimótico, tipo Sacks-Barabas, ha sido el más estudiado tanto bioquímica como genéticamente. Una deficiencia metabólica del colágeno tipo III es el problema fundamental y conduce a la expresión fenotípica. De todas formas, se han descrito cuatro tipos diferentes de genotipo. Existen ambas formas, autosómica dominante y autosómica recesiva. Estos enfermos tienen una piel que no es hiperelástica pero sí muy transparente a través de la cual es muy fácil ver las venas. La facilidad para lesionarse la piel es enorme. La hiperlaxitud articular es moderada, aunque claramente evidente en las manos. Las complicaciones incluyen roturas arteriales y del intestino, y del útero durante el embarazo. La esperanza de vida es corta, y la mayoría de los individuos que padecen este tipo de SED viven solamente hasta los 40 años.

El tipo V del SED es una enfermedad caracterizada por la herencia ligada al sexo con hiperextensibilidad de la piel parecida al tipo II pero la hiperlaxitud articular y la facilidad para las lesiones en la piel es menos marcada. El defecto bioquímico no se conoce todavía.

El tipo VI, la forma ocular, está causada por una deficiencia de lisil-hidroxilasa que da como resultado una deficiencia en la hidroxilisina del colágeno. Estas personas tienen una piel suave, como el terciopelo, e hiperlaxitud en las articulaciones. Las cicatrices son menos severas. La fragilidad ocular es común, lo mismo que las estrías angioides. En una enfermedad de herencia autosómica recesiva.

El tipo VII del SED, llamado artrocalasia múltiple congénita, se caracteriza por una extrema laxitud articular, pero no aparece la fragilidad de la piel, la facilidad para las lesiones es mínima y la hiperextensibilidad de la piel es moderada. Muchos de estas personas presentan luxación congénita de cadera bilateral. Se hereda de forma autosómica dominante y recesiva. Existe una anomalía en las cadenas $\alpha 2$ del tipo I del colágeno.

El tipo VIII del SED, la forma periodontal, comparte con otras variantes, los signos cardinales de la fragilidad e hiperextensibilidad cutánea, la facilidad para las lesiones, la cicatrización anormal, la hiperlaxitud articular, y también una variedad de manifestaciones de la fragilidad del tejido conectivo tales como hernias inguinales. El síntoma principal es la progresiva periodontitis que produce como resultado una pérdida de los dientes entre la segunda y tercera décadas de la vida. Se transmite de forma autosómica dominante, pero el defecto es desconocido.

El tipo IX, cutis laxa, es la forma con cuerno occipital que son patognomónicos. El retraso mental y la uropatía son frecuentes en esta forma del SED. Hay una deficiencia en lisilhidroxilasa y se hereda ligado al sexo. También parece que puede ser una enfermedad del metabolismo del cobre que puede causar la disfunción en la lisiloxidasa.

El tipo X del SED es una forma moderada de la enfermedad con una disfunción plaquetar como resultado de una anomalía en la fibronectina. El fallo en la agregación plaquetar puede corregirse mediante crioprecipitados. Las petequias y la facilidad para las heridas de la piel son frecuentes.

El tipo XI, es el síndrome de hiperlaxitud familiar. La inestabilidad es predominante en el hombro y en la rótula; la luxación congénita de cadera bilateral también es frecuente.

En 1969, Beighton propuso la única descripción de las características musculoesqueléticas en el SED. Propuso una puntuación de 0 a 5 puntos; 1 punto por la habilidad para realizar cada una de las siguientes maniobras:

1. Dorsiflexión pasiva de la articulación metacarpofalángica (por favor, definan la articulación metacarpofalángica) más allá de los 90°.
2. Abducción pasiva del pulgar a la cara volar del antebrazo.
3. Hiperextensión del codo más allá de los 10°.
4. Hiperextensión de las rodillas más allá de los 10°.
5. Dorsiflexión del tobillo más de 45°.

Una puntuación de 3 ó más define la hiperlaxitud articular y hace que el diagnóstico de SED sea probable.

La mayor parte de las personas con un SED tienen a un traumatólogo como médico principal aunque pocos de ellos están preparados para cumplir este papel. Ocasionalmente se han publicado algunos casos, pero de todas maneras no son suficientes para prevenir las pesadillas como la que podemos leer al principio de la página. Estos enfermos tienen dolor e inestabilidad invalidantes en sus articulaciones y complicaciones gastrointestinales, vasculares, oculares, ginecológicas y dentales relacionadas con la enfermedad. El objetivo de este artículo es describir las manifestaciones y los problemas más comunes de estas personas.

Se envió una encuesta de 7 páginas a 210 enfermos de la Fundación Nacional para el Síndrome de Ehlers-Danlos. Se incluyeron preguntas, listas y dibujos para reunir información, tanto sobre los problemas ortopédicos, como una evaluación completa del resto de organismo. Los encuestados completaron 151 encuestas que nos reenviaron. Las respuestas llegaron desde puntos tan alejados como Inglaterra y Australia. A menudo, las personas encuestadas enviaron historiales médicos completos, radiografías, cartas personales y fotografías.

98 personas afectadas, ó el 65% de la muestra conocían el tipo exacto de SED que padecían. Había 2 personas con el tipo I; 13 con el tipo II, 37 con el tipo III, 17 con el tipo IV, 3 con el tipo VI, 1 con el tipo IX y 1 con el tipo X. Esta discusión se concentra entre los tipos I y IV puesto que comprenden el 95 % del total de personas de la muestra.

	I	II	III	IV
Hombres	11%	4%	9%	3%
Mujeres	15%	9%	25%	14%
Media Edad	24%	28%	35%	34%
Familiares de 1er grado con SED	29%	67%	57%	37%
Diagnóstico erróneo	25%	25%	60%	24%

En esta tabla vemos que en cada uno de los grupos, había más mujeres que hombres. Esto se contradice con la mayor parte de las publicaciones que muestran un predominio de los hombres. El error en el muestreo puede ser una fuente probable de esta disparidad. Recordar que los tipos I, II y III se heredan de forma autosómica dominante y que las personas del tipo I dicen tener familiares de 1er grado afectados en solamente un 26% de los casos. De todas maneras, las nuevas mutaciones son extremadamente corrientes en el tipo I. El tipo IV es heredado en las dos formas, autosómica dominante y autosómica recesiva. La estadística más significativa en éste es de un 29%. Esto representa el número de personas que tienen familiares de 1er grado que han muerto como resultado de las complicaciones del SED. De hecho, una de estas encuestas ha sido cumplimentada por el marido de una señora de 28 años que murió de una hemorragia por una rotura uterina tras al parto. Su hijo tiene ahora 7 años y también padece SED. También son llamativos los errores en el diagnóstico. El tipo III con su marcada inestabilidad articular ha mostrado trastornos en el desarrollo físico y fueron tratados incorrectamente como parálisis cerebral, o si se diagnosticaron más tarde, como enfermedades psiquiátricas.

	I	II	III	IV
Artralgias	50%	58%	93%	41%
Artritis	21%	25%	40%	41%
Dolor de espalda	46%	17%	70%	41%
Escoliosis	25%	25%	50%	18%
Hiperlaxitud articular	100%	92%	100%	88%
Pies planos	71%	33%	43%	59%
Genu Valgo	17%	17%	13%	18%
Genu Recurvatum	54%	42%	33%	24%
Excavatum	29%	8%	10%	18%

En esta tabla se muestran los síntomas relacionados con problemas articulares. El dolor es un problema significativo y parece evolucionar a más con el tiempo. Por otro lado, la inestabilidad suele mejorar con la edad, y las contracturas y rigidez son corrientes después de los 40 años. La hiperlaxitud articular es universal en esta población. La escoliosis se constató en el 50% de las personas con el tipo III. Los pies planos son también corrientes tanto como el genu recurvatum.

	I	II	III	IV
Clavícula	4%	8%	13%	6%
Hombros	29%	25%	63%	12%
Codos	21%	0%	23%	12%
Dedos de los pies	17%	8%	20%	18%
Tobillos	8%	0%	27%	29%
Rodillas	25%	8%	57%	41%
Caderas	12%	17%	40%	12%
Luxación Congénita de Cadera	8%	0%	0%	12%

Esta tabla representa el porcentaje de personas que han tenido al menos una luxación. La mayor parte de las personas afectadas dicen tener múltiples recurrencias en alguna articulación específica. Tal y como era de esperar, el tipo III muestra una marcada

inestabilidad en hombros, caderas y rodillas, aunque la luxación congénita de cadera es rara en estas personas. Una señora dijo que tenía que abrir las puertas con las dos manos, ya que cada vez que lo intentaba sólo con una se le luxaban la muñeca y/o el codo.

TABLA IV: DISCAPACIDAD				
	I	II	III	IV
Calambres	75%	33%	77%	76%
Debilidad	50%	42%	63%	76%
Muletas/Silla de ruedas	8%	25%	40%	24%
Aparatos ortopédicos	21%	25%	33%	18%

Los calambres musculares, particularmente por la noche, han sido una queja frecuente. La mayoría de las personas afectadas encuentran alivio con quinina. La debilidad o el cansancio son corrientes. Imaginaros cómo es de invalidante el tipo III puesto que el 40% de las personas que lo padecen tienen que usar silla de ruedas o muletas. La utilización de aparatos ortopédicos es algo bastante efectivo para la inestabilidad articular.

TABLA V: MANIFESTACIONES CUTÁNEAS				
	I	II	III	IV
Fragilidad	100%	42%	37%	88%
Curación lenta	63%	50%	40%	59%
Dehiscencia de sutura				
Cicatrización difícil	42%	8%	23%	35%
Hiperelasticidad	100%	58%	80%	39%
Facilidad magulladuras	100%	58%	77%	100%
Venas visibles	42%	33%	50%	100%
Varices	4%	8%	30%	41%

Las manifestaciones cutáneas varían según el tipo que afecte a la persona. La fragilidad y la cicatrización es un problema importante en los tipos I y IV. Las dehiscencias de suturas también han sido vistas con más frecuencia en estos grupos. Las magulladuras son extremadamente corrientes tanto como la curación lenta de las heridas, las varices y las venas fácilmente visibles bajo la piel. El 47% de las personas con el tipo IV han necesitado al menos una transfusión.

TABLA VI: MANO				
	I	II	III	IV
Hiperlaxitud	25%	33%	77%	35%
Dolor	17%	0%	27%	29%
Fenómeno de Raynaud	0%	0%	0%	12%

La hiperlaxitud y las frecuentes dislocaciones de la mano son un problema real en las personas con el SED tipo III. Esto conlleva una gran dificultad para coger las cosas y para los movimientos delicados de la mano. El fenómeno de Raynaud fue mencionado por el 12% de las personas con el tipo IV.

TABLA VII: MANIFESTACIONES CARDÍACAS				
	I	II	III	IV
Dolor en el Pecho	29%	17%	33%	24%

Taquicardia	17%	25%	30%	18%
Soplo	33%	8%	17%	53%
Prolapso de la Válvula mitral	33%	33%	43%	35%
Aneurisma	0%	0%	0%	6%

Las manifestaciones cardíacas son muy habituales. Los soplos cardíacos han sido diagnosticados con frecuencia. Habitualmente esto significa un prolapso de la válvula mitral. Muchos de estos prolapsos son asintomáticos, es decir, no producen síntomas respondiendo a la disparidad entre los soplos y el prolapso mostrado en los tipos II y III. A muchas personas con SED se les ha realizado un ecocardiograma como parte de su diagnóstico. El tipo IV muestra también defectos septales atrial y ventricular, prolapso de la tricúspide y de la aórtica. Un familiar de 1er grado había muerto de una rotura de un ductus arteriosus.

	I	II	III	IV
Miopía	17%	75%	50%	65%
Presbicia	12%	0%	30%	18%
Escleróticas azules	4%	0%	7%	18%
Gafas	25%	66%	60%	76%

Las manifestaciones oculares son muy corrientes en el tipo VI. La miopía es corriente en los tipos II, III y IV. La esclerótica azul tampoco es rara especialmente en el tipo IV.

	I	II	III
Dolor de Cabeza	42%	43%	41%
Convulsiones (ataques, crisis)	0%	0%	6%
Periodontosis	17%	13%	24%
Caries	33%	37%	35%
Aparato ortopédico	33%	23%	29%
Dolor Mandíbula	33%	63%	29%
Ruidos Mandíbula	63%	18%	
Dientes decolorados	17%	18%	
Epistaxis	12%	8%	

Esta tabla muestra otros síntomas variados. No sé cuáles de estos números son significativamente diferentes de la población en general, pero lo que es sorprendente es la cantidad de síntomas temporomandibulares asociados al tipo III. 4 personas en este grupo han tenido dislocaciones de la mandíbula. Las epistaxis también son frecuentes en el tipo IV.

	I	II	III	IV
Aborto Espontáneo	23%	23%	14%	
Parto Prematuro	26%	58%		
Cesárea	10%	4%	11%	
Sangrado excesivo	50%	63%		
Laxitud embarazo	61%	79%		
Complicac. postparto	50%	20%		
Histerectomía	28%	50%		

La tasa de aborto espontáneo en el tipo I ha sido muy alta. Las estadísticas de EEUU muestran una tasa del 20% en la población normal. La ruptura prematura de membranas y el sangrado excesivo ha sido también extremadamente corriente. Las complicaciones postparto fueron frecuentes. Habitualmente esto incluye sangrado anormal, roturas cervicales, episiotomías de 4º grado y prolapso uterino. La tasa de complicaciones perinatales fue muy alta. Parece que la laxitud aumenta con el embarazo y la mayoría de estas mujeres afectadas

no podían literalmente andar durante el embarazo. Las histerectomías son corrientes en el tipo IV debido a las pérdidas menstruales.

Estos enfermos son visitados por cirujanos ortopédcas debido al dolor y a la inestabilidad. En algunos casos, la instrumentación y la fusión han tenido cierto éxito en la escoliosis, aunque la retirada de las grapas, puntos de sutura.... suele ser un problema. Esto le pone a uno la "piel de gallina", y los cirujanos se muestran reticentes a operar de estos enfermos. En esta serie, a 4 enfermos se le realizaron artroplastias totales de rodillas pero siguieron siendo dislocadores crónicos. Habitualmente los procedimientos reconstructivos no son efectivos. A un enfermo se le realizaron 9 procedimientos para las rodillas y todavía necesita aparatos ortopédicos para sujetarlas. La fusión de las articulaciones, particularmente en la mano, ha conseguido estabilidad y alivio del dolor. Sin embargo, las complicaciones fueron mayores con respecto a la curación de las heridas postoperatorias. El pilar del cuidado ortopédico deberían ser los correctores ortopédicos y las modificaciones en la adaptación a las diferentes actividades de la vida diaria.

He mostrado un montón de datos en este artículo, y aún no estoy seguro de que se pueda diferenciar un tipo de otro. Incluso los genetistas admiten que tipificar es difícil. Los cirujanos ortopédicos están en la vanguardia, tanto como los médicos de cabecera, para reconocer y tratar adecuadamente a las personas con SED. Es aconsejable referir a las personas afectadas a un genetista para intentar tipificar el tipo de SED que padecen y también para que puedan aconsejarlos. Es urgente instaurar un tratamiento conservador con correctores ortopédicos y modificación de las actividades. Cuando con los correctores no es suficiente, la artrodesis es más recomendable que la reconstrucción de los ligamentos o la artroplastia.

Los cirujanos ortopédicos no empiezan de cero cuando toman a su cargo a personas con SED. Las personas con miembros de su familia que han muerto repentinamente, necesitan consejo genético y evaluaciones bioquímicas ya que la esperanza de vida puede estar acortada en algunas de las formas de esta enfermedad. Las complicaciones severas durante la cirugía y el embarazo así como eventos que han constituido una amenaza para la vida pueden ser tratados mejor o evitados si se sabe que la persona padece SED. Esto solamente se puede conseguir con un buen entendimiento de esta compleja enfermedad con su miríada de manifestaciones.

S. R. Ainsworth, M. D. P. L. Aulicino, M. D. (1993)