

Autor: Rodney Grahame. Hypermobility Clinic, UCL. Hospitals, London W1P 9PG, UK

Publicado en Arch Dis Child 1999;80:188-191 (Febrero).

Hiperlaxitud articular y enfermedades hereditarias del tejido conectivo: ¿están relacionadas?

Introducción

La hiperlaxitud articular y las enfermedades hereditarias del tejido conectivo: ¿están relacionadas?. Si esta cuestión se hubiera planteado hace un cuarto de siglo, la respuesta habría sido muy diferente de lo que es hoy día. La sabiduría convencional siempre ha favorecido el punto de vista de que la hiperlaxitud "habitual" representa meramente el final de la distribución gaussiana de la amplitud "normal" del movimiento de una articulación. En la actualidad este punto de vista presenta el reto de valorar la noción de que esta variedad de hiperlaxitud, al menos tal y como se ve en las consultas médicas, puede representar un punto de partida de la "normalidad". La inferencia es que ésta es una forma frustrada de una enfermedad hereditaria del tejido conectivo (o una enfermedad genética del tejido conectivo [EHTC]). Esto por supuesto, no excluye la posibilidad de que la hiperlaxitud habitual tal como se ve en músico, bailarines... puede tener polimorfismos no patológicos, como resultados de pequeñas variaciones en los genes de la matriz extracelular tales como el colágeno, la elastina, fibrilinas, etc.. Sin embargo, otras variaciones pueden tener diferencias regionales más interactivas de las proteínas y, por lo tanto, son patológicas.

Hiperlaxitud articular

Una articulación hiperlaxa es aquella cuyo rango de movimiento excede lo "normal" para un individuo, teniendo en cuenta la edad, el sexo y los antecedentes étnicos. La amplitud máxima de movimiento de una articulación está determinada por la rigidez o, dicho de otra forma, por los ligamentos que limitan su movimiento. Así la causa primaria de la hiperlaxitud articular es laxitud ligamentosa. Esto es inherente a cómo está formada la persona y al mismo tiempo está determinada por los genes de las proteínas fibrosas. En este aspecto son, particularmente importantes, los genes que codifican el colágeno, la elastina y la fibrilina.

En general, la hiperlaxitud articular es máxima al nacimiento, declina rápidamente durante la infancia, menos rápidamente durante la adolescencia, y más lentamente durante la vida adulta. Las mujeres son generalmente más laxas que los hombres de todas las edades y existe una amplia variación étnica. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que la hiperlaxitud (dependiendo de los criterios usados) aparece en un 10% de las personas de raza caucásica. En otras poblaciones aparece en un porcentaje tan elevado como el 25 por 100. Los primeros estudios buscaban solamente la hiperlaxitud generalizada. Ahora sabemos que la hiperlaxitud pauciarticular (por definición, menos de cinco articulaciones implicadas) es incluso más prevalente que la variedad poliarticular.

Hipermovilidad adquirida

La amplitud de movimiento de una articulación puede aumentarse mediante duro entrenamiento. Las personas que practican ballet y que no tienen laxitud articular inherente necesitan adquirir hipermovilidad en algunas articulaciones para poder realizar su arte de manera adecuada. Una vez que lo han conseguido sus tejidos, básicamente normales, los protegen de las lesiones. La laxitud articular generalizada puede ser consecuencia de cambios irreversibles que ocurren en los tejidos conectivos en ciertas enfermedades adquiridas como son la acromegalia, el hiperparatiroidismo, el alcoholismo crónico, y la fiebre reumática.

Reconocimiento de la hipermovilidad

El método más utilizado es el que valora la facilidad del paciente para realizar una serie de maniobras (puntuación de Beighton).

Desafortunadamente, muchos médicos omiten estas pruebas en su examen clínico, y a causa de ello, la hiperlaxitud a menudo no se detecta y su importancia pasa desapercibida. La puntuación de Beighton es muy útil pero tiene un elevado número de defectos. Por ejemplo, no nos indica la severidad de la hiperlaxitud. Indica meramente cómo está distribuida a través del cuerpo. También existe el riesgo de que en la hiperlaxitud pauciarticular, dicha hiperlaxitud se pase por alto. Otras áreas que valdría la pena tener en cuenta e incluir son las articulaciones interfalángicas, proximales y distales, los hombros, la columna cervical, las caderas, la rótula, los tobillos, los dedos de los pies, y las articulaciones metacarpofalángicas.

Síndrome de Hiperlaxitud articular

Cuando la hiperlaxitud produce síntomas, se dice que la persona padece "síndrome de hiperlaxitud articular". Debido a que el pronóstico, en cuanto a la esperanza de vida, es más favorable que en otras enfermedades hereditarias del tejido conectivo se utiliza, en algunas ocasiones, el término "síndrome benigno de hiperlaxitud articular". Es probable que las articulaciones laxas sean menos estables, que se subluxen o luxen (dislocarse) con facilidad, y generalmente son mucho más susceptibles a los efectos de los traumatismos. Los tejidos blandos son mucho menos resistentes por lo cual los roturas de ligamentos, músculos y tendones (las uniones a los huesos tales como epicondilitis, fascitis plantar...) pueden presentarse con más frecuencia. La columna es particularmente susceptible, y las hernias discales, defectos de las partes interarticulares, e incluso la espondilolistesis ocurren con mayor frecuencia. Los pediatras deberían saber que el dolor de espalda cuando se presenta en niños o adolescentes debería hacer siempre sospechar hiperlaxitud articular.

Por otro lado, muchas (quizás la mayoría) de las personas hiperlaxas tienen pocos o ningún problema y disfrutan de una vida libre de síntomas. Otros parecen tener problemas en algunas épocas de su vida y no en otras. No siempre es posible concretar los factores determinantes, aunque un cambio de estilo de vida, incluyendo particularmente ejercicio físico desacostumbrado, es en ocasiones, el factor que precipita los síntomas. Cada vez existen mayores evidencias de que la hiperlaxitud es un factor importante (aunque no reconocido) en la patogénesis de la osteoartritis. Esta relación podría ser un simple fenómeno mecánico de sobreutilización, pero también podría estar causada por errores en los genes tales como colágeno IX (COL 9A1, 9A2, y 9A2), XI (COL 11A1 y 11A2), y V (COL 5A2).

Efectos positivos de la hiperlaxitud

Sin duda hay beneficios asociados a la hiperlaxitud articular, por ejemplo la mayor agilidad inherente permite a las personas hiperlaxas realizar un número de actividades físicas, éstas incluyen la danza, el ballet, la gimnasia, y la acrobacia. De esta manera la hiperlaxitud parece que es un factor positivo por ejemplo, para las niñas en las escuelas de ballet. De todas maneras, la predisposición a las lesiones hace que estos beneficios tengan una corta duración sobre todo por lo que respecta a las bailarinas. Cualquier niño que presenta síntomas músculoesqueléticos (o incluso aquellos que no los presentan) y que tiene una historia de haber podido realizar "trucos malabares" con sus articulaciones o contorsionismos, o que ha tenido facilidad para el ballet, la gimnasia, las acrobacias... a una edad temprana, es probable que sea hiperlaxo. La investigación también ha mostrado que los violinistas, flautistas, pianistas (de todas las edades) con articulaciones de los dedos laxas tienden a padecer menos dolor que sus compañeros menos flexibles.

Las enfermedades genéticas

En el contexto de la hiperlaxitud articular, las enfermedades hereditarias del tejido conectivo comprenden habitualmente el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Danlos, y la osteogénesis imperfecta. Todas ellas son enfermedades bien conocidas, con un lugar establecido en la literatura médica ya que fueron descritas hace, más o menos, un siglo. Si nos quedamos en la superficie y no profundizamos, parecería que todas ellas son enfermedades diferentes con signos clínicos propios denominados: hábito marfanoide, aneurismas aórticos y ectopia lentis en el síndrome de Marfan; hiperextensibilidad de la piel e hiperlaxitud articular en el síndrome de Ehlers-Danlos; y huesos frágiles y escleróticas azules en la osteogénesis imperfecta. Sin embargo, un examen más profundo de los signos clínicos revela que existe un considerable solapamiento entre todos estos síndromes, y los denominados signos clínicos cardinales no están únicamente relacionados con esa enfermedad en concreto. Así, la hiperextensibilidad de la piel se presenta también en el síndrome de Marfan, el hábito marfanoide no es exclusivo del síndrome de Marfan ya que aparece también en otros procesos, y la osteoporosis se encuentra también en el síndrome de Ehlers-Danlos. La hiperlaxitud articular es un signo común de todos ellos, aunque puede variar enormemente en cuanto a su grado. El grado de solapamiento clínico de estas enfermedades se muestra en las tablas. La nosología de Berlín, publicada en 1986, fue un valiente esfuerzo que se realizó a fin de obtener una clasificación internacional. De acuerdo con esta clasificación, el síndrome de hiperlaxitud articular familiar (y por inferencia el síndrome de hiperlaxitud) se distinguía del síndrome de Ehlers-Danlos tipo III por la presencia de piel normal en el primero comparada con la hiperextensibilidad, sin fragilidad de la misma, encontrada en el síndrome de Ehlers-Danlos tipo III. Este autor propugna que esta distinción no es absoluta, y recientemente se ha propuesto y validado un conjunto de criterios diagnósticos provisional para el síndrome de hiperlaxitud entre los que se incluye la hiperelasticidad de la piel. Por otro lado, y también recientemente se han revisado los criterios de Berlín para el diagnóstico del síndrome de Marfan.

El impacto de la genética molecular en el diagnóstico

En la actualidad podemos tener una esperanza razonable de que pronto tendremos pruebas de laboratorio que nos ayudarán en el diagnóstico de la enfermedad. Los progresos recientes en este campo son impresionantes. Mutaciones en los genes de la fibrilina, FIB1 y FIB 2, respectivamente han sido relacionadas con el síndrome de Marfan y con la arnodactilia congénita, una enfermedad relacionada. De forma similar, se sabe que, cerca de 200 mutaciones diferentes en los genes que codifican el tipo I del colágeno, COL 1A1 y COL 1A2, causan la osteogénesis imperfecta. Se han descrito alrededor de 80 mutaciones en el COL3A1. Cada vez y con más frecuencia se describen nuevas asociaciones. No obstante se necesitará más tiempo hasta que los laboratorios genéticos sean capaces de realizar una contribución significativa al diagnóstico, excepto en algunos pocos casos específicos. Análisis de segregación comparando la herencia de los genes del colágeno marcadores y el síndrome de hiperlaxitud articular en dos familias excluyeron los genes que codifican COL 3A1, COL 5A2, COL6A3 y no encontraron sugerencias de una fuerte unión con COL 1A1, ni con el COL 1A2. En lugar de ser monogenético, es probable que el síndrome de hiperlaxitud articular tenga múltiples causas incluyendo varios componentes de la matriz extracelular.

¿Existe hiperlaxitud articular en sujetos "normales" que no sea una enfermedad hereditaria del tejido conectivo?

Las tres enfermedades clásicas en discusión -síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, y osteogénesis imperfecta- son enfermedades raras. En contraste, la hiperlaxitud articular (siempre y cuando se busque) se ve frecuentemente en la práctica clínica. Constituye una amplia proporción tanto de adultos como de niños que son referidos a las consultas de reumatología

para explicar síntomas musculoesqueléticos. Estos síntomas son muy similares a aquellos que se ven en las enfermedades anteriormente mencionadas, pero a menudo son menos severos, seguramente debido a que el grado de hiperlaxitud de los tejidos es menor en la hiperlaxitud "simple". Se afirma que las personas hiperlaxas con síntomas tienen síndrome de hiperlaxitud articular. Tal como se describió en su origen se consideraba una enfermedad limitada al sistema musculoesquelético. Treinta años más tarde el cuadro clínico ha cambiado, y no solamente se ha delineado este síndrome clínico con mayor precisión, sino que actualmente hay un consenso de que el síndrome de hiperlaxitud articular es una enfermedad multisistémica cuyos signos clínicos se solapan con el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Danlos, y la osteogénesis imperfecta. Los criterios diagnósticos para síndrome de hiperlaxitud articular incluyen signos tales como la piel que suele ser hiperextensible, muestra estrías y cura débilmente, dejando a cicatrices queloides. Muchas autoridades aceptan actualmente que el síndrome de hiperlaxitud articular es idéntico al síndrome de Ehlers-Danlos tipo Hiperlaxitud (anteriormente tipo III).

Solapamiento clínico entre las enfermedades hereditarias del tejido conectivo y el síndrome de hiperlaxitud articular

Las tablas muestran que los síntomas clínicos tienden a solaparse entre este grupo de enfermedades y existe una fuerte evidencia de que el síndrome de hiperlaxitud es, de hecho, un miembro del grupo de las enfermedades genéticas del colágeno. De todas maneras, si lo es, es una enfermedad relativamente frecuente. En base a estos hechos, puede afirmarse que la hiperlaxitud y las enfermedades hereditarias del tejido conectivo están relacionadas.

De todas maneras, se debería enfatizar que los datos mostrados en las tablas están basados en la experiencia clínica y por lo tanto, son bastante selectivos. La clave de la cuestión de si existen personas hiperlaxas (sintomáticas o no) que no muestren signos que se solapen, es decir, que tengan tejidos conectivos normales debe esperar los resultados de los necesarios estudios epidemiológicos.

Evidencia de que la hiperlaxitud articular y las enfermedades géticas del tejido conectivo pueden no estar relacionadas

En 1990 se hizo un descubrimiento sorprendente en Dinamarca. En un estudio controlado y que incluía analgesia de la piel, se encontró que 8 pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos tipo III eran resistentes a la lidocaína administrada tanto por infiltración intradérmica como en crema tópica. La evaluación fue realizada estimando los umbrales sensoriales y de dolor mediante estímulos de láser y midiendo la sensibilidad al dolor según la profundidad de la inserción controlada de agujas.

Un segundo estudio del mismo grupo publicado al año siguiente usando idéntico método comparó los resultados, en siete pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos tipo III, con los resultados de diez pacientes con síndrome de hiperlaxitud y con quince controles. Este estudio concluyó que los umbrales fueron significativamente más bajos en los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos que en los otros dos grupos. Los autores concluyeron que éste podía ser un método útil para distinguir estas dos condiciones. Por supuesto esto hace que nos preguntemos si realmente hay dos condiciones diferentes. Los autores asumieron que sí las había. Desafortunadamente los criterios para la selección no estaban claramente documentados en este estudio. En particular no estaba claro cómo se distinguió a los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos tipo III de los pacientes hiperlaxos. En los siete años siguientes la tesis de este trabajo no ha sido ni confirmada, ni refutada. Quizá valdría la pena repetirlo, pero esta vez prestando una atención más rigurosa a la selección clínica ya que esto podría, quizás, tener la clave a la solución de la pregunta que el autor plantea en el título.

Conclusión

Las enfermedades hereditarias del tejido conectivo constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades raras genéticamente determinadas, las que mejor se conocen son el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Marfan y la osteogénesis imperfecta. La hiperlaxitud es un signo común a todas ellas, pero también es un signo que es altamente prevalente en la población en general. Se dice que las personas hiperlaxas con síntomas (aquellos cuyos síntomas son atribuibles a su hiperlaxitud) padecen síndrome de hiperlaxitud, el cual tiene muchos signos que se solapan con los signos de las enfermedades hereditarias del tejido conectivo. En la actualidad no se sabe si existe alguna variedad de hiperlaxitud (sintomática o no) que no sea parte de una enfermedad hereditaria del tejido conectivo.

Referencias bibliográficas

1. Wood PHN. Is hypermobility a discrete entity?. *Proc R Soc Med* 1971;64:690-692.
2. Silverman S, Constine L, Harvey W, Grahame R. Survey of joint mobility and "in vivo" skin elasticity in London school children. *Ann Rheum Dis* 1970;32:352-357.
3. Al-Rawi ZS, Al-Aszawi AJ, Al-Chalabi T. Joint mobility among university students in Iraq. *Br J Rheumatol* 1985;24:326-331.
4. Birrell FN, Adebajo AO, Hazleman BL, Silman AJ. High prevalence of joint laxity in West Africans. *Br J Rheumatol* 1994;33:56-59.
5. Larsson L-G, Baum J, Muldolkar GS. Hypermobility: features and differential incidence between the sexes. *Arthritis Rheum* 1987;30:1426-1430.
6. Beighton P, Grahame R, Bird HA. *Hypermobility of joints*, 3rd ed. Berlín: Springer Verlag. [In press].
7. Beighton PH, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis*. 1973;32:413-418.
8. Grahame R. Clinical conundrum: how often, when and how does joint hypermobility lead to osteoarthritis?. *Br J Rheumatol* 1989;28:320.
9. Jonsson H, Valtysdiottir ST, Kjartansson O, Brekkan A. Hypermobility associated with osteoarthritis of the thumb base: a clinical and radiological subset of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:540-543.
10. Grahame R, Jenkins JM. Joint hypermobility-asset or liability? A study of joint mobility in ballet dancers. *Ann Rheum Dis* 1972;31:109-111.
11. Grahame R. Gymnastics and the flexible child. *Rheumatology Now* 1992;8:19-21.
12. Klemp P, Stevens JE, Isaacs S. Joint hypermobility study in ballet dancers. *J Rheumatol* 1984;11:692-696.
13. Larsson L-G, Baum J, Muldolkar GS, Kollia GD. Benefits and disadvantages of joint hypermobility among musicians. *N Engl J Med* 1993;329:1079-1082.
14. Grahame R, Pyeritz RE. Marfan syndrome: joint and skin manifestations are prevalent and correlated. *Br J Rheumatol* 1995;34:126-131.

15. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz R. Revised criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62:417-426.
16. Dolan AL, Arden NK, Grahame R, Spector TD. Assessment of bone in Ehlers-Danlos syndrome by ultrasound and densitometry. *Ann Rheum Dis* 1998;57:630-633.
17. Beighton PH, de Paepe A, Danks D, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin 1986. *Am J Med Genet* 1986;29:581-594.
18. Grahame R. A proposed set of diagnostic criteria for the joint hypermobility syndrome. *Br J Rheumatol* 1992;31:205.
19. Bird HA. Special interest group for joint hypermobility [British Society for Rheumatology meeting report]. *Br J Rheumatol* 1993;32:81.
20. Tsipouras P, Del Mastro R, Sarafarazi M, et al. Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis and congenital contractural arachnodactily to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. *N Engl J Med* 1992;326:334-337.
21. Prokop DJ, Constantinou CD, Dombrowski KE, et al. Type I procollagen: the gene-protein that harbours most of the mutations causing osteogenesis imperfecta and probably more common heritable disorders of connective tissue. *Am J Med Genet* 1989;34:60-67.
22. Pope FM, Nicholls AC, Narcisi P, et al. Type III collagen mutations in Ehlers Danlos syndrome type IV and other related disorders. *Clin Exp Dermatol* 1988;13:285-302.
23. Henney AM, Brotherton DH, Child AH, Humphries SE, Grahame R. Segregation analysis of collagen genes in two families with joint hypermobility syndrome. *Br J Rheumatol* 1992;31:169-174.
24. Biro F, Gewanter L, Baum J. The hypermobility syndrome. *Pediatrics* 1983;72:702-706.
25. Bridges AJ, Smith E, Reid J. Joint hypermobility in adults referred to rheumatology clinics. *Ann Rheum Dis* 1992;52:793-796.
26. Kirk JH, Ansell BM, Bywaters EGL. The hypermobility syndrome. *Ann Rheum Dis* 1967;26:419-425.
27. Mishra MB, Ryan P, Atkinson P, et al. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. *Br J Rheumatol* 1996;35:861-866.
28. Arendt-Nielsen L, Kaalund S, Bjerring P, Hogsaa B. Insufficient effect of local analgesics in Ehlers-Danlos type III patients (connective tissue disorder). *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:358-361.
29. Arendt-Nielsen L, Kaalund S, Hogsaa B, Bjerring P, Grevy C. The response to local anaesthetics (EMLA) as a clinical test to diagnose between hypermobility and Ehlers-Danlos III syndrome. *Scand J Rheumatol* 1991;20:190-195.