



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANIFESTACIONES ORALES DEL SÍNDROME DE
EHLERS-DANLOS**

T E S I N A

Que para obtener el Título de:

CIRUJANA DENTISTA

Presenta:

ARIADNA ITANDEHUI HERNÁNDEZ VALVERDE

DIRECTORA: MTRA. AMALIA CRUZ CHÁVEZ

Vo. Bo.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Amalia Cruz Chávez', written over the 'Vo. Bo.' text.

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Agradezco a Dios: Por darme todo lo que tengo hasta hoy por hacerme feliz en el camino recorrido como también los tropiezos que me ha hecho pasar para superarme cada día más y levantarme con fortaleza y seguir hacia adelante.

A mis padres: Por ser el soporte de mi vida el escucharme, aconsejarme y darme su apoyo en cada momento por su esfuerzo que cada uno puso para que yo llegara hasta esta meta, el siguiente trabajo se los dedico a ustedes y a ti mamá por que por ti soy todo y sin ti no soy nada tal vez no sean las palabras suficientes para decirles lo agradecida que estoy con ustedes.

A mis hermanas: Berenice, Nidia, Ingrid, deben saber que este trabajo no es de unos meses si no de un camino que recorrimos juntas gracias por brindarme su apoyo y cariño.

A mi Directora de tesina: La Mtra. Amalia Cruz Chávez por que usted sin conocerme creyó en mi y me dedicó su tiempo paciencia, sabiduría, comprensión y el empeño por realizar esta tesina muchas gracias .

A mis Amigos: Claudia por compartir logros ,conocimientos, alegrías y tristezas conmigo, a Elizeth , Margarita, Pedro, Alma, Claudia, Rocío etc. por que con cada uno de ustedes comparti muchas historias diferentes durante mi vida, y no necesito decirles lo importantes que son para mí, por que lo saben.

A todos ustedes gracias por que cada uno formo parte de mis alegría ,logros y esta meta.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1	Pág.
SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS	
1.1 Generalidades.....	7
1.2 Definición	9
1.3 Epidemiología	10
1.4 Etiología	10
1.5 Factor genético.....	11
1.6 Aspecto Psicológico	13
 CAPÍTULO 2	
CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SÍNDROME EHLERS-DANLOS	
2.1 Clasificación del síndrome Ehlers-Danlos.....	16
2.2 tipo I	18
2.3 tipo II	20
2.4 tipo III	21
2.5 tipo IV.....	21
2.6 tipo V.....	24
2.7 tipo VI.....	24
2.8 tipo VII.....	25
2.9 tipo VIII	26
2.10 tipo IX	27
2.11 tipo X	27
2.12 tipo XI	28



CAPÍTULO 3	
MANIFESTACIONES SISTÉMICAS	
3.1 Manifestaciones cutáneas	30
3.2 Datos histopatológicos	32
CAPÍTULO 4	
DIAGNÓSTICO	
4.1 Diagnóstico del síndrome.....	36
4.2 Diagnóstico diferencial.....	43
CAPÍTULO 5	
MANIFESTACIONES ORALES DEL SED TIPO VIII	
5.1 Manifestaciones Intraorales	46
5.2 Manifestaciones Extraorales	52
CAPÍTULO 6	
TRATAMIENTO	
6.1 Tratamiento sistémico	55
6.2 Tratamiento Odontológico	59
6.3 Precauciones clínicas para el Cirujano Dentista	59
7.- CONCLUSIONES.....	61
8.- FUENTES DE INFORMACIÓN	62



INTRODUCCIÓN

Muchos son los trastornos sistémicos que se señalan como indicadores o factores de riesgo para las alteraciones periodontales.

La periodontitis de inicio temprano es una característica frecuente en algunos trastornos hereditarios o genéticos.

El síndrome Ehlers-Danlos es una enfermedad hereditaria que presenta alteraciones en el colágeno y se caracteriza principalmente por desórdenes dermatológicos. Aunque también tiene manifestaciones orales sobre todo el tipo VIII.

La clasificación de los diferentes tipos del SED, se basa en criterios clínicos, genéticos y bioquímicos.

Actualmente el SED no tiene tratamiento específico, ya que algunos pacientes pueden presentar más de un tipo lo cual complica la terapéutica.

En el área odontológica es importante saber que estos pacientes pueden presentar periodontitis de inicio temprano y otras manifestaciones orales.

En este trabajo se explicarán los diferentes tipos del síndrome, así como sus manifestaciones sistémicas y orales.

Esta tesina tiene como objetivo conocer las medidas de atención que debemos brindar a estos pacientes además de sus posibles complicaciones durante el tratamiento odontológico.



CAPÍTULO 1



SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

El síndrome de Ehlers-Danlos se refiere a un grupo de desórdenes heterogéneos del tejido conjuntivo, que se caracteriza por la hiperelasticidad de la piel superficial con una hiper-movilidad de las articulaciones.

1.1 GENERALIDADES

La primera descripción clínica detallada de este síndrome se atribuye a Tschernogobow en 1892. El nombre del síndrome deriva de los médicos Edward Ehlers, dermatólogo danés y de Henri-Alexandre Danlos, médico francés. Estos 2 médicos combinaron las características pertinentes de la condición y delinearon exactamente el fenotipo de éste grupo de desórdenes. Históricamente, algunos pacientes con SED se han exhibido dando demostraciones de sus maniobras en circos. Estos hombres alcanzaron la fama y han llevado títulos como el hombre de caucho de la India, el señor y la señora elásticos, etc. ¹



fig.1 Describe la hiperelasticidad de un hombre con una sola postura ¹



La primera descripción del síndrome en la literatura fue de un español joven que era capaz de sobre-estirar el músculo pectoral superficial por encima del ángulo izquierdo de su mandíbula. En 1901, Ehlers describió el síndrome como una hiper-elasticidad de la piel y una tendencia fuerte a la compresión. En 1908, Danlos introdujo la idea de que esa condición representaba un pseudo-tumor de un músculo de tipo fibroso.

Los desórdenes hereditarios de tejidos finos conectivos se pueden distinguir fácilmente porque se caracterizan por el funcionamiento aberrante de la matriz extracelular del tejido fino conectivo. El síndrome incluye desórdenes relacionados con una disminución común de la fuerza extensible y de la integridad de la piel. ²

La primera descripción médica formal del síndrome fue realizada por Tschernogubow, aunque gracias a Ehlers y a Danlos ya se conocía la existencia de personas con hiperextensibilidad cutánea desde principios del siglo XX. Beighton fue el primero en clasificar los diferentes tipos de SED, nombró a las diversas variedades equimóticas, como Ehlers Danlos de tipo IV y añadió un quinto tipo que pensaba se encontraba ligado al cromosoma X.

El SED presenta una hiperelasticidad de las articulaciones, la cual no es dolorosa, pero puede ocasionar subluxaciones espontáneas o provocadas en grandes articulaciones. Los niños muestran retraso para aprender a caminar, dificultad para correr y alta frecuencia de enfermedad articular degenerativa. También hay manifestaciones gastrointestinales, cardiovasculares y oculares. En ocasiones se presentan aneurismas aórticos



y hernias diafragmáticas. Algunos pacientes con este síndrome pueden presentar neurofibromatosis múltiple.^{3,4,5}

1.2 DEFINICIÓN

Con este término se designa a un conjunto de trastornos hereditarios del tejido conjuntivo caracterizados por la presencia de alteraciones cutáneas y de laxitud articular. El SED es una enfermedad hereditaria del colágeno que presenta sobre todo desórdenes dermatológicos.

El síndrome de Ehlers Danlos es una genodermatosis (grupo de dermatosis hereditarias con trastornos metabólicos) rara, que afecta el metabolismo del colágeno (proteína resistente y fibrosa, que representa un papel esencial en la unión, la consolidación de las células y proporciona elasticidad a los tejidos corporales).

Más que un síndrome es una entidad clínica compleja integrada por un grupo de trastornos caracterizados por hiperextensibilidad, fragilidad de la piel y laxitud articular.

Este síndrome presenta distintas variantes, causadas por diferentes anomalías genéticas, que controlan la producción del tejido conectivo. Muchos niños tienen las articulaciones muy flexibles (hipermovilidad benigna) sin otros síntomas.

La flexibilidad tiende a reducirse con el tiempo. Los individuos con SED tienen un defecto en el tejido conectivo, dicho tejido proporciona la ayuda a muchas partes del cuerpo tales como la piel, los músculos y los ligamentos. La piel frágil y las palmas inestables encontrados en SED son el



resultado de una alteración en el colágeno. El síndrome de Ehlers- Danlos se clasifica en 10 tipos en base a las manifestaciones clínicas, alteraciones genéticas y bioquímicas.^{2,4,6,7,8}

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

Las diferentes formas del síndrome Ehlers-Danlos son caracterizadas por anomalías en la estructura química de los tejidos (por ejemplo, la piel, los músculos, los tendones y los ligamentos). Consecuentemente, la piel puede llegar a ser frágil complicando a las articulaciones.

La incidencia del síndrome a nivel mundial es de 1:400000. Los patrones hereditarios del SED incluyen patrones de herencia variable algunos dominantes y otros recesivos, puede afectar a todas las razas y grupos étnicos de ambos sexos a excepción del tipo V del síndrome.

El síndrome de Ehlers-Danlos es un desorden hereditario de los tejidos conectivos. Como tal, los desórdenes están presentes en el nacimiento sin embargo, los síntomas pueden ser sensibles hasta un periodo posterior de vida.^{2,5,6}

1.4 ETIOLOGÍA

Los individuos con SED demuestran anomalías del tejido conectivo como resultado de defectos en la fuerza inherente, la elasticidad, la integridad y las características curativas de los tejidos. Las características específicas de una forma particular del síndrome proviene de la distribución específica tisular de varios componentes de la matriz extracelular. Cada sistema del tejido y del órgano expresa muchas proteínas conectivas. Los



medios de producción, de proporción relativa y de la distribución de cada arsenal de proteínas son únicos.

Además, las interacciones específicas de los componentes de la matriz son específicos del tejido. Los componentes importantes de la matriz extracelular en el síndrome Ehlers-Danlos son causados por una variedad de anomalías en la síntesis y el metabolismo del colágeno, el cual forma parte de las proteínas más abundantes del cuerpo. En la actualidad se reconocen hasta 11 variantes fenotípicas.

Las fibras elásticas son creadas por la asociación de la elastina con muchas microfibrillas. La base subyacente de todas las matrices del tejido conectivo es el arsenal microfibrillar (un ejemplo de una proteína microfibrillar es el fibrillin, que es la proteína anormal encontrada en pacientes con el síndrome de Marfán). Las anomalías de la elastina han sido asociadas a desórdenes de tejido conectivo tales como cutis laxo.

1.5 FACTOR GENÉTICO

Para desarrollar una proteína biológicamente activa la información debe transferirse desde la secuencia de nucleótidos del gen estructural hasta el polipéptido que adquiere formas de madurez creciente, muchos de los procesos de maduración a los que está sujeto el polipéptido depende por completo de su secuencia primaria de aminoácidos que pueden ser dañados por el gen estructural de la proteína. En algunos casos, sin embargo la biogénesis de una proteína funcional puede depender no sólo de su estructura primaria, sino también de eventos modificadores mediados por otras proteínas.



Estos eventos pueden incluir alteraciones en la síntesis de la proteína, modificaciones postraduccionales de su estructura o síntesis de polipéptidos u otras moléculas que se asocian con ésta para hacerla biológicamente activa (como los cofactores que se requieren para la actividad catabólica de muchas enzimas). Cuando estos eventos modificadores o asociados no ocurren, la pérdida de la función de la proteína se debe a una anomalía secundaria.

Cuando se reconoce que una anomalía de este tipo ha alterado una proteína en una enfermedad genética, debe haber un defecto primario en el gen estructural de alguna otra proteína, aunque el fenotipo clínico o bioquímico del paciente sugiera en principio algo distinto.

Durante la traducción o después de ella muchas proteínas se modifican covalentemente en formas que son esenciales en su función normal, cuando la modificación es reversible puede regular la actividad biológica de la proteína modificada. En la actualidad sólo hay unos ejemplos de mutaciones en enzimas que provocan modificaciones postraduccionales reguladoras.

Este síndrome se da por modificaciones postraduccionales en las proteínas y es permanente, dicha enfermedad se genera por deficiencia de una modificación postraducciona l permanentemente del colágeno.

Los métodos de detección de enfermedades que se basan en el análisis genético constituyen una poderosa herramienta de diagnóstico que aumenta su capacidad a medida que surgen nuevos conocimientos sobre el genoma humano.



El diagnóstico genético se basa en el análisis del ADN, ARN, cromosomas, proteínas y metabolitos con el fin de detectar genotipos, fenotipos y cariotipos relacionados con enfermedades hereditarias.

La herencia autosómica dominante es la forma más común del SED, como ocurre en los tipos I y II que se heredan. Con este tipo de patrón de herencia, el gen del síndrome de Ehlers Danlos es dominante. Existe una amplia variabilidad tanto en las manifestaciones clínicas como en el patrón de herencia, ocasionando numerosas formas de presentación. El síndrome de Ehlers-Danlos es un trastorno hereditario del tejido conectivo causado por defectos del metabolismo del colágeno fibrilar. Las mutaciones de los genes del colágeno tipo V explican alrededor de la mitad de los casos de la forma clásica de esta enfermedad, en el capítulo siguiente se explicará con más detalle la clasificación de este síndrome.^{10,11,12}

1.6 ASPECTO PSICOLÓGICO

En relación al aspecto psicológico los adultos y los niños pueden reaccionar inicialmente con sensaciones de miedo, cólera o depresión. Algunos niños pueden ser tímidos por tener dicho síndrome. Hay que tener en cuenta que toma tiempo adaptarse al SED, pero que mucha gente puede vivir toda su vida con esta alteración y sus vidas son relativamente normales.

Discutir sus problemas y aprender nuevas formas de manejar actividades diarias le ayudarán a hacer frente a esta enfermedad. La familia puede ser una de sus mejores fuentes de ayuda, aunque los niños con éste síndrome pueden necesitar de protección especial, también necesitan jugar y tener amigos.



El síndrome de Ehlers-Danlos no afecta la inteligencia, pero los problemas médicos pueden interferir con el progreso en la escuela o en el desarrollo social o psicológico de los niños. El problema principal del síndrome de Ehlers-Danlos es que la persona puede presentar autoestima baja y a menudo se quejan de dolor en las articulaciones, las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Cuando existe una implicación de la piel, ésta se observa marcada con una cicatriz parecida al papel de cigarro, que puede ser severa y la persona debe aprender hacer frente a la desfiguración.^{13,14}



CAPÍTULO 2



CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

En este capítulo se menciona como se clasifica este síndrome, el cual comprende diez familias o más trastornos genéticos separados. Dependiendo del autor, el SED se puede presentar por herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al X. Cuatro de estos tipos se han relacionado con diferencias enzimáticas específicas.

2.1 CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

Para poder llegar a esta clasificación poco a poco se fue investigando y descubriendo la enorme heterogeneidad clínica del síndrome, así, a través del tiempo y conforme la investigación ha ido avanzando, se han ido clarificando diversos tipos.

Hasta 1967 la clasificación del síndrome Ehlers Danlos solamente cubría aquellos síntomas relacionados con la fragilidad de la piel. En 1986 se dividió el síndrome en 11 entidades distintas que cubrían un rango mayor de síntomas (clasificación de Berlín) más tarde, en 1997 estos 11 tipos se simplificaron en 6 tipos principales (clasificación de Villefranche), que son los que están vigentes en la actualidad.

De todas formas, esta última clasificación basada en criterios clínicos, genéticos y bioquímicos será revisada de acuerdo a los resultados de las investigaciones cuando se vayan esclareciendo los defectos moleculares presentes en los diferentes tipos del SED. ^{16,9,15}

**CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES DE EHLERS-DANLOS**

Tipos	Clasificación de Berlín	Clasificación de Villefranche	Herencia	Defectos genes
SED I SED II	Gravis Mitis	Tipo Clásico	AD	COL5A1, COL5A2
SED III	Hiperlaxo	Tipo Hiperlaxitud	AD	Desconocido
SED IV	Arterial-Equimótico	Tipo Vascular	AD	COL3A1
SED V	SED ligado al cromosoma X	Otros	XL	-
SED VI	Ocular-Escoliosis	Tipo Cifoescoliosis	AR	Lisil hidroxilasa
SED VII	Artrocalasia Congénita Múltiple	Tipo Artrocalasia	AD	COL1A1, COL1A2
SED VII (C)	Dermatosparaxis Humana	Tipo Dermatosparaxis	AR	Procolágeno V peptidasa
SED VIII	Tipo Periodontal	Otros	AD	-



SED XI	Síndrome de Hiperlaxitud Articular Familiar	-	AD	-
-	SED Progeroide	Otros	-	-
-	Formas Inespecíficas	Otros	-	-

AD: Autosómica Dominante

AR: Autosómica Recesiva

XL: Herencia ligada al cromosoma ³

2.2 TIPO I

El síndrome de Ehlers-Danlos de tipo I es la forma clásica de la enfermedad; se caracteriza por laxitud articular extrema y piel de aspecto y tacto característicos que varía desde una delgadez extrema hasta la apariencia de gamuza mojada.

La piel que recubre las rodillas, los codos y las regiones pretibiales es brillante, delgada e hiperpigmentada como pergamino y deja cicatrices papiráceas como papel de cigarro. La piel de las manos y de las plantas de los pies suelen ser hiperelásticas. La mayoría de los pacientes tienen las manos muy arrugadas. La tendencia hemorrágica que a menudo ocurre en el síndrome de Ehlers-Danlos se debe, al parecer, a una anomalía del colágeno que impide la adecuada adherencia y agregación de las plaquetas.

El paciente tiene generalmente un aspecto mesomórfico con las manos y los pies levemente más grandes.



Junto con una hipermovilidad generalizada en las palmas hay generalmente una tendencia anormal de estas. El síndrome es acompañado de vez en cuando por prolapso de la válvula mitral. Las mujeres embarazadas que tienen el tipo I del síndrome de Ehlers-Danlos corren el riesgo de presentar un embarazo prematuro, debido a la ruptura de las membranas fetales. Shinkai y col, han descrito una disminución de la peptidasa del procolágeno y una alteración del metabolismo de las glicoproteínas en este caso clásico.



17
Fig.2 y 3 cicatriz como papel de cigarro

"El tipo I, los graves, afectan al 43% de los pacientes y se heredan en un modelo autosómico dominante.

En este tipo, los rasgos clínicos son normalmente severos, los pacientes tienen marcada extensibilidad superficial con laceración frecuente y cicatrices con diferentes marcas, como las de las suturas quirúrgicas que sanan en forma deficiente. La hipermovilidad muscular es severa y afecta a todas las partes del cuerpo al igual que las dislocaciones que pueden ocurrir espontáneamente. En este tipo es frecuente encontrar pseudotumores en los músculos de todo el cuerpo.



2.3 TIPO II

El tipo II es similar al tipo I, esta forma es menos severa clínicamente. El quedar marcado con una cicatriz es menos común, la tendencia a tener hemorragias es menos frecuente y los nódulos son mucho más pequeños o están ausentes. Sin embargo, la hiper movilidad es similar al tipo I y los nacimientos prematuros son también una característica del tipo II aunque tienen menor incidencia.

Las formas más comunes del síndrome tipo I y II están relacionados con una o más de las características siguientes: piel frágil, severas contusiones y pequeños moretones que generalmente tardan semanas o meses para curarse. Las articulaciones son inestables y pueden presentarse dislocaciones frecuentes en los hombros, las rodillas, la cadera y la mandíbula.

El tipo II, los mitis, afectan al 35% de los pacientes y se hereda en un modelo autosómico dominante. Este grupo es caracterizado por una apariencia apreciable de los mismos rasgos del tipo I.

Las cicatrices anchas son comunes, pero la piel tiene menos fragilidad. Las palmas son moderadamente hiperelásticas y normalmente los dedos son los únicos sitios del cuerpo que se encuentran afectados.

En los tipos I y II del síndrome, en la variedad clásica, es difícil identificar la estructura molecular en la mayoría de los individuos que son afectados. Las mutaciones causantes involucran los genes (COL5A1, COL5A2 que son cadenas de colágeno) y genes de la tenacina-X y COL1A2.



Bouma evaluó 3 generaciones en una familia con el síndrome tipo II. Durante las pruebas se encontraron fibrillas ocasionales con una configuración de aspecto de coliflor.^{18,19,3}

2.4 TIPO III

En el tipo III la laxitud articular es más importante que las alteraciones cutáneas. Se desconocen los defectos moleculares de los tipos I, II y III, pero se ha identificado el gen responsable en varias familias. En una de ellas existe una mutación del gen COL5 A1 para la cadena alfa 1 (V) del colágeno de tipo V, un colágeno presente en pequeñas cantidades asociado al colágeno de tipo I. Otra presenta una mutación en el gen COL3 A1 que causa una sustitución de la glicina del procolágeno tipo III.

El paciente con el tipo III es generalmente alto y fino, como en el síndrome de Marfan. Las características dominantes de esta variación son hipermovilidad e hiperelasticidad en la piel, la cual se siente a menudo aterciopelada.

Las contusiones y las cicatrices se observan raramente. El tipo III, afecta al 10% de los pacientes y se hereda en forma autosómica dominante.

Los Pacientes con esta variante casi no tienen ningún cambio superficial, pero ellos tienen una hiperextensión en las articulaciones. La cual frecuentemente causa problemas ortopédicos.^{20,21}

2.5 TIPO IV

Es de tipo vascular, la piel está notablemente adelgazada y los vasos



sanguíneos profundos se observan a través de ella. La laxitud de ligamentos y tendones origina hiperextensibilidad.

Las manos pueden doblarse 90° hacia el dorso. El pulgar puede oponerse a la muñeca, también hay hiperextensibilidad de codos y rodillas. Los pacientes pueden descansar sus manos cuando las doblan hacia adelante. Son característicos un paladar profundo, cuello alto y hombros en declive.

El tipo IV o arterial es la forma más grave. La fragilidad arterial puede manifestarse por muerte súbita, apoplejía o hemorragia abdominal o retroperitoneal según la localización de la ruptura vascular. La cirugía vascular puede salvar la vida de estos pacientes, pero la reparación del vaso tiene un alto grado de dificultad debido a la friabilidad de los tejidos. No es raro que el embarazo se complique con rupturas arteriales o uterinas, es común que se presente en el del sigma. La mayoría de estos pacientes tienen un defecto de la estructura del colágeno tipo III que motiva una síntesis de cadenas pro-alfa 1 anormales, parcialmente funcionales, que alteran la formación de las fibrillas.

El tipo IV es caracterizado por una fragilidad marcada del sistema vascular. El individuo es generalmente más pequeño. La piel de las manos envejece prematuramente, los ojos se espacian extensamente, la nariz es estrecha y el pelo es fino. Es común encontrar aneurismas de las arterias grandes y de tamaño mediano (axilar, femoral y carótida).

El tejido fino de la cicatriz aparece con frecuencia hemorrágico. La ruptura de órganos internos es común incluso en una edad joven y la perforación de la zona intestinal puede ser un problema. La hipermovilidad



común se limita generalmente a las articulaciones pequeñas de la mano. El prolapso de la válvula mitral puede también estar presente. La ruptura de arterias y de órganos huecos tales como el útero y el intestino pueden ocasionar diversas complicaciones que ponen en riesgo el equilibrio del paciente.

A menudo la ruptura vascular conduce a una muerte temprana esto explica la alta tasa de mortalidad (el 51% antes de los 40 años de edad). El tipo IV es por lo tanto la forma más seria del SED.

Algunos investigadores han realizado estudios sobre el síndrome tipo IV y revisaron 220 historias clínicas donde se registraron complicaciones quirúrgicas en estos pacientes y se encontró que las mutaciones en el gen COL3A1 se identificaron en 135 pacientes.

Los resultados de éste análisis es que las complicaciones son raras en la niñez, el 25% presentó su primera complicación a los 20 años y más del 80% la tuvo a los 40 años, el cálculo de vida es de 48 años, los mayores reportes de muerte es por una ruptura arterial e intestinal.

El pronóstico del síndrome de Ehlers-Danlos depende del tipo específico; la esperanza de vida es muy baja en el tipo IV debido a las complicaciones vasculares. No existe tratamiento específico

Las heridas cutáneas deben tratarse con sumo cuidado. Las luxaciones recurrentes se controlan mediante cirugía ortopédica; la cirugía vascular es difícil por la extrema fragilidad de los vasos. ^{22,7,9,1}



2.6 TIPO V

El tipo V es similar al *tipo II*, pero se hereda como rasgo ligado al cromosoma, las mujeres son solamente portadores de esta forma rara, similares a los tipos I y II porque la transmisión se asocia al cromosoma X. El tipo V, la forma X-unida, afecta al 5% de los pacientes y se hereda en un modelo recesivo X-unido.

La piel de pacientes con esta forma de SED es anormal e hiperextensible, causando problemas ortopédicos comunes.

2.7 TIPO VI

El tipo VI u ocular suele caracterizarse por la presencia de escoliosis, fragilidad ocular y queratocono. Está causado por un déficit de lisil-hidroxilasa. Afecta al 2% de los pacientes y se hereda en un modelo autosómico recesivo.

Los pacientes con este tipo están clínicamente muy afectados por la enfermedad, la piel es extensible y las heridas al sanar son débiles. Los pacientes pueden tener varias cicatrices algunas de las cuales pueden ser hiperpigmentadas. Las articulaciones son hiperelásticas y tienen manifestaciones únicas oculares. La fragilidad ocular puede causar hemorragia y separación de la retina, glaucoma y colorido de la esclera

La ruptura del globo es rara pero posible. Algunos pacientes del tipo VI responden al ácido ascórbico (1 a 4 g/día) con cierta mejoría sintomática y hay aumento de la eliminación de hidroxilisina por la orina.^{23,21}



2.8 TIPO VII

El tipo VII suele descubrirse en el recién nacido por luxación congénita bilateral de cadera y la exagerada laxitud articular. Se debe a un defecto de la conversión del procolágeno en colágeno, causado por mutaciones.

En el subtipo A las mutaciones alteran el lugar de división en la cadena pro-alfa 1(1) y en el subtipo B, la cadena pro-alfa 2(1); ambos se heredan de forma dominante. El subtipo C (dermatosparaxis) está causado por mutaciones que reducen la actividad de la N-proteinasa del procolágeno y se hereda como rasgo autosómico recesivo. En los tres subtipos aparecen fibrillas de colágeno irregulares.

El tipo VII afecta al 3% de los pacientes. Los pacientes con este tipo tienen notable hiperextensibilidad en las articulaciones, pero los cambios superficiales son menos severos que en otros tipos.

Las personas afectadas con este tipo tienen dislocación espontánea de las articulaciones, generalmente con reducción rápida. Una característica es que los pacientes con este tipo son normalmente bajos de estatura.

A menudo es difícil estabilizar la cadera y puede haber luxaciones recurrentes de las articulaciones.

Mutaciones similares en el gen COL1A1 producen un fenotipo más grave. Ambos trastornos provienen de la pérdida del sitio de división para la proteinasa procolágena N-terminal, una deficiencia hereditaria de la proteinasa misma origina el cuadro clínico de dermatosparaxis.^{23,21}



2.9 TIPO VIII

Este tipo es el más importante en nuestra área. Stewart y otros colaboradores en 1977 describieron el tipo VIII que se caracterizaba por periodontitis generalizada de inicio temprano y grandes alteraciones del tejido conectivo.

Los problemas periodontales aparecen en la pubertad y conducen generalmente a la pérdida de los dientes antes de los 30 años de edad.

Biesecker e investigadores describieron el caso de un hombre que se quedó edéntulo a la edad de 16 años como resultado de una periodontitis severa.

Hoffman y otros describen un caso del tipo VIII de SED donde una muchacha requirió ferulización en sus dientes porque tenían movilidad. El tipo I y el III del colágeno se han ligado al tipo VIII del síndrome.

El tipo VIII, la forma periodontal, es rara y se hereda en forma autosómica dominante. Los pacientes con este tipo tienen hiperextensibilidad de las articulaciones, inflamación gingival y periodontitis. La recesión gingival y la pérdida permanente de los dientes son comunes cuando el paciente llega a la edad antes mencionada.^{24,22}

2.10 TIPO IX

El tipo IX, también llamado síndrome del asta occipital o síndrome de Menkes, se ha reclasificado como un trastorno del metabolismo del cobre.



Se debe a un defecto ligado al cromosoma X que cursa con laxitud e hipopigmentación cutánea, pelo rizado, divertículos vesicales, hidronefrosis, hipotensión ortostática y astas occipitales inferiores.

Durante la adolescencia estos pacientes pueden presentar diarrea crónica leve, hipotensión ortostática, brazos cortos con pronación y supinación limitada. La inteligencia suele ser normal.

La causa de la enfermedad radica en un gen que codifica una ATPasa transportadora de cobre.

El diagnóstico se establece por valores séricos bajos de cobre y ceruloplasmina, se confirma por concentraciones bajas de lisiloxidasa en fibroblastos dérmicos cultivados. El tipo IX se caracteriza por el cutis laxo y se hereda en un modelo recesivo X.

Los pacientes con el tipo IX tienen como característica la piel y las articulaciones dramáticamente afectadas, las cicatrices son normalmente evidentes porque son pobres al sanar.

Los pacientes con este tipo tienen un defecto intracelular en las enzimas de cobre-dependientes, similar al de los pacientes con síndrome de Menkes.

2.11 TIPO X

Se debe a un defecto de la fibronectina y clínicamente se comporta como el tipo II.



2.12 TIPO XI

Este tipo contiene laxitud articular familiar. Algunos sugieren que estos tipos son tan similares que se han clasificados mejor como un tipo en lugar de dos. Estos dos tipos son raros. ^{25,21, 22}



CAPÍTULO 3



MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

El síndrome de Ehlers Danlos es una genodermatosis, hereditaria con trastornos metabólicos raros, que afecta al metabolismo del colágeno. Más que un síndrome es un patrón de múltiples anomalías que afectan áreas del desarrollo y que tienen etiopatogenias que causan un mecanismo de producción de la enfermedad relacionadas en sí mismo; es una entidad clínica compleja integrada por un grupo de trastornos caracterizados por hiperextensibilidad de la piel, laxitud articular, fragilidad de la piel y de otros tejidos conectivos.

3.1 MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

La piel suave y aterciopelada es característica del síndrome, varía la hiperextensibilidad de ésta dependiendo el tipo, además es tan frágil que se lacera con facilidad y presenta una lenta recuperación en las heridas. El desarrollo de pseudotumores de los músculos, las lesiones asociadas con cicatrices sobre las áreas de presión al igual que las articulaciones, tienen hiper movilidad, son flojas e inestables y son propensas a dislocaciones, subluxaciones, dolor en las articulaciones hiperextensibles provocando una osteoartritis precoz.

La piel puede estirarse varios centímetros pero vuelve a su posición normal cuando se libera. Las articulaciones pueden ser excesivamente flexibles, formando cicatrices anchas sobre las partes óseas del cuerpo particularmente en los codos, rodillas y espinillas. Pueden desarrollarse pequeños nódulos duros y redondos bajo la piel que pueden observarse en las radiografías.



Las lesiones menores pueden causar heridas amplias habitualmente con poco sangrado. Sin embargo, sólo algunas de las personas con síndrome de Ehlers-Danlos tienden a sangrar fácilmente. Curar las heridas puede ser difícil porque los puntos de sutura tienden a ser frágiles, causando problemas durante las intervenciones quirúrgicas. Las torceduras y las dislocaciones son frecuentes.

Aproximadamente el 25 por ciento de los niños desarrolla una joroba con una curva anormal de la columna, el 90% desarrolla pies planos.^{26,2,4}

Patofisiología: Los individuos con SED demuestran anomalías del tejido fino conectivo como resultado de los defectos en la fuerza inherente, la elasticidad, la integridad, y las características curativas de los tejidos finos.

Las características específicas de una forma particular del síndrome provienen de la distribución específica tisular de los varios componentes de la matriz extracelular.

Los medios de la producción relativa y la distribución de cada proteína son únicos. Además, las interacciones específicas de los varios componentes de la matriz son específicos del tejido fino, componentes importantes de la matriz extracelular del síndrome es causado por una variedad de anomalías en la síntesis y el metabolismo del colágeno.

Los proteoglucanos son proteínas de la base que están limitadas a los glucosaminoglucanos esencialmente. El examen de la piel muestra, generalmente, un aspecto muy adelgazado, al microscopio las fibras de colágeno pueden ser muy pequeñas y si se utiliza el microscopio electrónico se observa un cuadro característico, las fibrillas de colágeno son pequeñas y



los fibroblastos dérmicos están empaquetados con un retículo endoplásmico dilatado.

Los hallazgos de la piel en los estudios con microscopía electrónica no son tan notorios como en los restantes tipos. Las células muestran un almacenaje muy pequeño o nulo de fibrillas de colágeno de diámetro variable.

3.2 HISTOPATOLOGÍA

La apariencia varía según el estadio evolutivo de la lesión. En las lesiones iniciales existe acantosis de la epidermis y acumulación del colágeno basófilo en la dermis papilar. En las lesiones establecidas hay una depresión en forma de copa en la epidermis, que se rellena con un tapón de queratina paraqueratósica, algo de colágeno y un detritus inflamatorio.

La epidermis subyacente es delgada y existen fibras de colágeno basófilas orientadas verticalmente. A veces hay una ruptura completa de la epidermis. Los estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales han demostrado que el colágeno excretado tiene características normales.

El material del núcleo derivado desde y de los propios neutrófilos está presente en el material excretado. También hay ausencia de la lámina basal en el lugar de la perforación. En la mayoría de los pacientes con síndrome Ehlers-Danlos con tipos I y III se observa que en las áreas no traumatizadas, el espesor de la piel y el aspecto de las fibras colágenas y elásticas son normales.



Sólo en los casos excepcionales se encuentran fibras colágenas aisladas; en estas circunstancias la piel podría estar adelgazada y las fibras elásticas podrían aumentar. Estos cambios son más relevantes en los tipos I gravis y se visualizan mejor cuando se realiza la biopsia por resección.

En el tipo IV y VI el grosor de la dermis se reduce a las tres cuartas partes; las fibras elásticas son abundantes, pero cortas y fragmentadas quizás como consecuencia de las modificaciones morfológicas del colágeno, mientras que los cambios de elastosis solar se han asociado al tipo IV. La existencia de elastosis perforante serpiginosa se ha publicado en algunos casos del síndrome, en especial en el tipo I. Los nódulos esferoidales subcutáneos consisten en tejido adiposo con necrosis parcial que podría contener calcificaciones distróficas que se rodean de una capa espesa de colágeno denso. De igual forma los estudios son contradictorios, algunos autores describen las fibras de diámetro normal y otros observan una variabilidad en su tamaño.

Histogénesis.

Las carencias enzimáticas registradas en el SED sugieren que la biosíntesis de colágeno es anormal. Varias evaluaciones de microscopía electrónica revelaron que la piel no involucrada es normal. En estudios comparativos de la cicatrización en pacientes con el síndrome y personas sanas, se constató reducción de retículo endoplasmico rugoso y del tamaño y cantidad de los haces de colágeno.

Se encontraron fibroblastos más pequeños, subdesarrollo del retículo endoplásmico y disminución de los ribosomas. Además, se descubrieron algunas fibrillas colágenas irregulares y menor agregación en haces. La microscopía electrónica de barrido indica que los haces colágenos son del-



gados y se componen de fibrillas desorganizadas. A continuación veremos las características bioquímicas de cada uno de los tipos del SED.

TIPO I .Se ha descrito un aumento de diámetro, con fibrillas pobremente ensambladas. La alteración bioquímica no se conoce.

TIPO II. Se han descubierto pequeñas variaciones ultraestructurales en el diámetro de las fibrillas y una fusión lateral de estas.

TIPO III. Se desconoce la alteración molecular.

TIPO IV. Se aprecia una menor cantidad de procolagena de tipo III en los fibroblastos cutáneos. Entre las alteraciones ultra estructurales se han incluido el hallazgo de fibrillas de colágeno con diámetro reducido, la presencia de un retículo endoplásmico rugoso dilatado en los fibroblastos y la fragmentación de fibras elásticas. La inmunofluorescencia de los fibroblastos cutáneos cultivados demuestra cantidades anormales de colágeno tipo III retenidos en sus citoplasmas.

TIPO V. Se encontró un defecto en la lisiloxidasa en una familia pero no se ha confirmado en otras.

TIPO VIII.En la microscopia electrónica se ven en la piel fibras de colágeno pequeñas, circulares e irregulares.

También cabe mencionar que en el tipo VIII se desconoce la alteración bioquímica responsable. ^{28,22,15,1}



CAPÍTULO 4



DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del Síndrome de Ehlers-Danlos es limitado y en la actualidad no hay ninguna prueba sencilla, objetiva y fiable que permita diagnosticar todos y cada uno de los tipos del SED. Muchas personas con este síndrome requieren un diagnóstico clínico confirmado habitualmente por un genetista especializado en enfermedades raras. Especialistas como dermatólogos, pediatras y reumatólogos pueden diagnosticar la enfermedad.

4.1 DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME

Para diagnosticar el SED los profesionales valoran los antecedentes familiares y la historia clínica del enfermo. La mayor parte de los enfermos tienen una mezcla de síntomas de todas las categorías y no entran en una clasificación claramente definida.

La severidad de los síntomas puede variar entre los miembros de la misma familia e incluso cada persona puede estar afectada de manera diferente. Por ejemplo, es posible tener Síndrome Ehlers Danlos clásico y no tener cicatrices anormales; también se puede padecer el síndrome tipo hiperlaxitud y sin embargo, tener cicatrices anormales, pseudo tumores, periodontitis, etc.

La investigación para encontrar pruebas sencillas, objetivas y fiables para diagnosticar el SED, aún está en su fase inicial y de momento no se ha encontrado ningún tipo de prueba en la que podamos confiar plenamente.

Los investigadores creen que estas pruebas estarán disponibles para el síndrome clásico en los cinco próximos años. Las pruebas para el tipo SED hiperlaxitud se cree que tardarán un par de años más.



De todas formas, para los tipos clásico, vascular, dermatosparaxis y cifoescoliosis existen pruebas de laboratorio que permiten confirmar o excluir el diagnóstico, pero estas pruebas sólo se realizan en laboratorios muy especializados y no son totalmente seguras.

Una biopsia de la piel a través del microscopio electrónico puede revelar cambios en la estructura del colágeno en algunas personas que padecen alguno de estos tipos del síndrome y aunque esto no es específico, puede usarse como criterio diagnóstico en ausencia de otro marcador bioquímico. Un análisis de orina puede confirmar o excluir el tipo cifoescoliosis. Muchas veces el personal de la salud no tiene en cuenta que el SED es una enfermedad que a menudo pasa desapercibida y algunas veces no es diagnosticada correctamente.

Criterios de Hiperlaxitud Articular.

La hiperlaxitud articular se valora según diversos parámetros. Un porcentaje muy elevado de niños presentan hiperlaxitud articular la cual disminuye con el tiempo y en los adultos, es difícil de valorar ya que personas que en otra época de sus vidas presentaban hiperlaxitud articular quizás ya no la presenten.²⁸

Además, se calcula que aproximadamente un 10% de la población tiene hiperlaxitud articular, es decir, son capaces de mover una o más de sus articulaciones de forma exagerada, aunque la mayoría de estas personas hiperlaxas no tienen ningún problema.

Por otro lado, la hiperlaxitud articular es también un signo clínico que forma parte de otras enfermedades como el síndrome de Marfan y la osteogénesis imperfecta.



Debido a esto Carter y Wilkinson propusieron la primera escala para medir la hiperlaxitud articular, en la cual se daba 1 punto por cada uno de las siguientes maniobras que el paciente pudiera realizar:

- Aposición pasiva del pulgar al antebrazo
- Hiperextensión pasiva de los dedos y la muñeca de tal manera que los dedos quedaran paralelos al antebrazo.
- Hiperextensión del codo de más de 10°
- Hiperextensión de la rodilla de más de 10 ° y
- Excesiva dorsiflexión y eversión del pie.

Beighton y col. Modificaron estos criterios, proporcionando los criterios diagnósticos más utilizados hoy en día y que se consideran todavía el pilar fundamental de los criterios que se han propuesto hasta ahora. La escala de Beighton da al paciente 1 punto por cada una de las siguientes características:

- Extensión pasiva de la quinta metacarpofalange que sobrepase los 90 grados
- Aposición pasiva del pulgar al antebrazo
- Hiperextensión del codo de más de 10 °
- Hiperextensión de la rodilla de más de 10 °
- Flexión del tronco que permita que las palmas de la mano se posen en el suelo.

Beighton y col. Marcaban cada extremidad de los 4 primeros, por separado según fuera la derecha o la izquierda, generando una posible puntuación de 9.



Debido a esto los investigadores a veces han combinado la derecha y la izquierda generando una posible puntuación de 5.

Otros investigadores como Bulbena y col propusieron otros criterios que cubren un mayor número de articulaciones dando 1 punto por cada maniobra que la persona puede realizar:

- Aposición pasiva del pulgar al antebrazo
- Hiperextensión de la articulación metacarpofalángica
- Hiperextensión del codo de más de 10 grados
- Hiperextensión de la rodilla de más de 10 grados.
- Excesiva dorsiflexión o eversión del pie
- Rotación lateral del hombro $\geq 85^\circ$
- Abducción de la cadera $\geq 85^\circ$
- La rótula se mueve fácilmente para los lados
- El talón toca los glúteos
- Hematomas después de un traumatismo mínimo

Una puntuación de 5 ó más indica hiperlaxitud articular.

No hay un acuerdo general, ni universal sobre el mínimo de puntuación para el diagnóstico de hiperlaxitud articular; algunos investigadores usan la puntuación de 5/9, otros usan la puntuación de Beighton de 6/9, e incluso otros usan una puntuación modificada de Beighton de 3/5. La escala de Bulbena y col. se está empezando a utilizar.

Por otro lado, es importante valorar no solo la hiperextensión de las articulaciones sino también la hiperflexión que a menudo se pasa por alto y



puede ser un punto de referencia importante. Existe además una escala semicuantitativa denominada Escala de Contompasis:

- Aposición pasiva del pulgar a la parte flexora del antebrazo

La puntuación se otorga dependiendo de la extensión a la cual el pulgar se encuentra o sobrepasa el antebrazo de la manera siguiente:

- El pulgar y el antebrazo no se tocan y están separados por un ángulo de entre 30° y 75° (2)
- El pulgar toca el antebrazo (4)
- El pulgar sobrepasa el antebrazo fácilmente (5)

1. Dorsiflexión pasiva de la quinta articulación metacarpofalángica. El ángulo que se mide es el que forma el eje axial del antebrazo con el eje axial del meñique:

- Hiperextensión entre 30° y 85° (2)
- Hiperextensión entre 90° y 100° (4)
- Hiperextensión entre 100° y 120° (5)
- Hiperextensión $> 120^\circ$ (6)

Hiperextensión pasiva del codo. El ángulo que se mide es el que forman el eje axial del antebrazo con el eje axial del brazo:

- Hiperextensión entre 0° y 5° (2)
- Hiperextensión entre 10° y 15° (4)
- Hiperextensión entre 16° y 20° (5)
- Hiperextensión $> 20^\circ$ (6)



2. Hiperextensión pasiva de la rodilla:
 - Hiperextensión entre 0° y 5° (2)
 - Hiperextensión entre 10° y 15° (4)
 - Hiperextensión entre 16° y 20° (5)
 - Hiperextensión > 20° (6)

3. Flexión de la columna, intentando colocar las manos planas en el suelo en frente de los pies (que se colocan juntos) sin doblar las rodillas:
 - No contacto con el suelo (2)
 - Las puntas de los dedos tocan el suelo (4)
 - Los dedos tocan el suelo (5)
 - Las palmas se pueden poner planas en el suelo (6)
 - El antebrazo toca el suelo (8)
 - Las muñecas pueden ponerse en el suelo (7)

4. Test de flexibilidad del pie (dorsiflexión del tobillo y posición del calcáneo).
Se mide el grado de eversión del calcáneo:
 - 0°-2° de eversión (2)
 - 3°-5° de eversión (4)
 - 6°-10° de eversión (5)
 - 11°-15° de eversión (6)
 - >15° de eversión (7)

Debe tenerse en cuenta que cinco de estos seis movimientos son los mismos de la escala de Carter y Wilkinson (1964) modificada por Beighton y



col. (1973) pero la escala de Contompasis permite un mayor rango de puntos según el grado de hiperlaxitud: de 2 a 56 si excluimos el test de los pies y de 2 a 70 si incluimos dicho test. El grado de hiperextensibilidad de la piel varía de una persona afectada a otra, e incluso puede variar de una parte del cuerpo a otra. El punto más adecuado para medir la hiperextensibilidad de la piel es generalmente la parte ventral del antebrazo en el punto medio entre el codo y la muñeca.

La distancia a la cual este pliegue se puede extender sin causar molestias se mide en centímetros.

Se calcula una puntuación de 0 a 5 cm. sobre las bases siguientes:

0 = Menos de 4 cm.

1 = Más de 4 cm.

2 = 5 cm.

3 = 6 cm.

4 = 7 cm.

5 = Más de 8 cm.

Cicatrices

Se da una puntuación de 1 por cada una de las 5 partes del cuerpo donde existen más de 2 cicatrices de aproximadamente 2 cm. de longitud. Las áreas que se tienen en cuenta son ambos brazos, ambas rodillas y la frente.²⁹



Tendencia a las contusiones

La severidad de la tendencia a las contusiones se puntualiza con una escala de 0 a 5 sobre las siguientes bases:

- (0) >15° de eversion
- (1) La persona dice que tiene una tendencia moderada pero no hay evidencia clínica
- (2) Existe una historia de contusiones moderadas, o de sangrado, con o sin evidencias clínicas.
- (3) Contusiones moderadas encontradas en la exploración clínica.
- (4) Contusiones severas encontradas en la exploración clínica.

4.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante diferenciar el SED de:

- Cualquier otra causa de artralgiás .Es necesario ver a un reumatólogo, quien además de un examen minucioso deberá pedir exámenes de laboratorio para descartar enfermedades como el Lupus, la Artritis Reumatoide, las Espondiloartritis, la Gota, etc.
- Formas clásicas de alteraciones hereditarias de las fibras colágenas ya que se pueden confundir con el síndrome de Marfán y la Osteogénesis imperfecta.

El Síndrome de Marfan. Es una enfermedad hereditaria de la fibra colágena, que también es potencialmente grave y requiere atención médica, ya que al-



gunas complicaciones importantes se pueden prevenir. Es poco frecuente, uno en 6.500 personas.

En general son personas altas, delgadas, con extremidades superiores largas y dedos alargados, con hiperlaxitud articular. Puede afectar al corazón, arteria aorta, pulmones (neumotórax espontáneo), ojos (miopía y desprendimiento de la retina), articulaciones, ligamentos y huesos (osteoporosis). Pueden tener escoliosis, pecho excavado, dolores de espalda, etc. Aparece como un rasgo familiar, ya que varios familiares pueden tener estas características, en mayor o menor grado. El diagnóstico se hace si existen las características del aparato locomotor, más las alteraciones oculares descritas o compromiso cardiovascular esto lo hace que se confunda con el síndrome Ehlers-Danlos.

3.- Osteogénesis Imperfecta. Es otra enfermedad hereditaria que llega a confundirse con el SED ya que se caracteriza por tener osteoporosis severa y gran tendencia a las fracturas. Tienen escleróticas azules. Es muy poco frecuente, uno en 100.000 personas.^{30, 31, 33}



CAPÍTULO 5



MANIFESTACIONES ORALES SED TIPO VIII

El SED tipo VIII fue descrito por Stewart y otros investigadores en 1977. Este tipo se caracteriza por periodontitis generalizada de inicio temprano y por otras alteraciones del tejido conectivo.

5.1 MANIFESTACIONES INTRAORALES DEL TIPO VIII

Las muestras intraorales clásicas del SED pueden señalar el diagnóstico eventual de la condición.

Mucosa: Es tan frágil como la piel, y la laceración de la mucosa se presenta cuando es tocada por los instrumentos. Las suturas no se sostienen.

Tejidos finos Periodontales: La fragilidad de la encía se puede detectar después de tratamientos tales como profilaxis, cirugía periodontal o extracción. La hemorragia puede ser difícil de controlar durante procedimientos quirúrgicos, la periodontitis generalizada de inicio temprano es una de las manifestaciones orales más significativas del síndrome.

Los problemas periodontales aparecen en la pubertad y conducen generalmente a la pérdida de los órganos dentarios antes de los 30 años. La periodontitis de inicio temprano es una característica frecuente.

Estos trastornos, analizados en detalle por Soafer y Hart, demuestran las formas en las que los principales genes pueden afectar el riesgo para la enfermedad periodontal de inicio temprano (EPIT).



Los trastornos se agrupan según los defectos proteicos o bioquímicos resultantes: los alelos mutantes podrían afectar la función de las células fagocíticas inmunitarias o la estructura de los epitelios del tejido conectivo o de los mismos dientes.

Los defectos inmunológicos vinculados con estos síndromes son profundos y los pacientes sufren, en general, infecciones sistémicas además de periodontitis.

Los pacientes con deficiencias hereditarias en las moléculas de adhesión leucocitaria tienen un alto riesgo de EPIT y sobre todo de periodontitis agresiva en particular. Hasta la fecha hay dos formas heredadas descritas de deficiencia de adhesión leucocitaria, cada una de las cuales afecta una molécula diferente de adhesión. Los homocigotos que poseen dos copias del alelo mutante experimentan una reducción muy marcada del número de moléculas de adhesión leucocitaria y sufren infecciones recurrentes, incluso periodontitis.

Aunque la adhesión celular es por lo general normal en los heterocigotos, podría haber mayor riesgo de enfermedad que inicia en la edad adulta.

Desde hace años se sabe que la periodontitis juvenil tiene predominio en familias. Este hallazgo sugiere, pero no demuestra, que la enfermedad tiene una base genética. Hay muchos informes de casos de familias en las que existe más de un miembro afectado con EPIT.^{34,35}

Durante años se han realizado investigaciones relacionadas con la presencia de EPIT y se ha observado que se presenta en el síndrome Ehlers-Danlos tipo IV y tipo VIII.

McKusick (1972) observó en 1 familia lesiones superficiales que parecen necrobiosis lipoidica diabética en asociación con enfermedad perio-



dontal que lleva a la pérdida temprana de los dientes. El aspecto se asemejó al síndrome de Ehlers-Danlos. Las rodillas mostraron pequeñas cicatrices como de papel de cigarro, hipermovilidad de las articulaciones y en general la fragilidad cutánea no estaba presente. Además, aunque la histología de las lesiones de la piel hizo pensar en una necrobiosis lipoidica diabética, ninguna evidencia de diabetes fue encontrada en la familia.

Además en sus antecedentes familiares se encontró que su padre, varios tíos paternos y un primo estaban afectados, con el síndrome.

En otro estudio realizado por Stewart y col. (1977) describieron un caso con el SED. En el cual el padre y un medio hermano estaban afectados al igual que el abuelo. Dentro de las investigaciones que se realizaron, se encontraron que tenían algunas manifestaciones como: estatura alta, articulaciones superficiales frágiles y cicatrices de papel de cigarro. Los problemas dentales incluyeron destrucción periodontal extensa, es decir, la pérdida de hueso alveolar alrededor de los dientes dando por resultado la pérdida prematura de los órganos dentarios, así como la retención de placa dentobacteriana para la formación de cálculo dental.

Linch y Acton (1979) informaron que una niña de 10 años de edad de raza negra que presentaba este síndrome, tenía pérdida de hueso alveolar que había conducido inicialmente al diagnóstico de periodontitis de inicio temprano. Nelson y Rey (1981) informaron el desorden en 5 personas en 3 generaciones. En esta familia, una mujer de 19 años de edad tenía enfermedad periodontal que inició a la edad de 13 años. Su hermana, de 18 años, tenía otras manifestaciones del SED pero no tenía periodontitis. Su



abuela tenía periodontitis progresiva con movilidad y pérdida subsecuente de órganos dentarios permanentes, llegando a estar edéntula a la edad de 20 años.

Lapiere y Nusgens (1981) encontraron en un paciente de 12 años con SED tipo VIII con periodontitis, un posible defecto en el colágeno tipo III dañado.

Tsipouras y col. (1986) describieron a una familia con el síndrome tipo IV con un defecto en secreción de tipo III colágeno; el propósito era demostrar la pérdida de hueso alveolar en un paciente de 21 años de edad.

Byers y col. (1983) sugirieron que la enfermedad periodontal también puede ser una característica del tipo IV del SED y que sólo los estudios bioquímicos pueden distinguir entre el tipo IV y el tipo VIII.

Biesecker y col. (1991) describieron a una familia en la que el padre y el hijo tenían el síndrome Ehlers-Danlos tipo VIII. Algunas de las características clínicas los impresionaron, ya que observaron que presentaban envejecimiento prematuro. De hecho, habían pensado que el padre tenía otro síndrome con características similares quedando prematuramente edéntulo a los 16 años debido a una enfermedad periodontal severa. Las estrías múltiples en la pared abdominal fueron descritas en el padre y las estrías en los muslos en el hijo de 17-años. Los dientes presentaban movilidad y las encías se encontraban eritematosas. Hoffman y col. (1991) describieron a un paciente con tipo VIII de SED en quién la inmunidad al colágeno tipo I parecía ser responsable de caracterís-



tics inusuales: vasculitis y osteolisis. El paciente femenino tenía una cadera derecha dislocada en el nacimiento. A la edad de 13 años en su primer periodo de menstruación, ella desarrolló urticaria persistente generalizada que en biopsia fue mostrada para representar la vasculitis. En un plazo de 6 meses afectó a las articulaciones pequeñas y grandes. Las manifestaciones cutáneas progresaron; de hecho, ellos nunca complementaron el resultado. La artritis y la osteolisis erosiva ocurrieron en las manos, en los dedos del pie y también en la articulación temporomandibular. La pérdida de elasticidad de la piel creó surcos prominentes arrugas y laxitud articular.

Durante los siguientes 10 años ella desarrolló la regurgitación aórtica mitral progresiva y estenosis mitral posible. No se encontró ninguna evidencia del desorden del tejido fino conectivo en la familia sólo que la madre del paciente había sufrido reemplazo de la válvula mitral para la enfermedad del corazón reumática. Los análisis del colágeno identificaron anomalías morfológicas y físicas del colágeno tipo I y de los linfocitos T.

Dyne y col (1993) diagnosticaron el síndrome de Ehlers-Danlos en una niña de 9 años como tipo VIII debido a la presencia de periodontitis y antecedentes familiares de la pérdida prematura de dientes permanentes. No se encontró ninguna alteración en la síntesis o la secreción de tipos I y II de colágeno en los niveles del suero, solo encontraron polipéptidos de amino-terminal del procógeno tipo III y los estudios morfológicos revelaron solamente cambios no específicos. Estos autores señalaron que el resumen debe de haberse leído y comprendido como sigue: Ninguna alteración en la síntesis o secreción de tipos I y III de colágeno.



Rahman y col. (2003) realizaron una búsqueda del genoma en 72 individuos a partir de 5 generaciones de una genealogía sueca del SED tipo VIII.

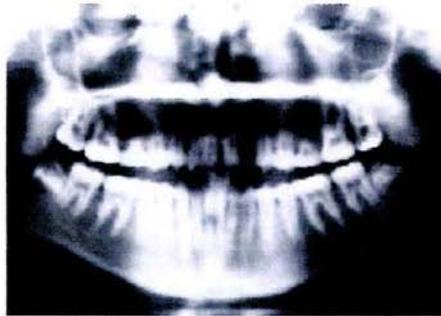
Las características periodontales predominantes de los individuos afectados eran gingivitis prematura recesión gingival, generalmente perceptibles en la niñez, con la progresión rápida a través de la adolescencia y de la edad adulta temprana.

La pérdida completa de la dentición del adulto ocurrió típicamente para el final de la tercera década en individuos nacidos antes de 1950.

Las radiografías dentales de los miembros de la familia mostraron pérdida progresiva de tejido fino de soporte periodontal y pérdida de tejido óseo.

Los individuos afectados demostraron características típicas del SED, que incluyen laxitud generalizada de las articulaciones y la piel atrófica fina especialmente sobre el dorso de las manos y de los pies. Estos individuos afectados eran altos y con las palmas de las manos grandes.

Los Dientes: La hipoplasia del esmalte se ve comúnmente, los dientes como los premolares y los molares pueden presentar grietas profundas y las cúspides largas. Los dientes son frágiles y en ocasiones la microdoncia esta presente. El examen radiográfico nos muestra raíces cortas y deformes presentando en algunas ocasiones calcificaciones a nivel de la cámara pulpar. En la literatura reportaron un caso del síndrome Ehlers-Danlos tipo III en el cual se observaron dientes supernumerarios múltiples (Fig.4).



*Figura 4. Ausencia de los segundos premolares maxilares*¹

La Lengua: la lengua es muy flexible. En aproximadamente el 50% de los pacientes con el síndrome pueden tocar el extremo de la nariz con su lengua ..

El Paladar. En el síndrome de Ehlers-Danlos en muchas ocasiones el paladar se presenta profundo.

5.2 MANIFESTACIONES EXTRAORALES

Las manifestaciones extraorales del síndrome comprenden la presencia de cicatriz en la barbilla y la frente (Fig. 5), con una historia de las luxaciones repetidas en ATM, una nariz curvada estrecha, hiperelasticidad de la piel y pelo escaso (Fig. 6).



Figura 5. Luxación episódica acompañado de sangrado bilateral de las mejillas¹



Figura 6. Luxación de la articulación temporomandibular¹



CAPÍTULO 6



TRATAMIENTO

No existe ningún tratamiento específico que modifique la evolución natural del SED. El único tratamiento posible es sintomático y será diferente dependiendo de como afecte el síndrome a la persona. Aunque es recomendable que las personas afectadas por síndrome Ehlers -Danlos tengan un médico especialista.

6.1 TRATAMIENTO SISTÉMICO

Las personas con SED necesitarán a lo largo de su vida cirugías, para corregir las consecuencias de la hiperlaxitud articular (fracturas, luxaciones...). Es importante que los cirujanos conozcan el problema de fondo con el fin de que prevengan complicaciones como dehiscencia de suturas, fístulas, hemorragias, hematomas, infecciones, adherencias.

Las suturas se deberán dejar el doble del tiempo normal. La luxación mandibular puede ser también una complicación a considerar por parte de los anestesiistas. Respecto a la cirugía para corregir luxaciones, hay que tener en cuenta que los resultados a menudo no son satisfactorios.

Por lo que concierne al embarazo también hay que recordar que algunas formas del síndrome pueden causar complicaciones serias, por lo que cualquier mujer embarazada debería discutir su embarazo con algún médico familiarizado con las complicaciones del síndrome.

Respecto a las articulaciones, puede mejorarse su estabilidad con ejercicios que fortalezcan los músculos, pero se deben evitar los ejercicios que supongan cargar pesadas ya que producen demasiado estrés en las ar-



articulaciones hiperlaxas, de hecho se debería evitar cualquier ejercicio que produzca presión en la articulación.

La fisioterapia más adecuada para esta condición aún tiene que ser determinada, una protección articular es básica, se debe aprender a proteger las articulaciones ya que estas precauciones nos ayudarán a prevenir daños mayores, a reducir el dolor, a conservar la energía y además nos permitirán estar activos .

Es importante aprender a reconocer que actividades pueden causar más problemas y encontrar formas menos dolorosas para moverse al realizar las actividades de la vida diaria. Se debe procurar evitar las actividades que hacen que nuestras articulaciones se hiperextiendan o que las bloqueen.

La hiperextensión frecuente de las articulaciones puede causar artritis traumática crónica. Por ejemplo, podemos intentar evitar apoyar o empujar con fuerza con las palmas de la mano. Estos movimientos hacen que nuestros dedos se hiperextiendan lo cual causa daño a la articulación.

Se deben prevenir los tropezones y las caídas en casa manteniendo los pasillos, las entradas y salidas libres de juguetes y otros objetos. Es mejor utilizar alfombras y evitar pulir demasiado el suelo.

Se recomienda a los niños ponerse rodilleras y coderas que protejan sus rodillas y codos al caerse. En ocasiones estas simples medidas preventivas disminuirán las probabilidades de un traumatismo accidental, con las consiguientes cicatrices y hematomas.

De todas formas, en los niños, también es importante valorar las ventajas de enseñarles a tener cuidado para reducir las lesiones y el riesgo



de sobreprotegerlos. Tener en cuenta que existen aparatos mecánicos que se pueden comprar en farmacias y/o ortopedias que nos pueden facilitar acciones como recoger algo del suelo sin agacharnos, o cualquier otra acción que suponga un riesgo de lesión o luxación para nuestras articulaciones. Es importante identificar otras formas de hacer las cosas y procurar que lo que nos rodea sea más fácil, confortable y asequible. También es importante que los niños y los adultos se hagan chequeos oftalmológicos regulares.

La miopía es muy frecuente en estos pacientes y puede ser corregida con anteojos o lentes de contacto. Las personas con el tipo cifoescoliosis tienen un mayor riesgo de complicaciones más serias. La vitamina C (ácido ascórbico) puede ser efectiva para reducir la severidad de los síntomas en algunas personas con síndrome cifoescoliosis y posiblemente también en otros tipos. De todas formas, es mejor consultar con un médico antes de tomar dosis suplementarias de vitamina C.

Es importante cuidar el aspecto psicológico. Uno de los principales problemas con el SED es que la persona puede parecer perfectamente sana y tener un dolor severo, además es fácil que no se le crea cuando dice que tiene dolor articular y/u otros síntomas de la enfermedad. Por otro lado, el diagnóstico a menudo se retrasa y pueden pasar años hasta que la persona sepa que sus problemas tienen un nombre. Como decíamos al principio, muchas veces los síntomas debidos al síndrome se achacan a problemas psicológicos, a torpeza de la persona que los padece, a que la persona se lesiona a sí misma o malos tratos por parte de los padres. Cuando las cicatrices son severas, la persona debe aprender a convivir con los problemas de la imagen corporal desfigurada.



En algunos tipos del síndrome, es factible la prevención por medio del diagnóstico prenatal. Las diferentes formas para la mutación del Síndrome Ehlers Danlos de tipo cifoescoliosis se ha podido reconocer por examen de las células de líquido amniótico, en una familia que presentaba riesgo de recurrencia. Todas las familias deberían recibir consejo genético una vez que uno de sus miembros se identifique como afectado.

Las marcas producidas por las heridas en la piel, las cuales son comunes en diferentes tipos del SED, deben ser tratadas con cuidado; la cura apropiada de estas heridas es necesaria para prevenir el desfiguramiento cosmético. Se recomienda que los pacientes con SED no se expongan excesivamente al sol y eviten realizar actividades que puedan causar daño a las articulaciones. Un físico puede prescribir abrazaderas para estabilizar las articulaciones; ya que la reparación quirúrgica de las mismas pueden ser necesarias.

Los pacientes pueden consultar a un terapeuta ocupacional para ayudar a fortalecer los músculos y para aprender a preservar apropiadamente sus articulaciones.

En general, las intervenciones médicas son limitadas a terapias de síntomas. Previo al embarazo, los pacientes con el síndrome deben tener consultas a nivel genético. Los niños con el síndrome pueden ser provistos de información acerca del SED para que ellos mismos pueden darse cuenta del por qué los deportes de contacto y otras actividades físicamente estresantes deben ser evitadas. Los chicos tienen que aprender tempranamente las posiciones que pueden mantener debido a sus articulaciones móviles. Los miembros de la familia, maestros y amigos debe-



rían estar provistos de información acerca del SED para poder ayudar al chico si es necesario.

Lamentablemente no existe cura para el síndrome. Las lesiones deben evitarse por la fragilidad de los tejidos. El uso de ropa protectora y acolchada puede ser útil. Si las personas con el síndrome de Ehlers-Danlos desean tener hijos, se les aconseja la asistencia genética, para determinar el riesgo de que los niños hereden esta enfermedad. El envejecimiento prematuro debido a la exposición del sol es un riesgo para mucha gente con el síndrome. Cuando las personas van a estar expuestas por horas a la luz del sol, se recomienda que utilice cremas con un factor de protección de 15 o más y use las mangas largas, los pantalones largos y un sombrero ancho.

6.2 TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO

Es conveniente realizar un meticuloso cuidado dental, se deben realizar chequeos dentales y tratar a la periodontitis agresiva. Este consejo es particularmente importante en las personas con SED tipo periodontal. La terapia de soporte debe ser cada mes y medio. Antes de hacer cualquier procedimiento necesitamos saber que tipo de SED tiene nuestro paciente; el tratamiento que se lleva a cabo es el mismo de una periodontitis juvenil agresiva tenemos que valorar las recesiones gingivales que puedan tener, así como la hipoplasia del esmalte y las grietas que se pueden presentar en premolares y molares.

6.3 PRECAUCIONES PARA EL DENTISTA

La presencia del prolapso de la válvula mitral indica generalmente



que los antibióticos profilácticos están indicados para los procedimientos relevantes. Visitas dentales de corta duración son preferibles para evitar causar problemas yatrogénicos en la ATM ya que cuando se realiza la técnica de bloqueo de la rama se deben realizar con gran cuidado para evitar causar hematomas.

Las fuerzas usadas en el tratamiento ortodóntico deben ser más ligeras, debido a la fragilidad del ligamento periodontal. Los dientes se mueven rápidamente con las fuerzas bien controladas y la resorción de la raíz no parece ser un problema importante. Idealmente la cirugía dental y maxilofacial debe ser evitada. Es imprescindible probar valores de la coagulación sanguínea antes de proceder a una cirugía.

Las suturas, que no se sostienen bien, se deben cubrir con los medicamentos odontológicos adecuados.

El dentista debe realizar el tratamiento observando las precauciones apropiadas a esta condición.^{8,2}



CONCLUSIONES

El Síndrome Ehlers-Danlos es un desorden hereditario de los tejidos conectivos y se caracteriza por laxitud articular y por la presencia de alteraciones cutáneas.

El Síndrome Ehlers-Danlos tiene una incidencia mundial de 1:40.000. Se sabe que puede afectar a mujeres y hombres, los patrones hereditarios del síndrome incluyen patrones de herencia variable, algunos dominantes y otros recesivos.

Éste síndrome se clasifica en 11 tipos en base a las manifestaciones clínicas, alteraciones genéticas y bioquímicas.

Los pacientes con esta enfermedad necesitan médicos especialistas y psicólogos. Para el diagnóstico del síndrome hay que valorar los antecedentes familiares, la historia clínica y los criterios de hiperlaxitud articular según diversos parámetros.

El diagnóstico diferencial del síndrome es con la Osteogénesis imperfecta y el síndrome de Marfán.

No existe un tratamiento específico que modifique la evolución del síndrome, pero si debemos conocer los cuidados necesarios que requieren este tipo de pacientes como: el prevenir la exposición solar excesiva o usar cremas contra los rayos U.V. que pueden afectar a la piel.

En cuanto al tratamiento Odontológico, los pacientes con este síndrome deben tener revisiones dentales periódicas ya que el tipo VIII y el tipo IV presentan periodontitis de forma agresiva.

La cirugía dental y maxilofacial debe ser evitada ya que las suturas no se sostienen bien. El Cirujano Dentista debe realizar el tratamiento teniendo las precauciones apropiadas.



FUENTES DE INFORMACIÓN

1. <http://www.emedicine.com.ped/Tepic.654htm>.
2. Bianchi A. *Ehlers –Danlos Síndrome*. *Genetic Human* 2002 ;67, 5:397- 399.
3. [http://www.ednf.org/what sed ss. htm](http://www.ednf.org/what%20sed%20ss.htm).
4. Arenas R. *Atlas de Diagnóstico y Tratamiento* .Ed.Mc Graw 1996.p.133-135.
5. Gniadeck J. *Enlarged hair follicles in patients with EDS*. *Acta Venereológica* 2000;84,3: 241-250.
6. Jau-Ren M, Bristow J. *The Ehlers-Danlos syndrome: on beyond collagens*, *Clinical investigation* 2001;107,9:1063-1069.
7. Vissing H, et al. *Multiexon deletion in the procollagen III gene is associated with mild Ehlers-Danlos Syndrome type IV*. *Biological Chemistry*,1991;226,8 :5524-5248 .
8. Kuivaniemi H. *Mutations in fibrillar collagena (Types I,II,III, and XI), fibril, Associated collagen (Type IX),and newt, forming collagen (type X) cause a spectrum of diseases of bone, cartilage, and blod vessels*1997;9:330-315
9. Anderson WD. *A glycine (415)-to-serice substitution results in impaired secretion and decread thermal stability of type III procolágeno in a patient with Ehlers - Danlos syndrome type IV*.*Human Mutation* 1997;9 :62-63
10. Pepin M, at al. *Clinical and genetic features of Ehlers -Danlos type IV*. *New England J Med* 2000;342 ,10:673-680



11. Schalkmal J. *A recessive form of the Ehlers –Danlos syndrome caused by tenascin –X deficiency.* New England J med 2001;345, 16:1167-1175.
12. Bowter DA ,et al .*Arylsulphone hydroxamic acid potent and selective matrix metalloproteinase inhibitors.* Biorganic medicinal 2001 ; 11: 1465-1468.
13. <http://www.Documents and Stting/Federación bioquímica de la provincia de Buenos Aires, nuevas alternativas para detectar enfermedades genéticas.>
14. <http://www.Genetics Home Referente, How does the colA2 gene product normally function , 2003;32,12, 356-358.>
15. Whitelaw S. *Ehlers-Danlos Syndrome classically because managemet.* Pediatric Nursing 2003;19,7:120-125.
16. García F. *Anestesia subaracnoidea para cesárea a un paciente con síndrome Ehlers. Danlos tipo II.* Revista Española 2004 ;51 :268-271.
17. Prockop D . *Enfermedades hereditarias del tejido conectivo síndrome Ehlers - Danlos.* Principios de medicina interna Madrid. Edit. Interamericana Mc Graw-Hill 2002,p.2684-2686.
- 18 . Pérusse R . *Manifestaciones orales del síndrome de Ehlers-Danlos, Puede Abollar Assoc 2001; 67:330-4 .*
19. Ceccolini ED, Consulting Staff, Department of Dermatology, University of Bologna Italy ,Ehlers Danlos Syndrome 2002,9:25-27.



20. Elder D . Histología de la piel ,8ª ed. Edit. Panamericana 1999;p.130-131
21. Wenstrup JR. *Dermatología* 8ª . ed. Edit. Panamericana 1997; p.1945-1949.
22. Weedon N. *Piel patológica*. 3ª ed. Edit. Española 2000 p.345- 356.
23. Fitzpatrick. *Dermatología en medicina* 5ª edición, Edit. Panamericana 1998;p.156-158.
24. Barabas A. Ehlers- Danlos Syndrome type II. *New england J med.* 2000 ;3:366.
25. Honda S, et al. *Ehlers Danlos syndrome with bladder diverticula*, *British Dermatology* 2001,144 ;1084-1085.
26. Janse T, et al. *Aurogeric phenotype in Ehlers –danlos syndrome type IV attributed to a missense mutation on the col3 A1 gene* . *Dermatology* 2001,144, 1086,1099.
27. <http://www.cda-adc.ca/jcda/vol-67/issue-6/330.html>
28. Cooper L. *Clinical and Genetic Features of Ehlers-Danlos Syndrome Type IV, the Vascular Type*, *New England J Med* 2000;342: 10
29. <http://www.Ehlers-DanlosNationalFoundation.com>
30. <http://www.geneclinics.org>.



31. Frederick A, et al. *Ehlers-Danlos Syndrome*. University of Washington 2001;13,122-125.
32. Archana B. *Indian Pediatrics* 2002; 39 :784-785
33. Rimoin D. *Ehlers-Danlos syndrome*. Principles Medical Genetics; 1983;56:836-850.
34. Carranza FA, Neuman G.M. *Periodontología Clínica*; 9ª ed. Edit. Mc. Graw-Hill Clínica 2003; p.178-188.
35. Dyne K, et al. *Ehlers-Danlos syndrome type VIII: biochemical, stereological and immunocytochemical studies on dermis from a child with clinical signs of Ehlers-Danlos syndrome and a family history of premature loss of permanent teeth*. *Brit. J. Derm.* 128: 458-463, 1993.
36. Hartsfield J, Kousseff B. *Phenotypic overlap of Ehlers-Danlos syndrome types IV and VIII*. *Am Me. Genet* 1990;37:465-470.
37. Hoffman G, et al. *Intractable vasculitis, resorptive osteolysis, and immunity to type I collagen in type VIII Ehlers-Danlos syndrome*. *Arthritis Rheum* 1991. 34: 11466-1475,
38. Lapiere C. *Nusgens Ehlers-Danlos (ED) type VIII skin has a reduced proportion of collagen type III*. *Invest. Derm* 1981; 76: 422 -427



39. Linch A. *Ehlers-Danlos syndrome presenting with juvenile destructive periodontitis*. *Brit. Dent* 1979 .147:95-96.
40. McKusick A. *Heritable Disorders of Connective Tissue*. St. Louis 1972;358-359.
41. Nelson DK. *Ehlers-Danlos syndrome type VIII*. *Am. Acad. Derm* 1988; 5: 297-303,
42. Rahman N, et al. *Ehlers-Danlos syndrome with severe early-onset periodontal disease (EDS-VIII) is a distinct, heterogeneous disorder with one predisposition gene at chromosome 12p13*. *Am Hum Genet* 2003 ;73: 198-204.
43. Stewart R, et al. *A new variant of Ehlers-Danlos syndrome: an autosomal dominant disorder of fragile skin, abnormal scarring, and generalized periodontosis*. *Birth Defects Orig. Art* 1997XIII(3B): 85-93,
44. Parrini S. *Abnormal oral mucosal lighth reflectance .A new clinical sign of ehlers Danlos syndrome*. *Oral surg, oral medicine, oral pathology* 2004;97:335-388.