

En <http://www.genetests.org/query?dz=eds3>

**SÍNDROME DE EHLERS DANLOS TIPO HIPERLAXITUD. REVISIÓN**  
(*SED tipo III, Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III.*  
*Incluye Síndrome de Hiperlaxitud Articular, Síndrome Familiar*  
*de Hiperlaxitud Articular, Síndrome de Hiperlaxitud de las Articulaciones*)

**Howard Levy MD. PhD**

Departamento de Medicina, División de Medicina Interna e  
Instituto McKusick de Medicina Genética  
Universidad de Johns Hopkins. Facultad de Medicina  
22 de octubre de 2004

## RESUMEN

**Características de la enfermedad.** El SED tipo hiperlaxitud se considera generalmente el tipo menos severo del SED aunque complicaciones significativas, principalmente musculoesqueléticas, pueden ocurrir y de hecho ocurren. La piel es, a menudo, fina, suave y aterciopelada y puede ser moderadamente hiperextensible. Las subluxaciones y dislocaciones son frecuentes; pueden ocurrir espontáneamente o tras un traumatismo mínimo y pueden producir un dolor agudo muy severo. La enfermedad degenerativa articular (osteoartrosis) es frecuente. El dolor crónico, diferente del dolor asociado a las dislocaciones agudas o a la osteoartritis avanzada, es una complicación frecuente de la enfermedad y puede ser muy invalidante tanto física como psicológicamente. También son frecuentes las equimosis fáciles.

**Diagnóstico/Pruebas.** El diagnóstico de SED tipo hiperlaxitud se basa por completo en la evaluación clínica y en la historia familiar. En la mayoría de las personas con SED tipo hiperlaxitud el gen que lo causa es desconocido y en la actualidad no se dispone del mapa genético. Una haploinsuficiencia de tenascina X se ha asociado al SED tipo hiperlaxitud en una proporción muy pequeña de personas afectadas. Sólo se ha descrito un caso en una familia con una mutación en el colágeno3A1 que se pensaba padecían SED tipo hiperlaxitud.

**Consejo genético.** El SED tipo hiperlaxitud se hereda de forma autonómica dominante. La mayoría de las personas con este síndrome tiene uno de sus padres afectado. La proporción de casos causados por nuevas mutaciones (*de novo*) es desconocida. Cada hijo de una persona con SED tipo hiperlaxitud tiene un 50% de posibilidades de heredar la enfermedad. El diagnóstico prenatal aún no está disponible.

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico clínico

Los criterios para el diagnóstico clínico y la nomenclatura revisada de todas las formas de SED fueron propuestas por Beighton et al. (1998). El SED tipo hiperlaxitud se distingue del SED tipo clásico principalmente por manifestaciones más leves y menores de la piel y de los tejidos blandos. El diagnóstico de SED tipo hiperlaxitud se basa en la evaluación clínica y la historia familiar. Los criterios que mencionamos a continuación reflejan aquellos que fueron propuestos por Beighton et al. en 1998 modificados por la experiencia del autor.

**Criterios diagnósticos mayores** que deberían encontrarse para establecer el diagnóstico de SED tipo hiperlaxitud:

- Hiperlaxitud articular, que se confirma habitualmente por una puntuación de 5 ó más en la escala de 9 puntos de Beighton incluyendo:
  - ✓ 1 punto por la dorsiflexión pasiva de cada dedo meñique mayor de 90 grados.
  - ✓ 1 punto por la aposición pasiva del pulgar a la cara interna del antebrazo.
  - ✓ 1 punto por la hiperextensión de cada rodilla mayor de 10 grados.
  - ✓ 1 punto por la hiperextensión de cada codo mayor de 10 grados.

- ✓ 1 punto por la habilidad de poner las palmas de la mano en el suelo con las rodillas estiradas.
- Piel fina, suave y aterciopelada con extensibilidad normal o moderadamente aumentada.
  - La hiperelasticidad de la piel se mide en una zona en la que no exista exceso de piel, ni evidencia de un traumatismo anterior; se debe estirar la piel suavemente hasta que se encuentre resistencia. Las superficies extensoras de las articulaciones no se deberían usar debido a la presencia de exceso de piel. Un sitio ideal es la superficie volar del antebrazo donde el límite normal superior es aproximadamente de 1,5 cm.
- Ausencia de fragilidad de la piel o de los tejidos blandos, lo que sugiere otros tipos de SED, los ejemplos incluyen:
  - Roturas o cortes de la piel espontáneos o fáciles.
  - Roturas o cortes de la piel, de los tendones, ligamentos, vasos o los órganos internos espontáneos o fáciles.
  - Cicatrices atróficas (aunque algunas veces en el SED tipo hiperlaxitud se ven cicatrices atróficas leves especialmente en zonas sometidas a estrés físico).
  - Pseudotumores moluscoides.
  - Complicaciones quirúrgicas tales como la hernia incisional, dehiscencia de las suturas o suturas que se rompen a través de los tejidos y fracasan en mantenerlos unidos.

**Criterios diagnósticos menores** que dan apoyo, pero no son suficientes, para establecer el diagnóstico de SED tipo hiperlaxitud:

- Historia familiar o hallazgos similares sin fragilidad significativa de la piel o de los tejidos blandos, y con herencia autosómica dominante.
- Dislocaciones o subluxaciones articulares recurrentes.
- Dolor articular crónico o dolor de las extremidades.
- Facilidad para las equimosis (sinónimos: negrones, moratones, hematomas, cardenales).
- Enfermedades funcionales del intestino (gastritis funcional, síndrome del intestino irritable).
- Hipotensión mediada neuralmente o taquicardia postural ortostática.
- Paladar alto y estrecho.
- Malposición dental.

La sensibilidad y la especificidad del examen de la hiperlaxitud articular depende en parte de la edad del individuo, su género y su historia médica. Los niños (aproximadamente con 5 años de edad o más jóvenes) tienden a ser muy flexibles, y por lo tanto, valorar su hiperlaxitud articular puede ser muy difícil. Las mujeres son, por lo general, más flexibles que los hombres. La hiperlaxitud articular disminuye con la edad, y las articulaciones artríticas o problemas postquirúrgicos reducen a menudo la amplitud de los movimientos. Una historia anterior de hiperlaxitud articular o la demostración clínica de una laxitud sustancial en múltiples articulaciones se acepta, muchas veces, en estos casos, en lugar de una puntuación de 5 ó más en la escala de Beighton, si la historia familiar u otros criterios menores son altamente sugerentes.

Existen desacuerdos sobre si el síndrome de hiperlaxitud articular es idéntico al síndrome de Ehlers Danlos tipo hiperlaxitud o representa una condición única. La distinción es sutil y se relaciona con el grado de complicaciones articulares y la presencia o ausencia de manifestaciones en la piel. De todas maneras, familiares de primer grado de personas con SED tipo hiperlaxitud tienen, a menudo, laxitud articular relativamente asintomática y manifestaciones leves o ausentes de la piel. Por lo tanto, en esta revisión, el síndrome de hiperlaxitud articular se incluye como síndrome de Ehlers Danlos tipo hiperlaxitud.

## Pruebas de laboratorio

En la inmensa mayoría de casos se desconoce la etiología bioquímica del SED tipo hiperlaxitud.

## Pruebas de genética molecular

- ✓ **Haploinsuficiencia** de tenascina X (gen TNXB). Se ha asociado el gen de la tenascina X con el SED tipo hiperlaxitud en un pequeño grupo de personas. La haploinsuficiencia de tenascina X parece conferir manifestaciones típicas de las articulaciones y piel suave sin hiperextensibilidad o manifestaciones hematológicas (Zweers et al. 2003). Se ha descrito un fenotipo similar al SED tipo hiperlaxitud en algunos, aunque no en todos los miembros heterocigóticos de una familia diagnosticados con SED tipo hiperlaxitud y herencia autosómica recesiva como resultado de una deficiencia de tenascina X. Entre otra cohorte de 80 personas con SED tipo hiperlaxitud sin historia familiar de herencia autosómica recesiva, se encontró deficiencia bioquímica de tenascina X en 6 personas, con la confirmación de una mutación en el gen de TNXB en 2 de estas personas. Estas 6 personas presentaban la típica hiperlaxitud articular y algunos tenían piel suave, pero ninguno tenía facilidad para las equimosis, ni hiperextensibilidad de la piel.
- ✓ Se ha descrito una mutación simple en el **colágeno3A1** en una familia que se pensaba tenía SED tipo hiperlaxitud (Narcisi et al. 1994) pero no se publicaron más estudios al respecto. Se ha recomendado la reevaluación de esta familia.

## Prueba de genética molecular: Investigación

Está disponible, en base a la investigación, la prueba de la proteína tenascina X en suero.

## DESCRIPCIÓN CLÍNICA

El SED tipo hiperlaxitud se considera como el tipo menos severo de SED aunque complicaciones significativas, principalmente musculoesqueléticas, pueden ocurrir y de hecho ocurren.

### Piel

- ✓ La piel es generalmente fina y suave como el terciopelo y puede ser moderadamente hiperextensible.
- ✓ La pápulas piezogénicas (pequeñas y reversibles hernias de grasa subcutánea que se producen en el talón, aparecen solamente cuando se está de pie) son frecuentes, pero generalmente no son dolorosas.
- ✓ Los esferoides subcutáneos y los pseudotumores moluscoides no son rasgos de este tipo.
- ✓ No suelen ocurrir manifestaciones clínicamente significativas de la piel.

### Aparato musculoesquelético

- ✓ **Laxitud articular.** Las luxaciones y subluxaciones son frecuentes y representan la principal manifestación de la condición. Pueden ocurrir espontáneamente o con traumatismos mínimos y a menudo producen dolor agudo severo. Generalmente la reducción se realiza espontáneamente y/o pueden ser realizada por la persona afectada o por algún miembro de su familia o un amigo; generalmente no es necesaria la intervención médica para recolocar las luxaciones, pero el dolor puede durar de horas a días después del evento. Incluso en ausencia de una luxación clínica, la inestabilidad y la excesiva movilidad articular es evidente en las actividades rutinarias del día a día. Todas las zonas del organismo pueden estar afectadas, incluyendo las extremidades, la columna vertebral, las articulaciones costo-vertebrales y las costo-esternales, las articulaciones claviculares y las articulaciones temporomandibulares. Las personas más jóvenes y las mujeres tienden a tener una mayor laxitud que los individuos mayores y los hombres.
- ✓ **Osteoartritis.** La enfermedad degenerativa articular es frecuente y ocurre a una edad menor de lo que suele ser habitual en la población general. Posiblemente es debida a la inestabilidad crónica que da como resultado un aumento del estrés mecánico.

- ✓ **Osteoporosis.** La densidad mineral ósea en las personas con SED tipos clásico e hiperlaxitud puede estar reducida hasta una desviación estandar de 0,9 comparada con controles sanos, incluso en adultos jóvenes (Dolan et al., 1998).

## Dolor

- ✓ El **dolor crónico**, diferente al dolor asociado a dislocaciones agudas o a la osteoartritis avanzada, es una complicación seria de la enfermedad y puede ser tanto física como psicosocialmente invalidante (Sachetti et al. 1997). El dolor es variable tanto en la edad de comienzo (tan pronto como la adolescencia y tan tarde como los 50 ó 60 años), como en el número de zonas corporales afectadas, la duración, la calidad, la severidad, y la respuesta al tratamiento. La severidad de dolor es habitualmente mayor de la que se esperaría en base a la exploración física y radiológica; con frecuencia se asocian fatiga y trastornos del sueño. A menudo, las personas afectadas son diagnosticadas con síndrome de fatiga crónica, fibromialgia, depresión, ansiedad, se les dice que son hipocondríacos, simuladores, que se lesionan voluntariamente, que se imaginan sus problemas... antes del reconocimiento de la laxitud articular y del establecimiento del diagnóstico correcto subyacente. Son probables, al menos, 2 síndromes de dolor:
  - Dolor localizado alrededor o en las articulaciones descrito a menudo, como "me duele", "vibrante", "fuerte", "tenaz", "rígido". Puede ser debido a espasmos miofasciales, y a menudo se pueden demostrar espasmos palpables con puntos sensibles (consistentes con fibromialgia) especialmente en la musculatura paravertebral. La liberación miofascial proporciona, a menudo, alivio temporal.
  - Si el dolor se describe como eléctrico, "me arde", punzante, hormigueo, y como calor o frío, es sugerente de una etiología neuropática aunque los estudios de la conducción nerviosa no son, habitualmente, diagnósticos.

Una hipótesis podría ser que el espasmo doloroso miofascial ocurre en respuesta a la inestabilidad articular crónica y puede producir dolor neuropático que es el resultado del pinzamiento directo de un nervio (por ejemplo, por una vértebra subluxada, hernias de disco, osteoartrosis vertebral, o subluxaciones articulares periféricas) y/o compresión de leve a moderada de los nervios dentro de los espasmodizados tejidos conectivos.

- ✓ Los **dolores de cabeza**, especialmente migrañas, son frecuentes, y pueden ser causados, al menos en parte, por la tensión cervical muscular y por la disfunción temporomandibular.

## Hematología

La **facilidad para las equimosis** es frecuente y éstas se producen habitualmente sin una causa obvia; también puede ocurrir sangrado levemente prolongado, y menometrorragias. Clínicamente esto puede imitar a la enfermedad de von Villebrand pero el factor von Villebrand, el número de plaquetas y su función, y los estudios de los factores de coagulación son, casi siempre, normales. De todas maneras, es posible que independientemente del SED, estén presentes la enfermedad de Von Villebrand, la púrpura trombocitopenica idiopática u otras condiciones hemorrágicas.

## Aparato Gastrointestinal

Los desórdenes funcionales del aparato gastrointestinal son comunes e infrarreconocidos, afectando al 50% de las personas con SED tipos clásico e hiperlaxitud (Levy et el. 1999).

- ✓ El **reflujo gastroesofágico** y la **gastritis** requieren con frecuencia dosis máximas de inhibidores de la bomba de protones, bloqueantes H2 o medicaciones antiácidas.
- ✓ La **saciedad precoz y el retraso en el vaciado gástrico** pueden presentarse también, y asimismo pueden ser exacerbados por los opioides u otra medicación.
- ✓ El **síndrome del intestino irritable** se puede manifestar con diarrea o estreñimiento, asociado a calambres abdominales y mucus rectal.

## Aparato Cardiovascular

- ✓ **Disfunción autonómica.** Aproximadamente de un tercio a la mitad de las personas con SED tipos hiperlaxitud o clásico refieren dolor atípico en el pecho, palpitaciones cuando están descansando o cuando hacen cosas, e intolerancia ortostática. La monitorización con un Holter (monitor que se utiliza para determinar la respuesta del corazón a la actividad normal) muestra generalmente ritmo sinusal normal, pero a veces revela complejos atriales prematuros o taquicardia paroxística supraventricular. La prueba de la mesa basculante (Tilt test) muestra a veces hipotensión mediada neuralmente y síndrome de taquicardia postural ortostática.
- ✓ **Dilatación de la raíz aórtica,** usualmente en grado leve, ocurre en de un cuarto a un tercio de las personas con SED tipos clásico e hiperlaxitud. La severidad parece ser menor a la que se suele producir en el síndrome de Marfan y, en ausencia de una dilatación significativa, no existe un aumento del riesgo de disección aórtica. La estabilidad o la progresión a largo plazo y el pronóstico final no son, por el momento, conocidos.
- ✓ El **prolapso la válvula mitral** que fue previamente considerado como una manifestación de todos los tipos del SED, no se ha confirmado en evaluaciones más rigurosas usando métodos más modernos de diagnóstico para el prolapso de la válvula mitral. Es posible que prolapso de la válvula mitral leves que no concuerdan con los criterios diagnósticos actuales y, que por lo tanto, no requieren una monitorización o un tratamiento especial, puedan explicar algunos de los dolores atípicos del pecho y las palpitaciones.

## Oral/dental

- ✓ **Paladar alto y estrecho, y malposición dental** son rasgos no específicos de la mayoría de enfermedades hereditarias del tejido conectivo.
- ✓ La **enfermedad periodontal** ocurre en algunas personas con SED y solía considerarse una manifestación del SED; actualmente se reconoce como una manifestación potencial del tipo clásico. La frecuencia de manifestaciones periodontales en el SED tipo hiperlaxitud todavía no está determinada.
- ✓ La **disfunción temporomandibular** debida a la inestabilidad articular intrínseca es frecuente.

**El embarazo** puede complicarse por rotura prematura de membranas o por parto rápido (menos de 4 horas), pero es menos probable que ocurra en el SED tipo hiperlaxitud que en el SED tipo clásico. La hiperlaxitud articular y el dolor aumentan, generalmente, durante la gestación, especialmente en el tercer trimestre, como ocurre normalmente durante el embarazo en mujeres no afectadas. No se han asociado otras complicaciones con el embarazo.

## Psiquiatría

La depresión es una complicación frecuente en todas las personas con dolor crónico, incluyendo aquellas con SED. Hasta el momento no hay datos disponibles sobre trastornos de la personalidad o psiquiátricos, independientes del dolor, en las personas con SED.

**Fragilidad de los tejidos blandos** con roturas espontáneas de los órganos internos, por definición, no se ha encontrado en el SED tipo hiperlaxitud. Tales manifestaciones deberían hacernos considerar otra enfermedad hereditaria del tejido conectivo (ver diagnóstico diferencial).

## Correlaciones Genotipo-Fenotipo

Actualmente no se conocen con relaciones genotipo-fenotipo

## Penetración

La penetración se cree que es del 100%, aunque la expresividad es extremadamente variable, y puede ser necesario un examen cuidadoso para demostrar los rasgos típicos, especialmente en hombres mayores que nunca han experimentado complicaciones articulares importantes o

dolor significativo. La variabilidad clínica es sustancial. La mayoría de los individuos que busca atención médica son mujeres. El dolor y las complicaciones articulares importantes son mucho menos comunes entre los hombres afectados, pero parece que el origen de las mujeres no afecta la penetración.

### **Anticipación**

Se cree que no existe anticipación.

### **Prevalencia**

La prevalencia del SED tipo hiperlaxitud es desconocida. Se estima que puede afectar de 1/5.000 a 1/20.000 personas, dependiendo en parte de si se incluye o no el síndrome de hiperlaxitud articular familiar. Dada la variabilidad clínica, la prevalencia es probablemente mucho más alta que la estimada. El SED tipo hiperlaxitud puede ser la enfermedad hereditaria del tejido conectivo más frecuente.

### **Diagnóstico diferencial**

Todos los tipos del SED comparten algún grado de laxitud articular y de manifestaciones en la piel y en los tejidos blandos. Otras formas de SED se distinguen por manifestaciones adicionales de los tejidos conectivos.

- ✓ El **SED tipo clásico** incluye manifestaciones de la fragilidad de la piel y de los tejidos blandos, aunque presentaciones leves del tipo clásico pueden confundirse con el tipo hiperlaxitud. Algunas veces el diagnóstico de SED tipo hiperlaxitud se ha tenido que cambiar a SED tipo clásico cuando la persona o su familia han desarrollado posteriormente manifestaciones más severas.
- ✓ En el **SED tipo vascular**, la hiperlaxitud articular predomina en las pequeñas articulaciones y ocurre rotura espontánea de órganos internos.
- ✓ Los **SED tipos cifoescoliosis y dermatoparaxis** se presentan con herencia autosómica recesiva, son raros y se distinguen por manifestaciones más severas de la piel y otros rasgos.
- ✓ El **SED tipo Artrocalasia** presenta una herencia autosómica dominante, es raro y se distingue por la dislocación congénita de cadera y manifestaciones más severas de la piel.

La hiperlaxitud articular es una manifestación no específica de docenas de diferentes enfermedades y síndromes, de los cuales el SED se puede generalmente distinguir por las características halladas y por la inclusión de otros aparatos diferentes de la piel y de las articulaciones. Algunos ejemplos incluyen:

- ✓ Aneuploides, tales como los **síndrome de Down o de Turner**. Estos síndromes son fácilmente reconocibles en base a los hallazgos dismórficos y al retraso mental. Pequeñas duplicaciones o deleciones pueden ser clínicamente menos obvias, pero una fertilidad reducida o abortos recurrentes pueden hacer que se reconozcan.
- ✓ El **síndrome de Williams** (síndrome de deleción en el gen que codifica la elastina) y la **estenosis aórtica supravalvular** causada por una mutación en el gen que codifica la elastina. El retraso mental leve y una personalidad única caracteriza al síndrome de Williams y las personas, tanto con una deleción como con una mutación en el gen, desarrollan una arteriopatía clásica que no se ve en el SED tipo hiperlaxitud.
- ✓ **Enfermedades del colágeno y otras displasias esqueléticas** tales como el síndrome de Stickler, la osteogénesis imperfecta, la acondroplasia, la hipoacrodoplasia. Los rasgos distintivos incluyen pérdida auditiva sensorioneural, anomalías retinales, fisura palatina (síndrome de Stickler), fracturas (osteogénesis imperfecta), estatura corta con hallazgos característicos (marcada en la acondroplasia y más leve en la hipoacrodoplasia).
- ✓ El **síndrome de Marfan y las enfermedades relacionadas con la fibrilina** dan como resultado manifestaciones adicionales esqueléticas, oculares, cardiovasculares, pulmonares y de la piel. El diagnóstico del síndrome de Marfan se basa en el

cumplimiento de criterios diagnósticos específicos que además, se pueden confirmar por la demostración de una mutación en el gen de la fibrilina (*FBN1*). Además del síndrome de Marfan, hay que considerar la hiperlaxitud articular que se presenta en enfermedades del tejido conectivo denominadas "marfanoides" tales como el síndrome del prolapso de la válvula mitral o el fenotipo MASS (miopía, prolapso de la válvula mitral, estrías, dilatación leve de la raíz aórtica y manifestaciones esqueléticas menores de síndrome de Marfan). A veces, las personas con SED tipo hiperlaxitud pueden tener una constitución corporal parecida a la que se presenta en el síndrome de Marfan. De todas maneras, la aplicación de los criterios diagnósticos clínicos para el síndrome de Marfan y el análisis de la fibrilina1 permite la diferenciación entre estas condiciones.

- ✓ El **síndrome del cromosoma X frágil**, generalmente no se confunde con el SED tipo hiperlaxitud. De todas maneras, los portadores de mutaciones pueden tener manifestaciones de hiperlaxitud articular y hallazgos similares en la piel, sin otras manifestaciones importantes. Cuando está presente, una historia familiar de retraso mental puede ayudar. No se ha estudiado, de momento, la frecuencia de premutaciones en el síndrome del cromosoma X frágil en las personas diagnosticadas clínicamente con SED tipo hiperlaxitud, pero entre la descendencia de mujeres con SED tipo hiperlaxitud, no se ha mencionado el síndrome del cromosoma X frágil.

El dolor crónico y la fatiga son también los rasgos clínicos principales de la fibromialgia, los especialistas reconocen que un grupo de personas diagnosticadas con fibromialgia o síndrome de fatiga crónica pueden padecer SED como la causa subyacente.

## TRATAMIENTO

### Actividad

- ✓ Puede conseguirse mejorar la estabilidad mediante ejercicios de baja resistencia para aumentar el tono muscular (contracciones musculares en reposo, contrapuestas a las voluntarias). Ejemplos de este tipo de ejercicios incluyen andar, hacer bicicleta, ejercicios aeróbicos de bajo impacto, nadar o hacer ejercicio en el agua, y ejercicios de amplitud de movimiento sin resistencia añadida. El progreso debe hacerse mediante el aumento de repeticiones, su frecuencia o duración y **NO** mediante resistencia. Puede costar meses o años que se pueda reconocer un progreso significativo.
- ✓ La hiperextensión articular debe evitarse. Las personas con SED tipo hiperlaxitud necesitan generalmente que las eduquen sobre el rango normal del movimiento y que les enseñen a tener precaución en no sobrepasarlo.
- ✓ Ejercicios de alta resistencia y actividades de alto impacto aumentan el riesgo de subluxaciones o dislocaciones articulares agudas, el dolor crónico y la osteoartritis. Por lo tanto, los deportes de alto impacto como el fútbol están contraindicados. De todas maneras, la mayoría de los deportes y actividades son aceptables si se toman las precauciones adecuadas.
- ✓ Utilizar utensilios gruesos para escribir puede reducir el estrés en los dedos y en las articulaciones de las manos, por ej. un asa no convencional en el utensilio de escribir puede dar como resultado una disminución sustancial del estrés axial en las articulaciones interfalángicas, metacarpofalángicas y carpometacarpianas. Estos ajustes con frecuencia dan como resultado una reducción marcada del dolor en el dedo índice y en la base del pulgar.

### Terapia física y utensilios de ayuda

- ✓ La liberación miofascial (cualquier modalidad de terapia física que consiga reducir los espasmos) proporciona un alivio del dolor a corto plazo, y este alivio puede tener una duración de horas o días. Aunque la duración de los beneficios es corta y la liberación miofascial debe repetirse con frecuencia, el alivio del dolor es crítico para facilitar la participación en ejercicios de tonificación y estabilización articular. Las modalidades deben personalizadas; una lista parcial incluiría calor, frío, masaje, ultrasonidos,

- estimulación eléctrica, acupuntura, acupresura, retroalimentación y técnicas de relajación consciente. Las inyecciones de anestésicos o corticoides a menudo ayudan, pero no se pueden repetir indefinidamente. La técnica de “aguja-seca” sin inyectar nada puede proporcionar beneficios similares. Las manipulaciones quiroprácticas no están estrictamente contraindicadas pero deben realizarse de forma precavida para evitar subluxaciones y/o luxaciones iatrogénicas.
- ✓ La terapia médica transvaginal y la liberación miofascial (en la cual se aplica masaje o ultrasonidos a la musculatura vía transvaginal) a veces mejora, no solamente el dolor abdominal y de espalda, sino también, el dolor en las extremidades inferiores.
  - ✓ Se deberían seguir programas de ejercicio formal con las mencionadas precauciones. Ejercicios contra resistencia (incluso con moderada resistencia) pueden incrementar la inestabilidad articular y aumentar el dolor. Los ejercicios isométricos también pueden ser problemáticos, sobre todo si se aplica demasiada fuerza y resistencia.
  - ✓ Las ortesis (férulas, muñequeras, tobilleras, coderas...) pueden ser útiles para mejorar la estabilidad articular. Los ortopedistas, reumatólogos y terapeutas físicos pueden ayudar recomendando materiales apropiados para las articulaciones problemáticas, por ejemplo para las rodillas y los tobillos. Los hombros y las caderas presentan un reto mayor para la sujeción externa. Se debería consultar con terapeutas ocupacionales para obtener anillos con el fin de estabilizar las articulaciones de los dedos o de la muñeca. Si se tolera, un collarín suave en el cuello puede aliviar el dolor del cuello y los dolores de cabeza.
  - ✓ Puede ser necesaria una silla de ruedas para disminuir el estrés en las extremidades inferiores. Existen todo tipo de sillas de ruedas, sillas ligeras o eléctricas; se pueden necesitar cojines, ruedas especiales o asideros para acomodar los problemas pélvicos o los problemas de las extremidades superiores. Los bastones, muletas y caminadores deben ser usados con precaución ya que aumentan el estrés en las extremidades superiores.
  - ✓ Una cama de agua ajustable, una cama de aire o almohadas viscoelásticas pueden ayudar y mejorar la calidad del sueño y, por lo tanto, contribuir a aliviar el dolor.

**La medicación para el dolor** normalmente se infraprescribe, y debería monitorizarse según los síntomas subjetivos de la persona afectada y no por los hallazgos objetivos<sup>1</sup>. Muchos médicos aconsejan un especialista en el tratamiento del dolor, pero el dolor podría tratarlo, si se desea, un médico de cabecera. (Nota: Las siguientes indicaciones y recomendaciones son para adultos sin daño renal ni hepático, se debe realizar el ajuste necesario en otras poblaciones).

- ✓ Acetaminofeno (Paracetamol) 4000 mgrs. en 3 ó 4 dosis diarias, no aliviará completamente el dolor, pero puede ser útil y bien tolerado.
- ✓ Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), por ejemplo ibuprofeno. Deben valorarse hasta la dosis máxima o hasta la dosis tolerada según los síntomas del sistema gastrointestinal. Los inhibidores de la Cox2 no son más fuertes que dosis equivalentes de otros AINES, pero pueden ser mejor tolerados y así más efectivos.
- ✓ Se puede añadir Tramadol al paracetamol más un AINE o Cox2 antes de recurrir a otros opioides. Las náuseas son el efecto secundario más frecuente.
- ✓ La lidocaina tópica en crema o en parches puede ser útil, a veces, en zonas con dolor localizado. La capsaicina tópica tiene una utilidad cuestionable, pero es segura.
- ✓ Los relajantes musculares esqueléticos son útiles, en combinación con los fármacos anteriormente citados, para tratar los espasmos miofasciales. La Metaxalona (Skelatin) puede producir menos sedación, pero todos los relajantes musculares producen algún grado de sedación.

---

<sup>1</sup> Que dependen también de la subjetividad y los conocimientos de quien los valora (nota de la traductora).

- ✓ Dosis bajas de antidepresivos tricíclicos son, a menudo, efectivos para dolor neuropático con beneficios adicionales de sedación leve (el sueño a menudo es difícil) y eleva un poco el humor. Las dosis típicas son Nortriptilina (25-100 mgrs) o Trazodona (25-20 mgrs) cada noche.
- ✓ Algunas medicaciones anticonvulsivas son también efectivas para el dolor neuropático y pueden usarse conjuntamente con antidepresivos tricíclicos, todos requieren un aumento gradual antes de alcanzar niveles terapéuticos. La Gabapetina se comienza habitualmente con 300 mgrs. 3 veces al día (a veces, algunas personas, necesitan un comienzo con una dosis menor), y debería ir aumentándose progresivamente conforme se va tolerando hasta los 3000-3.600 mgrs de dosis diaria total antes de decidir que no sirve. El Topiramato y la Lamotrigina también pueden ser útiles.
- ✓ Los opioides son efectivos tanto para el dolor miofascial como para el dolor neuropático, pero normalmente se reservan tanto como es posible. Pueden administrarse al mismo tiempo que todos los anteriores, excepto el Tramadol. Puesto que generalmente se usan de forma crónica (o al menos durante varios meses), la formulación primaria debe hacerse con un fármaco de larga acción (por ej. liberación sostenida de oxicodona o morfina, o parches tópicos de fentanilo) combinado con fórmulas de corta acción usadas solamente para romper el ciclo del dolor. El uso rutinario de 2 ó más dosis diarias de un fármaco de acción corta debería apuntar a un aumento en la dosis de un fármaco de acción larga u otro ajuste para el tratamiento del dolor.

### **Cirugía y otros procedimientos**

- ✓ A muchas personas con SED tipo hiperlaxitud se les han realizado varios procedimientos ortopédicos antes del diagnóstico. Éstos incluyen desbridamientos artroscópicos, recolocaciones de tendones, capsuloplastias y artroplastias. El grado de estabilización y de reducción en el dolor, y la satisfacción de todas las personas y la duración de la mejoría son variables, pero generalmente son menores de lo que ocurre en personas sin SED. En general, la cirugía ortopédica debería retrasarse tanto como sea posible y aumentar la terapia física y las ortesis. Cuando se utilizan procedimientos quirúrgicos, tanto la persona con SED como el médico pueden esperar alguna mejoría, pero generalmente los resultados no son óptimos.
- ✓ Al contrario que los tipos clásico y vascular del SED, el tipo hiperlaxitud no presenta un incremento en el riesgo de complicaciones quirúrgicas.
- ✓ La proloterapia en la cual se inyecta suero salino u otras sustancias en los tendones o alrededor de las articulaciones para inducir la formación de cicatrices y, así, incrementar la estabilidad articular, no se ha estudiado de forma objetiva. Probablemente es segura y, probablemente también, está sujeta a las mismas limitaciones que la cirugía ortopédica.
- ✓ Los bloqueos anestésicos de los nervios pueden proporcionar un alivio temporal del dolor neuropático. A veces se puede hacer, después de estos bloqueos, una destrucción quirúrgica de las raíces nerviosas y/o implantar estimuladores (sensoriales o motores) con resultados variables.
- ✓ La liberación constante vía intratecal de anestésicos o medicaciones opioides puede reducir la necesidad de medicaciones orales sistémicas, pero debería considerarse sólo como último recurso.

### **Densidad ósea**

- ✓ Calcio (500-600 mgrs. 2 veces al día), vitamina D (400 unidades al día) y animar a las personas afectadas a realizar ejercicios de bajo impacto pueden ser útiles para maximizar la densidad ósea.
- ✓ Se debería realizar una densitometría, tanto a hombres como a mujeres, si existe pérdida documentada de la densidad ósea o las radiografías sugieren osteopenia. Si se ha perdido masa ósea, la densitometría debería repetirse cada año. Las mujeres deberían realizarse una primera densitometría no más tarde de la menopausia y, a partir de ese momento, hacerse una cada año. No está claro si, o a qué edad, se

debería realizar a los hombres, sin pérdida de altura o radiografías anormales, una densitometría.

- ✓ La terapia es la misma que para cualquier otra persona con densidad ósea baja.

### **Hematológico**

- ✓ Las equimosis fáciles y espontáneas, generalmente, no requieren tratamiento.
- ✓ El tiempo prolongado de sangrado puede aconsejar una evaluación para la enfermedad de von Villebrand, que generalmente es negativa.
- ✓ En caso de sangrado severo (por ej. epistaxis, menometrorragias) o profilaxis quirúrgica, puede resultar útil el acetato de desmopresina.

### **Gastrointestinal**

- ✓ La gastritis o los síntomas de reflujo pueden requerir terapia intensiva, incluyendo inhibidores de la bomba de protones dos veces al día antes de las comidas, dosis altas de bloqueantes H2 a la hora de irse a la cama (por ej. famotidina 20-40 mgrs o ranitidina 150-300 mrs.), sucralfato 4 g veces al día u otros antiácidos que se pueden adquirir sin receta. Se deben investigar otras causas tratables como la infección por la *helicobacter pylori*. La fibrogastroscoopia está indicada para síntomas resistentes pero con frecuencia es normal, excepto en casos de gastritis crónica.
- ✓ Debería identificarse el retraso en el vaciado gástrico y, si está presente, tratarse con agentes procinéticos (por ej. eritromicina, metoclopramida).
- ✓ El síndrome del intestino irritable se trata, usualmente, con antiespasmódicos, antidiarreicos y laxantes según se necesite. El Tegaserod (Zelnon) puede ser muy útil para aquellas personas con estreñimiento. Para aquellos con diarrea, el Alosetron (Lotronex) no está disponible excepto en programas de uso restringido que es mejor sean supervisados por un gastroenterólogo. Puede ser necesaria una colonoscopia para descartar otros diagnósticos tratables. La enfermedad celíaca y otras causas de malabsorción no están asociadas, generalmente, con el SED tipo hiperlaxitud.

### **Cardiovascular**

- ✓ Se debería realizar un ecocardiograma de base para evaluar el diámetro de la raíz aórtica ajustado según edad y superficie corporal. El pronóstico a largo plazo y, por lo tanto, el intervalo para la repetición de la evaluación es, de momento, desconocida. Si el diámetro de la raíz aórtica es normal, sería razonable repetir el ecocardiograma aproximadamente cada cinco años (con más frecuencia en los adolescentes). Si el diámetro de la raíz aórtica está aumentado, es aconsejable la monitorización anual. Los betabloqueantes pueden valorarse en caso de progresión de la dilatación de la raíz aórtica. De forma más rara, una dilatación severa requerirá una intervención quirúrgica.
- ✓ La prueba de la mesa basculante (Tilt test) es apropiada para personas con intolerancia ortostática y, a veces, para aquellas con taquicardia. La hipotensión mediada neuralmente y la taquicardia postura ortostática se tratarán como habitualmente, con sodio y agua para expandir el volumen de sangre, betabloqueantes, fludrocortisona, y/o estimulantes.

### **Dental**

- ✓ Los aparatos ortodónticos y las correcciones del paladar suelen tender a caerse, requiriendo un uso más prolongado de lo habitual.
- ✓ Debería identificarse y tratarse la enfermedad periodontal.
- ✓ La laxitud de la articulación temporomandibular y su disfunción son difíciles de tratar. No existen intervenciones específicas de beneficio probado. Los aparatos intraorales a veces resultan de ayuda. El descanso oral (minimizando la masticación y el hablar), la liberación miofascial, y los relajantes musculares pueden ser beneficiosos durante crisis agudas. Las intervenciones quirúrgicas, a menudo, no son satisfactorias y deberían considerarse sólo como último recurso.

## Psiquiatría

- ✓ La validación de los síntomas en las personas afectadas puede ser de una ayuda inmensa, ya que muchas de las personas con SED tipo hiperlaxitud han sido acusadas, por los médicos previos, de fingir sus síntomas o de padecer trastornos psiquiátricos.
- ✓ Existen grupos de ayuda mutua que pueden ser muy beneficiosos.
- ✓ La depresión es un resultado frecuente del dolor crónico y otras complicaciones. El consejo psicológico y orientado al dolor puede mejorar la adaptación y la aceptación a estos problemas, y a las necesarias limitaciones físicas. Los antidepresivos también pueden ser beneficiosos. Muchas personas se resisten inicialmente a una terapia para la depresión debido a la preocupación de que sus problemas se valoren como puramente psiquiátricos.

**La Vitamina C** es un cofactor en el metabolismo de las fibrillas de colágeno. Un suplemento de 500 mgrs. al día puede mejorar alguna de las manifestaciones.

## CONSEJO GENÉTICO

El consejo genético es el proceso de proporcionar, a las personas afectadas y a sus familias, información sobre la naturaleza, herencia e implicaciones de las enfermedades genéticas para ayudarlos a realizar decisiones médicas informadas y personales. La siguiente sección trata de la valoración del riesgo genético, el uso de la historia familiar y de las pruebas genéticas para clarificar el estado genético de los miembros de la familia. Esta sección no cubre todos los temas personales, culturales o éticos a los que las personas afectadas deben hacer frente y no sustituye la consulta con un genetista profesional.

## Modo de herencia

El síndrome de Ehlers Danlos tipo hiperlaxitud se hereda de manera autosómica dominante.

## Riesgo en los miembros de la familia de una persona afectada por el SED tipo hiperlaxitud

### Padres de una persona afectada

- ✓ La mayor parte de las personas diagnosticadas con SED tipo hiperlaxitud tienen un padre afectado, aunque generalmente es necesaria una historia cuidadosa y un examen de los padres para reconocer que, en ausencia de complicaciones serias, uno de los padres (y a veces los dos) tienen una historia de laxitud articular, facilidad para las equimosis y piel suave.
- ✓ Una persona con SED tipo hiperlaxitud puede tener la enfermedad como resultado de una mutación *de novo*; la proporción de casos causados por mutaciones *de novo* es desconocida.
- ✓ La recomendaciones para la evaluación de los padres de una persona afectada con una mutación aparentemente *de novo* incluye una historia cuidadosa y un examen buscando historia de laxitud articular, facilidad para las equimosis y piel suave.

Aunque la mayoría de las personas afectadas con SED tipo hiperlaxitud tienen un padre afectado, la historia familiar puede ser negativa debido al fracaso en reconocer la enfermedad en los miembros de la familia.

### Hermanos de la persona afectada

- ✓ El riesgo en los hermanos de las personas afectada depende del estatus genético de los padres de la persona afectada.
- ✓ Si uno de los padres de la persona afectada también está afectado, el riesgo de que los hermanos lo estén es del 50%.
- ✓ Cuando los padres no están afectados clínicamente, el riesgo de los hermanos de una persona afectada parece ser muy bajo.

### Descendencia de la persona afectada

Cada hijo de una persona con SED tipo hiperlaxitud tiene un 50% de posibilidades de heredar la mutación. De todas maneras, debido a la marcada variabilidad clínica, es difícil predecir la severidad entre los futuros afectados.

### Otros miembros de la familia de la persona afectada.

El riesgo de otros miembros de la familia depende del status genético de los padres de la persona afectada. Si uno de los padres está afectado, los miembros de su familia tienen, asimismo, riesgo de estarlo.

### Temas relacionados con el consejo genético

**Banco de ADN.** Debido a que es probable que la metodología de las pruebas genéticas y nuestra comprensión de los genes, mutaciones y enfermedades se mejorarán en el futuro, se ha decidido crear los bancos de ADN que son lugares donde se almacena el ADN (extraído generalmente de leucocitos en sangre) para un uso futuro. Se debería tener en cuenta la idea de almacenar ADN de personas afectadas con SED tipo hiperlaxitud y otros tipos. El almacenamiento de ADN es particularmente relevante en situaciones en las cuales el gen causa mutaciones que no han sido identificadas. Se puede ver una lista de bancos de almacenamiento de ADN en:

<http://genetests.org/servlet/access?prg=j&db=genestar&id=8888890&fcn=c&res=9999&key=Pf3oVr2ndK8Xv&qry=2561>.

### Pruebas prenatales

No se dispone de pruebas prenatales.

### Genética molecular

<b>Genética molecular: Síndrome de Ehlers Danlos, tipo hiperlaxitud</b>		
<b>Símbolo del gen</b>	<b>Localización cromosómica</b>	<b>Nombre de la proteína</b>
TNXB	6p21.3	Tenascina X

Los datos fueron recogidos de las siguientes referencias estándar: símbolo genético de HUGO; locus cromosómico, nombre localización, región crítica, complementación de OMIM; nombre de la proteína de Swiss-Prot.

<b>Entradas OMIM para el síndrome de Ehlers Danlos, tipo hiperlaxitud</b>	
130020	SÍNDROME DE EHLERS DANLOS, TIPO III
600985	TENASCINA-XB; TNXB

OMIM (On line Mendelian Inheritance in Man, es una clasificación on line que se ha hecho sobre la herencia que sigue las pautas de Mendel en seres humanos)

### BIBLIOGRAFÍA

- Aldridge JM 3rd, Perry JJ, Osbahr DC, Speer KP (2003). Thermal capsulorraphy of bilateral glenohumeral joints in a pediatric patient with Ehlers-Danlos syndrome. *Arthroscopy* 19:E41
- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ (1998). Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 77: 31-7.
- Beighton P, Solomon L, Soskolne CL (1973). Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 32:413-8.
- Chiquet-Ehrismann R and Tucker RP (2004). Connective tissues: signalling by tenascins. *Int J Biochem Cell Biol* 36:1085-9.
- Dolan AL, Arden NK, Grahame R, Spector TD (1998). Assessment of bone in Ehlers Danlos syndrome by ultrasound and densitometry. *Ann Rheum Dis* 57:630-3.

- Dolan AL, Mishra MB, Chambers JB, Grahame R (1997). Clinical and echocardiographic survey of the Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Rheumatol* 36: 459-62.
- Grahame R (1999) Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? *Arch Dis Child* 80: 188-91.
- Levy HP, Mayoral W, Collier K, Tio TL, Fracomano CA (1999). Gastroesophageal reflux and irritable bowel syndrome in classical and hypermobile Ehlers Danlos syndrome (EDS). *Am J Hum Genet* 65:A69.
- Narcisi P, Richards AJ, Ferguson SD, Pope FM (1994). A family with Ehlers-Danlos syndrome type III/articular hypermobility syndrome has a glycine 637 to serine substitution in type III collagen. *Hum Mol Genet* 3:1617-20.
- Pepin M and Byers P (Updated 14 April, 2004). Ehlers-Danlos Syndrome, Vascular Type. In: *GeneReviews* at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2004.
- Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J (1989). Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 64:507-12.
- Rose PS, Johnson CA, Hungerford DS, McFarland EG (2004). Total knee arthroplasty in Ehlers-Danlos syndrome. *J Arthroplasty* 19:190-6.
- Rowe PC, Barron DF, Calkins H, Maumenee IH, Tong PY, Geraghty MT (1999). Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr* 135:494-9.
- Sacheti A, Szemere J, Bernstein B, Tafas T, Schechter N, Tsipouras P (1997). Chronic pain is a manifestation of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Pain Symptom Manage* 14:88-93.
- Wenstrup RJ, Meyer RA, Lyle JS, Hoehstetter L, Rose PS, Levy HP, Francomano CA (2002) Prevalence of aortic root dilation in the Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med* 4:112-7.
- Zweers MC, Bristow J, Steijlen PM, Dean WB, Hamel BC, Otero M, Kucharekova M, Boezeman JB, Schalkwijk J (2003). Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Hum Genet* 73:214-7.
- Zweers MC, van Vlijmen-Willems IM, van Kuppevelt TH, Mecham RP, Steijlen PM, Bristow J, Schalkwijk J (2004). Deficiency of tenascin-X causes abnormalities in dermal elastic fiber morphology. *J Invest Dermatol* 122:885-91.

#### **LECTURAS QUE SE SUGIEREN**

- Byers PH (2001) Disorders of collagen biosynthesis and structure. In: Scriver, Beaudet, Sly, Valle, Childs, Kinzler, Vogelstein (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. McGraw-Hill, New York.
- Royce PM and Steinman BA (eds) (2002) *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects*, 2nd ed. John Wiley and Sons, New York.