

11237
117
24.



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado e Investigación
Secretaría de Salud
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

SINDROME DE EHLERS-DANLOS:
PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION
DE LA LITERATURA

Trabajo de Investigación

Que presenta:

ADRIANA E. PEÑA RUED

para obtener el título de
especialista en:

PEDIATRIA MEDICA

México, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1997



SECRETARÍA DE SALUD



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**SINDROME DE EHLERS-DANLOS: PRESENTACION DE UN CASO Y
REVISION DE LA LITERATURA.**

DRA. ADRIANA E. PEÑA RUED*
Médico Residente de Pediatría

DR. JORGE ROMERO ROSALES*
Médico adscrito al servicio de Infectología Pediátrica

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jorge Romero Rosales', written in a cursive style. The signature starts with a large, sweeping 'J' and ends with a long, horizontal flourish that extends to the right edge of the page.

INDICE :

Antecedentes	1
Marco teórico	1
Etiología y patogenia	4
Clasificación del SED	5
Presentacion caso clinico	13
Conclusion	21
Cuadros y figuras	24

SINDROME DE EHLERS-DANLOS. PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA.

ANTECEDENTES

Existen un sinnúmero de enfermedades en relación directa e indirecta con defectos en el colágeno. El colágeno es la proteína más abundante en el cuerpo humano y el mayor constituyente de piel, tendones, ligamentos, hueso desmineralizado y la mayoría de los vasos sanguíneos.

Entre los padecimientos más conocidos como "enfermedades del colágeno" cabe destacar a la osteogénesis imperfecta en sus múltiples variantes, el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers -Danlos, el síndrome de Menke del cabello plateado, y otros tantos defectos relacionados.

OBJETIVO DEL ESTUDIO.

Mediante la presentación de un caso de difícil diagnóstico, se reconocerá lo ambiguo de las manifestaciones clínicas del Síndrome de Ehlers-Danlos (SED), con la finalidad de incrementar la acuciosidad diagnóstica, para mejorar el manejo integral y sobrevida de estos pacientes.

MARCO TEORICO.

FORMACION DE LAS FIBRAS DE COLAGENO.

Las fibras de colágeno, están conformadas de monómeros protéicos de asociación espontánea de acuerdo a la información genética individual. Los monómeros de la mayoría de los colágenos son inicialmente sintetizados como precursores conocidos como procolágenos, mismos que se asocian

enzimáticamente formando los diferentes tipos de colágeno. Se conocen al momento ocho diferentes tipos de colágeno en los diferentes tejidos conectivos. Se designan por números y así, los tipos I, II y III son los mayores constituyentes de tejido fibroso; el tipo I es el más abundante de todos y está presente en la mayor parte del tejido conectivo. El tipo II se presenta principalmente en el cartílago hialino y el tipo III es un tipo menor que por lo general se encuentra asociado con el tipo I (1).

El colágeno no fibroso más común es el tipo IV y es el principal componente de las membranas basales. El tipo V se encuentra en los vasos sanguíneos y el músculo liso primordialmente. El tipo VI junto con otros tipos de colágeno no se encuentran bien caracterizados y se encuentran en pequeñas proporciones en diversos tejidos.

A ciencia cierta, solo los tipos I y III se han estudiado y se sabe que sufren cambios específicos condicionantes de enfermedades genéticas por lo que se describirán con más detalle.

Estructura de procolágeno y colágeno fibroso.

La molécula de procolágeno tipo I contiene dos cadenas polipeptídicas idénticas denominadas pro alfa 1 y 2 ; en tanto que el procolágeno tipo III contiene tres cadenas idénticas de pro alfa 3, portando ambos tipos de colágeno tres dominios separados. El dominio N-propeptídico contiene un subdominio globular , otro subdominio corto de triple hélice y otro subdominio corto que forma parte del sitio lábil para la remoción de N-propéptidos. Los C-propéptidos son enteramente globulares.

El dominio central o colágeno consta de las cadenas alfa. Cada una de ellas está unida a una hélice orientada a la izquierda, encontrándose ensambladas 3 cadenas helicoidales formando entre sí una superhélice orientada a la derecha.

Cada una de las cadenas alfa contiene aproximadamente 100 residuos de aminoácidos y , con excepción de secuencias cortas al final de las cadenas, cada tercer aminoácido es glicina. Es por esto que las cadenas alfa pueden denominarse como Gly-X-Y donde X y Y denotan aminoácidos diferentes a la glicina. Frecuentemente la posición X y Y se ve ocupada por 4-hidroxiprolina y prolina.

Los genes de procolágeno, transcripción y translación.

El análisis de los genes de las cadenas polipeptídicas del procolágeno tipo 1 ha revelado que los exones están divididos en aproximadamente 50 secuencias interventoras (1).

El gen para la pro-alfa 1 se encuentra localizado en el cromosoma 17 y el de la pro-alfa 2 en el brazo largo del cromosoma 7 . Ambos genes se encuentran presentes como copias unitarias en cada genoma haploide.

La asociación de cadenas procolágenas en moléculas de colágeno incluye un gran número de modificaciones post-translacionales , mismos que requieren de por lo menos 8 enzimas específicas y algunas otras no específicas. Las modificaciones que ocurren dentro del fibroblasto y que son co-translación y post-translación se realizan a través de mecanismos conocidos como:

- a) Señal de sitio de unión en péptidos N-terminales de las cadenas procolágenas.
- b) Hidroxilación de residuos de prolina y lisina en posición Y hacia formación de 4-hidroxiprolina e hidroxilisina.
- c) Hidroxilación de algunos residuos de prolina en posición X para formar 3-hidroxiprolina.
- d) Adición de galactosa, o galactosa seguida de glucosa a algunos de los residuos de hidroxilisina.
- e) Adición de oligosacáridos ricos en manosa a los C-propéptidos.

- f) Asociación de propéptidos C-terminales por mecanismo mediado por la estructura de dichos dominios.
- g) Formación de uniones disulfuro intracadena e intercadenas.

Posterior a la secreción de los procolágenos del fibroblasto, los N-propéptidos son adheridos por N proteinasas de procolágeno y los C-propéptidos por una C-proteinasa específica por separado. Es entonces que el colágeno de manera independiente se integra en el tejido fibroso. Y finalmente, la enzima *lisil oxidasa* convierte a la lisina y residuos de hidroxilisina en derivados aldehído que forman puentes cruzados con residuos similares en moléculas adyacentes.

ETIOLOGIA Y PATOGENIA.

Dentro de las enfermedades hereditarias conocidas por cursar con defectos en el desarrollo, estructura y función del tejido conectivo, existen mutaciones génicas simples que presentan patrones de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo y ligados al cromosoma X (2).

Es así, que junto con la osteogénesis imperfecta y la displasia espondiloepifisaria, el Síndrome de Ehlers -Danlos constituye una de las enfermedades más conocidas del tejido conectivo. A continuación se describirá la clasificación y el origen de los tipos más estudiados de SED.

SÍNDROME DE EHLERS - DANLOS

Se han descrito cuando menos 13 tipos diferentes del SED, afectando la mayoría de ellos el sistema músculoesquelético. Los tipos se muestran junto con

el nombre que se asigna de acuerdo a sus características predominantes y tipo de herencia en el siguiente cuadro :

TIPO	CARACTERÍSTICAS	HERENCIA
I Clásica	Piel laxa y frágil articulaciones laxas	Autosómico dominante
II Moderada	Signos anteriores moderados	Autosómico dominante
III Benigno	Hipermovilidad con dislocaciones	Autosómico dominante
IV Equimótico	Fragilidad vascular piel delgada, hipermovilidad articular	Autosómico dominante y autosómico recesivo
V Ligada a X	Mismas características tipo II	Ligada al X
VI Ocular	Piel laxa y frágil, escoliosis y fragilidad ocular	Autosómico recesivo
VII Artrocalasis	Dislocación articular múltiple con laxitud moderada de piel	Autosómico dominante y recesivo
VIII Periodontitis	Laxitud sistémica y Periodontitis	Autosómico dominante
IX Cuerno posterior	Cutis laxa	Ligado al X
X Anomalia fibronectina	Piel laxa y frágil con heridas fáciles	Autosómico recesivo

Tomado de : Cole William : *Etiología y patogénesis de enfermedades hereditarias del tejido conectivo (2)*.

Aún se desconocen las mutaciones génicas que producen los tipos más frecuentes de SED que son los tipos I ,II y III . En cuanto al tipo IV o forma equimótica, se sabe que proviene de mutaciones varias en el colágeno tipo III que es muy importante para el mantenimiento de la integridad mecánica vascular; incluso se conocen a la fecha las secuencias de dichas mutaciones.

El tipo V de SED aún permanece en duda. Por otro lado, el tipo VI forma oculo-escoliótica, resulta de la actividad deficiente de la enzima lisil oxidasa, responsable de la formación de cadenas de colágeno a partir de residuos de lisina. Es así que la enfermedad parece ser el resultado de la deficiencia de uniones cruzadas derivadas de la hidroxilisina, que normalmente estabiliza las fibras de colágeno.

En cuanto al tipo VII de SED, cuya característica principal es la de contar con múltiples articulaciones dislocadas, es producida por mutaciones que dan como consecuencia la falta de liberación de las cadenas alfa 1 y/o las alfa 2 del colágeno tipo I que evitan la extensión amino terminal del propéptido.

El tipo VIII , que cursa con periodontitis, es similar a los tipos IV y IX. Del cuanto al tipo IX, se sabe que resulta de una anomalía en el metabolismo del cobre , mismo que afecta la unión cruzada del colageno. En la actualidad se le describe como cutis laxa ligada al X.

Al igual que en la osteogénesis imperfecta, los defectos moleculares específicos se han definido con precisión solo en algunas variantes del síndrome de Ehlers-Danlos, mismas que comentaremos con mayor detalle a continuación :

DEFECTO DEL PROCOLAGENO TIPO III EN EL SED TIPO IV.

Esta es una forma rara pero muy grave del síndrome que se asocia frecuentemente con ruptura de grandes arterias y de órganos no sólidos, cuyo estudio ha encontrado en todos los pacientes un defecto en el procolágeno tipo III.

En el cultivo de fibroblastos de una variante del Síndrome, se determinó que la velocidad de síntesis de las cadenas pro-alfa 1 del colágeno tipo III se encuentra disminuida. Así, en otra variante el defecto consiste, no en la velocidad de síntesis, sino en la capacidad de secreción del procolágeno III ya formado. Se conoce una tercera variante, en la cual se ha documentado precisamente la mutación en el COL3A1, que es el gen que codifica la formación del colágeno tipo III (1).

Se reportó el caso de una mujer con una forma leve del padecimiento, en cuyo cultivo de fibroblastos aparecía la proteína con un grado de acortamiento. Se realizó una amplificación de las cadenas de DNA que codifican la región de triple hélice en la molécula, lográndose distinguir una deleción cercana a la terminación 5' del gen. Al momento de realizar la secuenciación génica, se determinó que hacía falta el exon en posición 7 de la secuencia de DNA previamente estudiada.

A raíz de lo anterior, fué posible analizar el genoma de DNA en donde se documentó la mutación de T+6 a C+6 en el intron 7 con lo que se sabe ahora que en esta posición se encuentra el defecto característico de éste tipo de SED.

Existe aún otro reporte por Allan Richards del Centro Dermatológico de investigación clínica de Watford, quien logró caracterizar la substitución de glicina 661 por arginina en el colágeno tipo III mediante diferencias de estabilidad molecular en relación a cambios de temperatura como causante del tipo IV de SED (4).

Lo anterior lo explica de la siguiente manera: la presencia de glicina en cada tercer aminoácido constituye un prerequisite para la formación de moléculas estables de colágeno en las hélices estructurales. Se conoce que la sustitución de dicha glicina en alguna de las posiciones terciadas puede provocar desestabilización de la hélice y retardar su formación adecuada, confiriendo así una excesiva modificación N-terminal post-translacional. Se demostró entonces, que la proteína retenida intracelularmente se derritia unos 2°C menos que lo normal, corroborando así que las moléculas retenidas tenían una estabilidad

térmica alterada . De lo anterior se concluye que existen dos tipos de proteína mutante, una de las cuales se secreta y tiene termoestabilidad normal, mientras que otra es retenida intracelularmente y derrite anormalmente a temperaturas entre 37 y 38 °C.

Existen reportados en la literatura casos clínicos de pacientes con el tipo IV de SED, quienes en común han padecido accidentes vasculares a nivel del seno carotídeo. Este es considerado el defecto más significativo en el Síndrome.

Pope y Fox describen el caso de un paciente masculino de 30 años de edad, cuyo principal síntoma para estudio era la aparición espontánea de un tinitus pulsátil a nivel de oído izquierdo. Por rasgos característicos a la exploración, se hizo la sospecha diagnóstica de SED tipo IV, mismo que logró determinarse mediante pruebas de cultivo de fibroblastos dérmicos. Una vez establecido el diagnóstico, se realizó TAC de cráneo, haciendo evidente una lesión vascular detrás de la órbita izquierda. Esta lesión se identificó como un aneurisma roto a seno carotídeo por medio de angiografía carotídea. La fistula recibió tratamiento mediante oclusión con un balón de latex satisfactoriamente colocado (5).

Van Halbach por su parte, menciona como principal causa de defunción a temprana edad en los pacientes con SED tipo IV: 1.Ruptura miocárdica o vascular. 2. Aneurismas disecantes de la aorta o perforaciones intestinales . y 3. Formación de fistula carotídea-caverosa, descrito por Pope (6).

Por su parte , los autores del Instituto de Enfermedades Neurológicas en Japón , también reportan el tratamiento efectivo de embolización por balón mediante cateterismo para el defecto de fistulas carotídeas-caverosas en pacientes con el mismo padecimiento (7).

De cualquier manera, se trata de uno de los más graves tipos del SED, cuyo diagnóstico suele hacerse en el momento de la presentación crítica de una complicación vascular , en muchos casos difícil de controlar y altamente mortal.

DEFICIENCIA DE HIDROXILISINA EN EL SED TIPO VI.

Este tipo de SED se caracteriza por deformidades esqueléticas severas así como por cambios oculares que con frecuencia conducen a ruptura ocular. La etiología de éste padecimiento se documentó por la deficiencia de la enzima lisil hidroxilasa, así como por una marcada disminución del contenido de hidroxilisina en el colágeno tipo I de la piel y otros tejidos corporales. El bajo contenido de hidroxilisina provoca la mayoría de los síntomas, ya que la hidroxilisina es necesaria para la formación de la mayoría de las uniones cruzadas de colágeno estable. El aspecto más interesante de éste padecimiento radica en que la deficiencia de hidroxilisina en los diferentes tejidos estudiados es desigual. Esto puede explicar la situación por qué algunos tejidos tienen un exceso de lisil hidroxilasa y algunos otros que sólo tienen una deficiencia parcial, no traducen ninguna consecuencia clínica.

Además de la anterior, se han descrito otras dos variantes del Síndrome :

- a) Deficiencia de lisil hidroxilasa en cultivo de fibroblastos dérmicos con contenido de hidroxilisina en colágeno.
- b) Presencia de síntomas clínicos sin evidencia de disminución en la hidroxilisina ni tampoco deficiencia de lisil-hidroxilasa.

Esto da pie a la sospecha de que debe existir un defecto molecular diferente aún no bien determinado en la tercer variante del padecimiento.

SINDROME DE EHLERS-DANLOS TIPO VII.

Este Síndrome se caracteriza por la severa laxitud de articulaciones que puede provocar luxación de las rodillas y de la cadera de difícil reducción. Existen

dos factores responsables de la alteración, que provocan la remoción de los N-propéptidos del procolágeno característico de su etiopatogenia :

a) En la variante del tipo VII A, los N-propéptidos son removidos de manera incompleta por deficiencia de la N-proteinasa procolágeno. Llegan a encontrarse en éstos pacientes cadenas pro alfa 1 y pro alfa 2 parcialmente procesadas en los tejidos de la economía. Es así pues que las fibras son delgadas e irregulares, morfología que confiere las características clínicas de este padecimiento que en animales como el gato y el borrego se conoce como dermatosparaxis.

b) La segunda de las variantes, denominada tipo VII B , tiene como principal característica la alteración estructural única de la cadena pro alfa 2 , cuyo defecto previene la unión de dicha cadena por la N-proteinasa del procolágeno. En consecuencia de tal defecto hay persistencia de cadenas con colágeno parcialmente procesado , muy similar a lo que ocurre en la osteogénesis imperfecta.

En ambos padecimientos existen características clínicas similares, como articulaciones hiperflexibles, con la diferencia de que en el SED no existen escleras azules ni tampoco huesos wormianos.

Existen reportados en la literatura diversos casos, entre los que cabe mencionar el estudio realizado por Simonian y Luck de la Universidad de California . Ellos encontraron y describieron el caso de una paciente de 21 años quien tenía desde su nacimiento el diagnóstico de SED (se ignora el tipo) ; a la edad de 15 años tuvo dislocación de la rodilla izquierda por un traumatismo leve que llevó con sigilo daño de la arteria y vena poplíteas ipsilaterales. Esta situación conllevó a la amputación por alteraciones vasculares inherentes que fueron imposibles de corregir con procedimientos ordinarios de angioplastia debido a friabilidad de los vasos .

SINDROME DE EHLERS-DANLOS TIPO IX

Existen diversos padecimientos debidos a transtornos en el metabolismo del cobre, que se traducen como defectos en la formación de fibras de colágeno. Entre ellos se encuentran el tipo IX de SED, el síndrome de Menke y algunas alteraciones estudiadas en ratones mutantes.

Anteriormente, a estos pacientes se les clasificaba como cutis - laxa ligada al cromosoma X, como el subtipo de SED ligado al cromosoma X, o bien como la clase de SED con deficiencia de cobre. Hoy en día se ha decidido denominar a todos estos transtornos como el tipo IX de SED.

En todos estos transtornos existe el común denominador de bajas concentraciones de ceruloplasmina y cobre séricos. En tanto a nivel intracelular, la mayoría de las células tienen elevadas concentraciones del metal (1). Se ha encontrado que las células mutantes tienen elevados niveles de metalotioneína que es una proteína fijadora de cationes. No se tiene bien definido si esta alteración se debe a un evento primario, o a un defecto secundario originado por las alteraciones en la concentración del cobre. Lo que se tiene bien entendido, es que las anomalías en el tejido conectivo provienen de la disminución en la actividad de una enzima denominada *lisil oxidasa*, una enzima cúprica que inicia la ligadura cruzada de la elastina así como del colágeno. De cualquier manera, la variedad de las manifestaciones clínicas sugiere que existen diversos genes y productos génicos involucrados en el defecto.

Las principales características clínicas de estos pacientes son la formación de divertículos vesicales con tendencia a la ruptura espontánea, hernias inguinales, cambios cutáneos discretos y anomalías esqueléticas.

Hasta 1980 se conocían sólo dos subtipos de éste padecimiento según reportes de Byers y cols (9).

- Dentro de las diversas manifestaciones clínicas del tipo IX de SED, se describen una serie de aspectos radiográficos de interés , por lo que a éste también se le ha denominado como el Síndrome del Cuerno Occipital Posterior. Sartoris y Luzzatti, entre otros autores, describieron las características de la nueva variante de SED con las siguientes características radiográficas :

Formación ectópica de hueso entre la aponeurosis del trapecio y el esternocleidomastoideo, fácil de palpar y denominado como cuerno posterior por Lazoff.

Clavículas cortas con una cavidad medular ensanchada y extremo distal en forma de martillo. Apariencia ondulada de las corticales de los huesos tubulares o largos. Hiperostosis focal en sitios de inserción de ligamentos y tendones sobre todo en el fémur. Angulación y deformación del húmero. Dislocación de la cabeza del radio y deformación del propio hueso , deformidad del cúbito y coalescencia carpal. Deformidad de tibia y peroné, genu valgo, pié plano, pectus excavatum, osteoporosis y platiespondilosis.

Y como alteraciones diagnosticables por radiografía sin tratarse de alteraciones óseas : Divertículos vesicales, obstrucción del cuello vesical, hernia hiatal , arteritis inespecífica y venas varicosas (10).

Por su parte Tsukahara reporta en su publicación características adicionales a las ya consignadas: exostosis occipital bilateral, temporales prominentes, así como los ángulos mandibulares, xifosis cervical y lumbar, coxa valga, espina bifida en región sacra, falanges y metacarpo falángicos cortos en especial distales de pulgares y presencia de escoliosis (11).

En un caso reportado por Herman y cols . se describe la presencia de una hernia de Morgagni en un paciente con este Síndrome, además de los datos previamente descritos según otros autores (12).

Y de especial interés es el estudio realizado por Wakai y cols del Hospital Yakumo en Japón en donde reportan el caso de una paciente de 34 años , quien contaba con el diagnóstico de SED tipo IX con aparente retraso mental, crisis convulsivas, hiperelasticidad cutánea y disturbios motores desde los primeros años de su infancia (13). No es lo habitual y lo ampliamente descrito en los párrafos anteriores, sin embargo constituye un rasgo característico y que se discutirá en la siguiente parte de éste trabajo al comentar el caso que es objeto de la presente .

En una revisión de 10 años comprendida entre 1985 y 1995 en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" , se encontraron 9 casos de SED de entre los cuales se destacan características similares con el presente caso, a saber:

El sexo predominante fué el femenino (6 contra 3 sexo masculino) , la edad al momento del diagnóstico fué en promedio 2 años, con solo 2 casos detectados a los 6 meses . Es de llamar la atención que la razón por la que los pacientes tuvieron atención inicial en el hospital fué por sospecha de cardiopatía en 4 de ellos , proceso infeccioso de vías respiratorias bajas en otros 4 y crisis convulsivas en uno solamente. La manera de llegar al diagnóstico fue por medio de biopsia de piel en todos los casos, sin lograrse la determinación del tipo específico por no contar con pruebas enzimáticas para éste diagnóstico en México (14). Estos datos se muestran en el cuadro No. 1.

CASO CLINICO

Paciente : I.H.V.

Edad : 4 años 3 meses

Sexo : masculino

Registro hospitalario : 714323

Fecha de ingreso : 16 de noviembre de 1994.

ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES :

Padre dedicado a labores del campo, en contacto constante con fertilizantes y fumigantes. Resto sin importancia.

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS:

Sin importancia.

ANTECEDENTES PERINATALES :

Producto de Gill de embarazo normoevolutivo sin buen control prenatal, solo una visita al octavo mes de gestación. Niega leucorrea durante el embarazo. Presenta trabajo de parto espontáneo a las 40 SDG, con 5 horas de duración, ruptura de membranas 5 horas previas al nacimiento. Parto vaginal sin complicaciones, obtención de PUV masculino quien llora y respira inmediatamente al momento de nacer, con peso de 3.900 gr, se niegan datos de cianosis, hipoxia. Se egresa al segundo día de vida en buen estado de salud.

ALIMENTACION: Por succión débil, se alimentó desde un inicio con biberón, ofreciendo LM a dilución normal los primeros 4 meses, siendo sustituida por atole y leche de vaca bien tolerados en lo sucesivo. Leche de vaca a los 8 meses, ablactación a los 12 meses, fecha a partir de la cual fué integrado a la dieta familiar.

Actualmente con alimentación adecuada en cantidad y pobre en calidad, no alergias a alimentos ni problemas digestivos.

INMUNIZACIONES : Esquema completo de vacunación.

DESARROLLO PSICOMOTOR :

Sostén cefálico al año 2 meses, sonrisa social 6 meses, sedestación 1 año 6 meses, deambulación 3 años con ayuda, primeros monosílabos a los 2 años, aún no acude a jardín de niños.

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:

Niega hospitalizaciones, antecedentes quirúrgicos, traumáticos y transfusionales. Antecedentes alérgicos : refiere aparición de eritema pruriginoso al contacto con la lana.

Cuadros de vías respiratorias altas, en número aproximado de 2 episodios por mes, manejados ambulatoriamente. Ha recibido antibióticos no especificados en varias ocasiones.

Cursó con infección de vías urinarias a los 3 años 3 meses que recibió tratamiento con antibiótico no especificado, mismo que fué suspendido por la madre al ceder los síntomas de disuria, orina amarilla y esfuerzo para orinar.

PADECIMIENTO ACTUAL:

Crisis convulsivas : en dos ocasiones, con diferencia de 48 horas, en ausencia de fiebre, tónico-clónico generalizadas con inicio focalizado en miembro superior derecho, desviación de la mirada hacia arriba, sialorrea y cianosis peribucal, relajación vesical en el segundo episodio, con duración aproximada de 20 a 30 minutos y período post-ictal de 2 horas.

Disminución de la fuerza en extremidades : miembro inferior izquierdo, posteriormente en el derecho, con mayor dificultad para la marcha. Siguió posteriormente con el miembro superior derecho. Aparecieron progresivamente después del primer episodio convulsivo.

Síntomas generales : refiere de 13 días de evolución somnolencia alternando con períodos de irritabilidad, acompañado de períodos de disfagia a los sólidos.

Obstrucción nasal : referida de 1 mes de evolución caracterizado por respiración bucal, rinorrea hialina escasa, estornudos ocasionales, agregándose posteriormente tos húmeda cianozante y emetizante de predominio nocturno.

Disnea y ortopnea de 1 año de evolución ameritando el uso de doble almohada para poder dormir.

EVOLUCION: Es ingresado al servicio de urgencias por presencia de crisis convulsivas de difícil control , que llevaron a deterioro neurológico y depresión del centro respiratorio siendo necesaria ventilación mecánica para su manejo. Durante su vigilancia inició con bradicardia hasta de 35 X' que hicieron necesarias

maniobras de reanimación con uso de medicamentos tales como adrenalina, bicarbonato y atropina, revirtiendo el cuadro.

Por la sospecha de un evento cerebral agregado a las crisis convulsivas sin explicación aparente, se realizó una TAC de cráneo encontrando alteraciones a contarse en el apartado de estudios realizados.

Por mala evolución, inestabilidad hemodinámica y necesidad de monitoreo, fué transferido al área de terapia intensiva pediátrica donde se estabilizó al paciente y fué posteriormente llevado a sala de infectología para su estudio completo.

EXPLORACION FISICA :

Cráneo : normocéfalo, con exostosis en región occipital central libre de cabello, mismo que es opaco y escaso.

Cara: alargada con mejillas prominentes, ojos de características normales, pupilas isocóricas con poca respuesta a la luz en el momento de su ingreso por efecto de diacepam, posteriormente normorreflexicas.

Nariz con ambas narinas permeables, respiración predominantemente bucal.

Boca con amígdalas hipertróficas grado IV sin secreciones anormales. Piezas dentarias íntegras.

Pabellones auriculares de características normales, conductos auditivos permeables , membranas timpánicas íntegras, sin agregados.

Cuello corto, con tendencia a inclinar la cabeza hacia la derecha, sin movilidad completa, voltea con todo el tronco.

Tórax en tonel, con movimientos de amplexión y amplexación simétricos, con presencia de tiraje intercostal , de predominio nocturno acompañado de respiración ruidosa. A su ingreso contaba con crépitos en ambos campos pulmonares , abundantes estertores transmitidos.

El área cardíaca presenta normoactividad precordial, pulsos sincrónicos y homócritos, buen llenado capilar distal, no datos de ingurgitación yugular. Se auscultan ruidos cardíacos rítmicos, sin soplantes. Presencia de hipocratismo digital además de discreta acrocianosis.

Abdomen : blando, globoso, depresible no doloroso. Reflejo cutáneo abdominal presente normal. Se palpa borde hepático a 3 cm de BCD no congestivo. Bazo no palpable, ruidos peristálticos normales.

Genitales masculinos con prepucio retráctil, ambos testículos de forma y tamaño normal, contenidos en bolsa escrotal .

Extremidades íntegras, bien conformadas, hipotróficas, con lesiones dérmicas a manera de cicatrices, de predominio en las extremidades inferiores. Los pies con aspecto de mecedora, talón prominente bilateral y arco invertido. Reflejos osteotendinosos normales.

En la columna vertebral se aprecia escoliosis marcada con tendencia a colgar la cabeza de lado.

Neurológico: Pares craneales por apreciación normales. Presenta retraso psicomotor respecto a lo esperado para su edad, marcha únicamente con ayuda, lenguaje consistente en 3 palabras.

MANEJO A SU INGRESO:

Dadas las circunstancias a su ingreso de gravedad, fué necesario el manejo agudo con restricción hídrica, ayuno, intubación con ventilación mecánica por depresión respiratoria secundaria a medicación anticonvulsiva, manejo antiedema cerebral por la sospecha de evento hemorrágico a nivel cerebral, manejo hemodinámico ante la sospecha también de una cardiopatía congénita no diagnosticada ni manejada con anterioridad, anticonvulsivante con horario, y Ampicilina a 100 mg por kg de peso con cobertura para gérmenes de tracto respiratorio por compatibilidad de cuadro clínico de una bronconeumonía de adquisición en la comunidad.

Una vez estable, el niño fué trasladado a la sala de Infectología para completar manejo antibiótico de BNM, con los siguientes diagnósticos presuntivos a su ingreso :

Pre-escolar masculino hipotrófico
Desnutrido de primer grado (19% déficit ponderal)
Probable cardiopatía congénita a descartar
Bronconeumonía de adquisición en la comunidad
Probable hemorragia intracraneana de etiología por determinar
Amigdalitis crónica obstructiva

Durante su estancia en el servicio, y habiéndose descartado cardiopatía congénita, se decidió iniciar abordaje diagnóstico para Neumopatía crónica, ante la evidencia de acrocianosis, cuadros graves de infección de vías respiratorias bajas y retraso en desarrollo pondo-estatural.

A continuación se describen los principales hallazgos de importancia en los exámenes realizados durante su estancia:

TOMOGRAFIA DE CRANEO

Simple evidencia de lesiones hiperdensas a nivel occipitoparietal y sobre borde dorsal de hemisferio izquierdo compatibles con hemorragia subaracnoidea. Datos de atrofia córtico-subcortical además de dilatación ventricular de predominio cuernos frontales únicamente.

Contrastada que se realiza días después ante la presencia de hemorragia en la previa demuestra zona hiperdensa por arriba de la prensa de Herófilo que forma la clásica imagen en delta característica de la trombosis del seno longitudinal además de presentar tortuosidad de las venas y arterias cerebrales (Figura 1).

SERIE ESOFAGO-GASTRO-DUODENAL

Demuestra reflujo gastroesofágico grado 3 (corroborado con PHmetría).

RADIOGRAFIA LATERAL DE CUELLO

Mostró obstrucción de la vía aérea en región adenoidea. Por endoscopia se encontró crecimiento adenoideo obstruyendo casi en su totalidad la luz respiratoria, además de amígdalas hipertróficas grado IV sin otras malformaciones aparentes de la vía respiratoria alta.

ESTUDIOS LABORATORIALES SIGNIFICATIVOS

Muestra continuamente hemoglobinas altas llegando hasta 18 con hematocritos de 54, sin hacerse candidato en ningún momento a salinoféresis. Muestra eosinofilia importante que se asoció con problema de parasitosis intestinal, con hallazgo de *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichura* (tratados al momento de su detección). Se descartó problema de tipo alérgico con eosinófilos en moco nasal negativos y ausencia de historia de procesos tipo alérgico.

Estudios para documentación de tuberculosis negativos.

ENDOSCOPIA ESOFAGICA

Se reportan datos de esofagitis en el tercio inferior del mismo. No existe evidencia de fístula traqueo-esofágica ni tampoco obstrucciones.

ASPIRADO DE LAVADO BRONQUIAL

Se encuentran abundantes eosinófilos así como células cargadas de hemosiderina refiriéndose la posibilidad de una hemosiderosis probablemente secundaria a estudiar. En el servicio tratante el estudio considerado a seguir después de haber descartado otras causas de neumopatía crónica fué la biopsia pulmonar a cielo abierto, comentando como posibilidad la intoxicación por fertilizantes y fumigantes.

BIOPSIA EN CUÑA DE PULMON

Los distintos cortes histológicos teñidos con HE, PAS, MASSON y PEARLS, muestran parénquima pulmonar con obliteración de su histología normal

por hemorragia intraalveolar reciente dentro de los sacos y conductos alveolares que no están ocupados por macrófagos con hemosiderina como se demuestra con la tinción de Pearls. Los tabiques alveolares están engrosados con algunos sacos alveolares. Hay además, algo de proteinosis. La hemosiderosis pulmonar alveolar es moderada, se observa grado menor de hemosiderosis en el intersticio pulmonar. Hay también algunas células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño.

Reporte concluyente : HEMOSIDEROSIS PULMONAR PROBABLEMENTE SECUNDARIA (Figura 2).

Durante su estudio se sometió a sesión conjunta con servicios de infectología, patología y otorrinolaringología con la finalidad de integrar una patología con base en los resultados obtenidos en la fase de estudio .

El consenso en dicha sesión fué que se trataba de un paciente con datos de cor pulmonale secundario a un proceso obstructivo de vía respiratoria alta (adenoamigdalitis crónica obstructiva), aunado a un reflujo gastroesofágico importante y por lo tanto el diagnóstico sugerido era el de una neumopatía crónica secundaria a hemosiderosis pulmonar desencadenada por los dos procesos.

La conclusión en cuanto al manejo en ese momento fué la realización de cirugía correctiva de la obstrucción de vías aéreas y manejo del reflujo con la finalidad de mejorar el proceso cardiopulmonar desarrollado por el paciente. Sin embargo, no había manera de conjuntar el antecedente de la hemorragia subaracnoidea encontrada, ya que se había descartado traumatismo craneoencefálico como causa y no había problema cardíaco de fondo ni tampoco alteración en el mecanismo de la coagulación.

La revisión exhaustiva demostró como nuevo hallazgo la presencia de lesiones cicatriciales de tipo papiráceo , de predominio en extremidades inferiores sobre sitios de presión , que en un principio fueron investigadas como sospechosas de quemaduras por fuego de cigarro y causa de maltrato al niño.

mismo que se descartó (Figura 3), además de piel y articulaciones laxas (figura 4,5 y 6).El paciente mostró una marcada escoliosis causante de su vicio postural que se muestra en la figura número 7. Hasta este momento se sospechó la posibilidad de una enfermedad del colágeno, una posible variante del SED que habría de documentar por medio de biopsia de piel.

BIOPSIA EN HUSO DE PIEL

Se encuentran fibras de colágeno irregularmente dispuestas , con aumento del espacio entre las células y de disposición anómala. Biopsia compatible con una diselastosis. Diagnóstico presuntivo : Síndrome de Ehlers-Danlos (variedad por determinar con base en estudios enzimáticos) (Figura 8).

CONCLUSION:

Es de esta manera que, sumando los datos encontrados a la exploración física, TAC de cráneo, biopsia pulmonar y biopsia de piel, llegamos al diagnóstico definitivo en el paciente de Síndrome de Ehlers-Danlos, cuyo tipo no podemos determinar con precisión ya que en nuestro medio no se cuenta con las pruebas enzimáticas necesarias pero por clínica tenemos datos que lo hacen parecer un tipo IV con rasgos del tipo IX también como son:

Paciente que muestra una aparente historia clínica normal, con antecedente de importancia único el retraso en su desarrollo psicomotor. No presentó datos heredofamiliares, incluso sus dos hermanos son niños completamente sanos, aspecto que hace pensar que se trate de una forma de transmisión autosómico recesivo . En cuanto a las características clínicas mostradas, según referido por Nelson la piel hiperelástica puede traccionarse volviendo a su situación normal al dejar de ejercer presión sobre la misma; su fragilidad incrementada resulta en fácil formación de equimosis ante traumatismos leves, sangrado y pobre cicatrización con formación de cicatrices atróficas referidas como de papel de

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

22

cigarro en zonas de presión, cara anterior de piernas y frente. Estas lesiones fueron vistas en el paciente muy al principio de su estudio, e incluso hicieron pensar en cicatrices por quemadura de cigarro, descartándose síndrome de niño maltratado antes que pensar en la posibilidad de cicatrices típicas de el SED. Los procedimientos quirúrgicos en éstos pacientes son difíciles por el riesgo de mala cicatrización y la frecuencia de dehiscencia de heridas. Otras manifestaciones cutáneas conocidas para el SED son : formación de pseudotumores cutáneos en sitios de presión, quistes subcutáneos de contenido lipídico que con frecuencia calcifican, y piel redundante en palmas y plantas. Las articulaciones hiperflexibles, las deformaciones óseas (cuerno posterior), prolapsos valvulares cardíacos, defectos oculares y rupturas espontáneas de intestino, grandes vasos y el pulmón suelen ser las principales causas de complicación. Y es precisamente lo que presentó el paciente objeto de el actual estudio: hemorragia cerebral con imagen en delta por trombosis del seno longitudinal posterior que en su estudio hizo pensar en complicación cerebral de origen cardíaco que era normal. Otro dato de sangrado presentado por nuestro paciente fué la hemosiderosis pulmonar como dato de fragilidad de los vasos a nivel pulmonar y que provocaba un cor pulmonale y poliglobulia.

Puede llegar a encontrarse también hernias y divertículos sobre todo a nivel gastrointestinal y vesical no confirmados en el paciente descrito (16).

No existe tratamiento específico para este Síndrome, y aunque la muerte puede ocurrir a causa de manifestaciones internas del padecimiento, las expectativas de vida son normales para los pacientes. El tratamiento ortopédico y la terapia física junto con el cuidado específico de la piel y órganos involucrados pueden ser la clave de una sobrevida adecuada.

El caso anterior es una muestra clara de lo difícil que es llegar al diagnóstico definitivo de éstos pacientes. El cuadro clínico es abigarrado y puede dar lugar a confusiones diagnósticas que nos alejan del padecimiento de base. Es

importante considerar que el SED no es un diagnóstico que se pueda pensar de primera intención y casi siempre se llega a él por exclusión.

Es necesario que el médico general y el pediatra conozcan las características clínicas más importantes de éste padecimiento, lo cual les permitirá tener cierto índice de sospecha ante un cuadro clínico compatible , y hacer diagnósticos en forma temprana refiriendo a los pacientes a centros de atención especializada , para mejorar su calidad de vida .

En el momento actual el paciente se encuentra en buenas condiciones generales, con secuelas en el área del lenguaje pero con manejo multidisciplinario por los servicios de genética, ortopedia, rehabilitación y terapia del lenguaje. Se tiene bien instruidos a los padres acerca del padecimiento y sus posibles complicaciones para su manejo oportuno y la calidad de vida del niño puede considerarse buena .

CUADRO No.1
SINDROME DE EHLERS-DANLOS (REVISIÓN DE 10 AÑOS EN EL HIM).

REGISTRO	SEXO	EDAD AL DX	CUADRO INICIAL	SOSPECHA DIAGNOSTICA	TIPO	DX DEFINITIVO
669402	Femenino	2a 6m	RDPM, ausencia de lenguaje, hiperelastosis cutánea y articular, BNM	Mismos datos	Cutis Laxa	Bx de piel
437515	Femenino	2a	Cardiopatía cianógena RDPM, Hernia umbilical Cuello corto	Hiperelastosis articular	Indeterminado	No se hizo
660638	Masculino	2a	Cardiopatía cianógena soplo cardíaco	Hernias inguinales y umbilical	Indeterminado	No se hizo
713442	Femenino	6m	ICC, Neumopatía crónica, RDPM DBP, Epilepsia ERGE	Escleras azules Piel laxa	Indeterminado	Bx de piel
631448	Femenino	2a 6m	LCC, Escoliosis RDPM	Hiperelastosis cutánea articulaciones laxas equimosis	SED tipo IV	Bx de piel
607248	Masculino	3a	Hipertelorismo Canosis, hipotonía Edema agudo pulmonar	Piel redundante Hernia hiatal	SED tipo VII	Bx de piel
658777	Femenino	1a 6m	BNM, ERGE Hemodiorrea, RDPM Cor pulmonale	Hipotonía Generalizada Hiperelastosis articular	SED tipo III	No se hizo
681378	Masculino	6m	Cianosis al nacimiento Poliglobulia, hemorragia subependimaria	Antecedente familiar Sx hipotónico	Indeterminado	No se hizo
689983	Femenino	R/N	Hiperelastosis articular	Antecedente familiar Cosanguinidad	Indeterminado	No se hizo

**SINDROME DE EHLERS-DANLOS. PRESENTACION DE UN CASO
FOTOS CLINICAS**



Figura No. 1



Figura No. 2



Figura No. 3



Figura No. 4



Figura No. 5



Figura No. 6

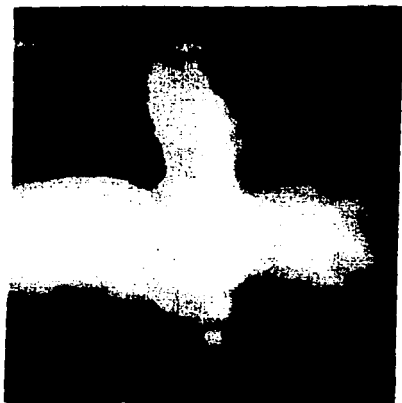


Figura No. 7

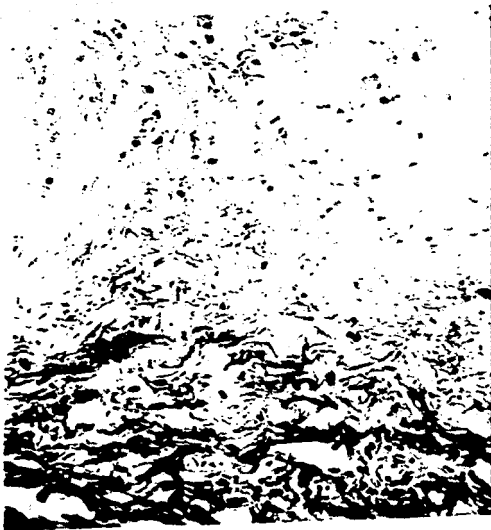


Figura No. 8

BIBLIOGRAFIA .

- 1. PROCKOP D., KIVIRIKKIO K.:** Heritable diseases of collagen.
The New England Journal of Medicine . Ago 9, 1984 Vol 311 No 6.
- 2. COLE WILLIAM G, et all.:** Etiology and pathogenesis of heritable connective tissue diseases.
Journal of Pediatric Orthopaedics , 13:392-403 1993.
- 3. LLOYD JAN, NARCISI PAOLO, RICHARDS ALLAN, POPE F.MICHAEL .:**
A T+6 to C+6 mutation in the donor splice site of col3A1 IV S7 causes exon skipping and results in Ehlers-Danlos Syndrome tipe IV.
J Med Genet 1993, 30: 376-380.
- 4. RICHARDS A., NARCISI P., LLOYD J., FERGUSON C., POPE F.M., :**
The substitution of glycine 661 by arginine in type III produces mutant molecules with different thermal stabilities and causes Ehlers-Danlos syndrome tipe IV.
J Med Genet 1993, 30: 690 - 693.
- 5. FOX R., POPE F., NARCISI P., NICHOLLS A., KENDALL B., HOURIHANS M.:**
Spontaneous carotid fistula in Ehlers -Danlos Syndrome.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1988, 51:984-986.
- 6. HALBACH V., HIGASHIDA R., DOWD CH., BARNWELL S., HEISHIMA G.:**
Treatment of carotid-cavernous fistuls associated with Ehlers-Danlos Syndrome.
Case reports. Neurosurgery vol 26, No 6 , 1990.
- 7. KASHIWAGI SH., TSUCHIDA E., GOTO K., SHIROYAMA Y., YAMASHITA T.:**
Ballon occlusion of a spontaneous carotid -cavernous fistula in Ehlers-Danlos Syndrome tipe IV.
Surgical Neurology 1993, 39: 187-190.
- 8. SIMONIAN PETER., LUCK JAMES .:** Synthetic posterior cruciate ligament reconstruction and below-knee prosthesis use in Ehlers-Danlos syndrome.
Clinical Orthopaedics and Related Research , 294 : 314-317 , sept 1993.

9. BYERS P., SIEGEL R., HOLBROOK K., ET ALL: X-linked cutis laxa. Defective cross link formation in collagen due to decreased lysil oxidase activity. *The new England Journal of Medicine*. Vol 303 jul 10, No 2 1980.
10. IMAIZUMI K., KUROSAWA K., MAKITA Y., MASUNO M., KUROKI Y.: Male with type II autosomal recessive cutis laxa. *Clin Genet* 45: 40-43 ,1994.
11. SARTORIS D., LUZZATI L., WEAVER D., MACFARLANE J., HOLLISTER D., PARKER B.: Type IX Ehlers-Danlos syndrome. A new Variant with pathognomonic Radiographic Features. *Radiology* 152: 665-670. 1984.
12. TSUCAHARA M., IMAIZUMI K., KAWAI S., KAJII T.: Occipital horn syndrome Report of a patient and review of the literature. *Clinical Genetics* 45: 32-35 1994.
13. HERMAN T., MC ALISTER W., BONIFACE A., WHITE M., : Occipital horn syndrome. *Pediatric Radiology* 22: 363-365 1992.
14. PEÑA R. ADRIANA : Síndrome de Ehlers-Danlos, experiencia de 10 años en el Hospital Infantil de México " Federico Gómez " (no publicado).
15. WAKAI S., ISHIKAWA Y., NAGAOKA M., OKABE M., MINAMI R., HAYA - KAWA T., : Central nervous system involvement and generalized muscular atrophy in occipital horn syndrome : Ehlers-Danlos syndrome type IX. A first Japanese case .
Journal of the Neurological Sciences 116 (1-5) 1993.
16. NELSON BEHRMAN : *Textbook of Pediatrics* . Décimocuarta edición. Editorial Saunders . Páginas : 1660 - 1661.