



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

I.S.S.S.T.E.

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

HIPERELASTICIDAD CUTÁNEA E HIPERLAXITUD

ARTICULAR. PROBLEMAS NO CLASIFICADOS.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ADRIANA MIRANDA GÓMEZ



MÉXICO, D. F.

2007



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.

Dra. Marcela González De Cossio Ortiz
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dra. Sagrario Hierro Orozco
Jefa del Servicio de Dermatología

Dra. Gabriela Frías Ancona
Asesor de Tesis

Dra. Alma Vergara López
Revisor de Tesis

Dra. Adriana Miranda Gómez
Médico Residente de Dermatología

A mis padres . . . gracias por ser, los amo.

ÍNDICE

	Páginas
Resumen	5
Introducción	6 – 11
Material y Métodos	12
Resultados	13 – 14
Discusión	15 – 16
Conclusiones	17
Tablas	18 – 22
Fotos clínicas	23 – 29
Fotos histopatológicas	30 – 32
Bibliografía	33 – 34

Resumen

Antecedentes: El síndrome de Ehlers Danlos se encuentra subdiagnosticado. Muchos pacientes con hiperelasticidad cutánea o hiperlaxitud articular se encuentran dentro de un grupo sin diagnóstico y mal clasificados.

Objetivo: El objetivo fue conocer como es la distribución clínica y estadística y clasificar a los pacientes del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE que presenten dichas manifestaciones clínicas y determinar cuantos de estos cumplen criterios de inclusión para la clasificación del síndrome de Ehlers Danlos de 1997.

Métodos: Se realizó una revisión retrospectiva hasta el año 1995 de la base de datos del servicio de dermatología para recopilar pacientes con diagnóstico de hiperelasticidad cutánea o hiperlaxitud articular. Posteriormente en una fase prospectiva se recopilaron pacientes entre junio de 2003 y julio de 2006 con los mismos diagnósticos. Se les realizó una historia clínica y exploración física, se aplicó un cuestionario con las variables más importantes de cada subtipo y en caso necesario se tomó una biopsia cutánea para estudio histopatológico con H&E, tinción de Masson y de Von Gieson. En caso de que fuera posible económicamente se realizaría una microscopía electrónica.

Resultados: Se recopilaron 64 pacientes en total, todos con hiperelasticidad cutánea o hiperlaxitud articular. Se excluyeron 6 que no contaban con el cuestionario completo. Finalmente fueron 39 mujeres y 19 hombres. Con una edad entre 2 meses y 39 años, siendo la mayoría (29.3%) menores de 1 año. El 94.8% fue menor de 15 años. Se clasificaron 28 pacientes como del subtipo clásico (48.3%), 8 del subtipo de hipermovilidad (13.8%), 9 en la forma de xifoescoliosis (15.5%) y 4 pacientes con subtipo de artrocalasia (6.9%). 9 pacientes no presentaron criterios suficientes para poder clasificarlos. Los subtipos vascular o dermatosparaxis no tuvieron representantes. Las características clínicas con significancia estadística fueron la presencia de piel suave y aterciopelada, de luxaciones repetidas y de hernias, las pápulas piezogénicas, el hábito marfanoide y el sangrado de tubo digestivo. Ninguna de las características valoradas en las biopsias fue estadísticamente significativa. Tampoco fue significativo los resultados de la microscopía electrónica.

Conclusiones: El síndrome de Ehlers Danlos incluye a un grupo de enfermedades clínicamente similares en donde realizar el diagnóstico es sumamente difícil debido a la sobreposición de sus características. Es importante señalar que el diagnóstico debe realizarse en base a las manifestaciones clínicas, ya que ni la histopatología, ni las tinciones especiales, ni la microscopía electrónica han mostrado características específicas que nos orienten a uno de los subtipos de la enfermedad. Siendo de gran importancia continuar los estudios genéticos para poder clasificar adecuadamente a estos pacientes.

Introducción

El síndrome de Ehlers Danlos incluye un grupo de enfermedades hereditarias del tejido conectivo. Todas presentan manifestaciones clínicas similares con grados variables de expresión. Los rasgos que tienen en común son la hiperelasticidad cutánea, la hipermovilidad articular y la facilidad para desarrollar equimosis en la piel.^{1,2,3}

El primer caso se describió en Dinamarca en 1901, por el dermatólogo Edvard Ehlers, en un paciente con piel hiperelástica, hiperlaxitud de las articulaciones y múltiples equimosis. Posteriormente, Henri-Alexandre Danlos un dermatólogo Francés, en 1908 revisó otro caso agregando al síndrome la presencia de pseudotumores moluscoides en los sitios de trauma.^{4,5,6} El epónimo de Ehlers Danlos fue sugerido por Poumeau-Dellille y Soulie.⁷

La prevalencia no se conoce con exactitud. En 1967, Barabas estimó una prevalencia de 1:5,000.⁸ En 1989, en Inglaterra, Beighton calculó una incidencia de 1:156,000.³ Aunque los autores siguen creyendo que se encuentra subestimado, la incidencia a nivel mundial se calcula en 1: 400,000.⁹

La primera clasificación se realizó en 1988 en Berlín, ahí se describieron diez subtipos, los cuales han quedado en desuso por la dificultad para diferenciarlos.² En 1997, en Villefranch, se propuso una nueva clasificación más simple, en donde se redujeron a 6 subtipos mayores diferentes según las características predominantes clínicas, bioquímicas y genéticas.^{1,3,10} **Ver tabla 1.**

El subtipo clásico es el más frecuente y corresponde al 35% de los pacientes con este síndrome. Las mutaciones de novo son comunes, ya sean translocaciones o sustitución de una cisteína en los genes involucrados que codifican para las cadenas de procolágena $\text{pro}\alpha 1(\text{V})$ o $\text{pro}\alpha 2(\text{V})$ respectivamente, dando anomalías en la colágena V.¹¹

El grupo de hipermovilidad, el segundo en frecuencia, presenta una expresión muy variable. La característica principal es la hiperlaxitud de pequeñas y grandes articulaciones, siendo las más afectadas el hombro, la rótula y la articulación temporomandibular.⁶ La cicatrización es normal.¹²

La forma vascular fue descrita por Barabas en 1967, denominándolo síndrome de Sack-Barabas. La prevalencia estimada es de 1: 100,000 y constituye el 4% del total de los casos.¹³ El gene *COL3A1* codifica la cadena de la procolágena pro α 1(III). Se ha descrito que la sustitución del último nucleótido del exon 34 lleva un salto que conlleva la alteración en la síntesis, la secreción y la estructura del colágeno tipo III. Ellos carecen de hiperelasticidad cutánea y la cicatrización es normal.^{10,14}

En el subtipo de xifoescoliosis la mutación del gene *PLOD1* se encuentra en el Cr 1p36.2, lo que ocasiona un déficit en la enzima lisil-hidroxilasa, resultando en una baja hidroxilación del procolágeno a colágeno I y III.^{15,16}

En el grupo de artrocalasia las alteraciones bioquímicas consisten en el mal acoplamiento del propéptido amino-terminal del colágeno tipo I, en las cadenas de procolágena pro α 1(I) o pro α 2(I).

La forma de dermatosparaxis es la más rara. Los defectos bioquímicos se encuentran en el propéptido amino-terminal del colágeno tipo I debido a la mutación del gen de la N-proteinasa del procolágeno I.¹⁵ **Ver tabla 2.**

La piel suave y aterciopelada de los pacientes con Ehlers Danlos, se estira fácilmente por varios centímetros y regresa a su lugar de forma inmediata.⁶

La hiperelasticidad cutánea se valora fácilmente en la cara ventral del antebrazo izquierdo. En donde se otorga un valor según los centímetros elongados: 0 en <4 cm, 1 en 4 cm, 2 en 5 cm, 3 en 6 cm, 4 en 7 cm y 5 en 8 cm.

La hipermovilidad articular generalizada, un signo presente en la mayoría de las formas, se puede evaluar por medio de una escala descrita por Beighton y Wolf, en donde 5 puntos apoyan al diagnóstico: ^{1,3,11}

1. Dorsiflexión pasiva del dedo meñique más de 90 grados. Un punto por cada mano.
2. Aposición pasiva del pulgar hacia la cara flexora del antebrazo. Un punto por cada mano.
3. Hiperextensión de los codos más de 10 grados. Un punto por cada codo.
4. Hiperextensión de las rodillas más de 10 grados. Un punto por cada rodilla.

5. Flexión del tronco hacia delante, con las rodillas completamente extendidas y que las palmas descansen sobre el suelo. Un punto.

Los pseudotumores moluscoides son pequeños acúmulos de tejido conjuntivo sobre áreas de trauma constante como la superficie extensora de las articulaciones, en codos y rodillas, dorso de los pies y caras anteriores de las piernas y solamente se encuentran en el subtipo clásico.

Las manifestaciones orales son múltiples, desde sangrados gingivales por traumas mínimos hasta malformaciones. La presencia de frenillo lingual inferior corto o su ausencia, ha sido tomado en cuenta como el único signo congénito de Ehlers Danlos por parte de algunos autores.¹⁷ Sin embargo, en un estudio del Reino Unido se observó que la presencia de frenillo corto o su ausencia fue de 6.3% en pacientes con la enfermedad contra 11.3% en sujetos sanos, valores no significativos.¹⁸ Se ha demostrado una red vascular lingual incrementada pero con menor diámetro vascular.¹⁹ La lengua puede ser hiper móvil, con la habilidad de tocar la punta de la nariz con la lengua o signo de Gorlin. También son frecuentes los quistes odontogénicos.⁶

La facie acrogerica característica del subtipo vascular presenta una nariz fina, labios delgados de apariencia delicada, mejillas hundidas y ojos prominentes.²⁰

En casos con artrocalasia se han encontrado casos con estatura corta y dismorfias menores como hipoplasia media facial y puente nasal corto.

La mayoría de los niños son normales en el momento del nacimiento.² Aunque existe un riesgo 4 veces mayor de prematuridad.¹⁵ En el subtipo clásico, 50% de los pacientes presentan nacimientos prematuros, debido a ruptura de membranas, típicamente de 4 a 8 semanas de anticipación, aunque rara vez se presenta antes de la semana 35. Las mujeres pueden presentar además incompetencia cervical con aborto o parto prematuro. En el tipo dermatosparaxis también se han reportado rupturas de membranas prematuras y múltiples hernias umbilicales, inguinales o hiatales.^{10,12,21}

Los problemas de crecimiento y alimentación son raros. La fatiga suele ser frecuente. El desarrollo cognitivo e intelectual no se ve alterado. El retraso del desarrollo motor se ha observado en los casos con hiperlaxitud articular muy

importante y en las formas de xifoescoliosis, ya que llega a causar gran inestabilidad.^{3,10}

En las formas clásicas, cerca del 50% presenta alteraciones cardíacas, siendo el prolapso de la válvula mitral particularmente común, al igual de la dilatación de la raíz aórtica con ruptura ocasional. Mientras que en el subtipo de hipermovilidad un gran número presentan dilatación con o sin ruptura de la aorta ascendente.²²

El mayor riesgo de hemorragias espontáneas se encuentra en el subtipo vascular, por ruptura de arterias de mediano calibre.²³ Los sitios de ruptura más comunes son las arterias mesenquimales del abdomen, la esplénica, las renales y la aorta descendente. Es frecuente la presencia de úlcera péptica y tienen un mayor riesgo de ruptura del colon sigmoides y el útero grávido.^{6,8} Mientras que el riesgo de ruptura arterial intracerebral y de la aorta descendente es mayor en los pacientes con xifoescoliosis.

Se deben evitar arteriografías dado el riesgo de hemorragia incontrolada, ruptura arterial o formación de pseudoaneurismas. Esta técnica se ha asociado a una tasa de complicaciones del 67% y a una mortalidad del 17%. Sin embargo, se recomiendan los métodos no invasivos, como la ecografía Doppler, la angi resonancia y la tomografía axial computarizada.^{13,23}

Los criterios diagnósticos que se han propuesto se encuentran en la **tabla 3**.¹

El rubro de otras variantes incluye aquellos pacientes que se encontraban en los tipos V, VII y IX, X y XI. El primero con herencia recesiva ligada al cromosoma X, similar al subtipo clásico pero sin conocer defectos bioquímicos. El segundo de herencia autosómica dominante, también llamado periodontal por su presencia de periodontitis generalizada, fragilidad y pérdida dental antes de los 20 años. El tercero que ha sido considerado una forma del síndrome de Menkes, con herencia autosómica recesiva se caracteriza por la aparición de cuernos óseos occipitales y piel laxa. El tipo X con herencia autosómica recesiva se caracteriza por alteraciones de la coagulación en específico de la fibronectina. Por último, el tipo XI o inestabilidad articular familiar, ya excluido de esta clasificación.^{3,6,7,12,15,24}

Solamente el 25% de las complicaciones aparecen antes de los 20 años. Siendo el 1% antes de la pubertad. A los 40 años ya se han presentado el 80% de ellas. La sobrevida media se ha calculado en 48 años.^{10,13,23,25}

La complicación más frecuente es la dehiscencia de suturas.¹⁵ Por otro lado, las más importantes son las deformidades esqueléticas, defectos oculares, rupturas de grandes vasos y pneumotórax espontáneo.

La mayor complicación gastrointestinal es la ruptura intestinal, en donde el 80% son de colon sigmoides. La muerte de estos pacientes se debe a sepsis secundaria.¹⁰ También pueden producirse divertículos con diverticulitis secundaria.^{2,3}

La prevalencia de complicaciones cardiovasculares es mayor en las formas vascular, xifoescoliosis y clásica. Se han reportado casos de insuficiencia valvular aórtica o mitral, prolapso valvular mitral, dilatación aórtica, disección y ruptura de la aorta ascendente y del arco y dilatación de los senos de Valsalva, aneurismas, fístulas arteriovenosas y disecciones arteriales, con hemorragias intratorácicas, intrabdominales o retroperitoneales.^{3,23} La mortalidad por complicaciones vasculares es de 63%, en donde 30% de ellos mueren por choque hipovolémico.^{3,13}

El diagnóstico del síndrome de Ehlers Danlos es difícil debido a que todos los subgrupos presentan características similares y debe sospecharse clínicamente. La biopsia cutánea por técnicas de rutina no suele ser diagnóstica, aunque la piel adopta un aspecto muy adelgazado y las fibras de colágeno pueden ser gruesas o muy pequeñas.²³ En general la dermis es normal, excepto en el subgrupo vascular.⁹

Radiográficamente en algunos pacientes se puede observar osteopenia.²²

Algunos pueden corroborarse a través de estudios metabólicos en el cultivo de fibroblastos, como es el caso de la forma vascular en donde es útil el análisis de las cadenas de pro-colágeno y colágeno.

La electroforesis de cadenas pN α 1(I) o pN α 2(I) del colágeno de fibroblastos cultivados es útil para el diagnóstico del subtipo dermatosparaxis.³

El elemento metabólico clave en el subtipo de xifoescoliosis es la reducción de la actividad de la enzima lisil-hidroxilasa. Un estudio no costoso y útil, es la medición de la excreción de hidroxilisina en la orina.¹⁶

Los estudios genéticos que son de alto costo y de limitada utilidad clínica debida a la falta de correlación entre fenotipo y genotipo.^{5,22}

Los estudios ultraestructurales como la microscopía electrónica no presentan anomalías en muchos de los pacientes, pero ofrecen algunos datos para completar el diagnóstico.^{7,10,11,12,14,15,23} **Ver tabla 4.**

Los diagnósticos diferenciales son múltiples. Puede confundirse con cutis laxa, sin embargo en esta última el estiramiento de la piel produce un regreso lento.² También con la enfermedad de Marfan y la osteogénesis imperfecta.²⁸ Ambas enfermedades del tejido conjuntivo con involucro musculoesquelético.^{5,22} El subtipo de hipermovilidad deberá de diferenciarse del síndrome de articulaciones hiper móviles que se caracteriza por presentar datos de disautonomía como palpitations, mareos, presíncope y síncope.²⁶ La variedad vascular con hemofilias, el síndrome de Noonan, el síndrome de Silverman y de la acrogeria de Gottron.^{23,27}

La prevención de traumatismos es la piedra angular del tratamiento de estos pacientes. No existe un tratamiento específico que disminuya el riesgo de complicaciones. El manejo es sintomático. El tratamiento ortopédico incluye férulas y rehabilitación para mejorar la función musculoesquelética. Las intervenciones quirúrgicas están indicadas para corregir las alteraciones vasculares o gastrointestinales. Los pacientes con formas vasculares pueden presentar mejoría con ácido ascórbico a dosis altas (4 g/ día). Es importante el retraso del retiro de las suturas para evitar dehiscencia. Las familias deberán tener consejo genético.^{9,22}

Material y Métodos

Se trata de un estudio ambiplectivo y descriptivo. Se revisó la base de datos de 1995 a 2003 del servicio de dermatología para recopilar pacientes con diagnóstico de hiperelasticidad cutánea o hiperlaxitud articular, para después revisar los expedientes correspondientes. Posteriormente se recopilaron pacientes entre 2003 y 2006 con los mismos diagnósticos. Se les realizó historia clínica y exploración física, se aplicó un cuestionario con las variables más importantes de cada subtipo y en caso necesario se tomó una biopsia cutánea para estudio histopatológico con tinciones de hematoxilina y eosina (H&E), tricrómico de Masson y de Von Gieson. En caso de que fuera posible económicamente se realizó la microscopía electrónica.

Se clasificó a los pacientes según los criterios cumplidos para cada subtipo. El servicio de patología reportó un diagnóstico. Un segundo observador valoró y clasificó los cortes histológicos y las tinciones especiales con algunos criterios como: ausencia de crestas epidérmicas, atrofia epidérmica, infiltrado inflamatorio, grosor e integridad de los haces de colágeno y cantidad e integridad de las fibras elásticas.

El análisis estadístico se dividió en dos fases, la primera fue descriptiva, con tablas de frecuencia y medidas de tendencia y dispersión. En la segunda fase se utilizaron las pruebas estadísticas de Chi cuadrada y coeficiente de correlación.

Resultados

Se recopilaron 64 pacientes en total, todos con hiperelasticidad cutánea o hiperlaxitud articular. De los cuales, se excluyeron aquellos que no contaban con el cuestionario completo. Quedaron 58 pacientes, de los cuales 39 fueron mujeres y 19 hombres. La edad de los pacientes varió entre 2 meses y 39 años, siendo la mayoría (29.3%) de los pacientes menores de 1 año. El 94.8% fue menor de 15 años. Todos los pacientes fueron mexicanos, 25 de ellos originarios del distrito federal (43.1%).

Los pacientes se dividieron en los 6 grupos de la nueva clasificación para el síndrome de Ehlers Danlos. 9 pacientes no presentaron criterios suficientes para poder clasificarlos dentro de alguno de los subtipos. No hubieron pacientes que cumplieran criterios de los subtipos vascular o dermatosparaxis. **Ver tabla 5.**

Dentro de los valores evaluados, se identificaron las frecuencias entre los pacientes, siendo algunos estadísticamente significativos por encontrarse en algún subtipo más frecuentemente. **Ver tablas 6 y 7.**

Algunas de estas características clínicas se pueden observar en las fotografías mostradas a continuación. **Ver fotos 1 - 21.**

Los embarazos de los pacientes se resolvieron entre la semana de gestación (sdg) número 32 y la 42, con una mediana de 39 sdg y una moda de 40 sdg. La ruptura prematura de membranas se presentó en 19% de las madres de los pacientes, 9 en el subtipo clásico y 2 en el subtipo de xifoescoliosis con $p = 0.08$. La ruptura prematura de membranas presentó una mediana de 37 sdg comparada con 39 sdg en las pacientes que no la presentaron.

De los 58 pacientes, se les realizó la biopsia cutánea a 40 (69%). Se realizaron tinciones con H&E, Von Gieson para fibras elásticas y tricrómico de Masson para haces de colágeno. Los resultados reportados por el servicio de histopatología del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE fueron: 17 biopsias (42.5%) con datos microscópicos compatibles con Síndrome de Ehlers Danlos, 21 biopsias (52.5%)

sin alteraciones específicas histopatológicas y 2 biopsias (5%) se reportaron con histopatología normal. De los 17 resultados que fueron compatibles, 12 de ellos correspondieron al subtipo clásico pero sin valores significativos.

Todos los criterios histopatológicos evaluados fueron estadísticamente no significativos. **Ver tabla 8 y fotos 22 - 29.**

Se realizaron 19 cariotipos por parte del servicio de genética, entre los que se encontraron 18 normales y uno con trisomía del cromosoma 21.

La microscopía electrónica se realizó en 6 pacientes por parte del servicio de patología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Subirán (INNSZ), sin embargo, ninguna de ellas fue concluyente en el diagnóstico de síndrome de Ehlers-Danlos. Estos pacientes fueron clasificados clínicamente, 2 como subtipo xifoescoliosis y 4 como subtipo clásico.

Discusión

Debido a que el síndrome de Ehlers Danlos tiene expresividad variable, es sumamente difícil realizar un diagnóstico preciso. Para poder hacer el diagnóstico exacto se requieren de estudios genéticos y moleculares, sin embargo en México es muy difícil poder realizarlos, lo que otorga importancia a este estudio en donde se hace hincapié en las manifestaciones clínicas de cada paciente.

La prevalencia se encuentra subestimada en 1:5,000, al igual que la incidencia que se ha calculado en 1:400,000.^{8,9} El subtipo clásico de la clasificación de Villefranch ha sido el que se ha reportado como más frecuente entre los pacientes con 35%.¹¹ En este estudio se corrobora que éste es el subtipo con mayor frecuencia, con un porcentaje de 48.3%. Sin embargo, los porcentajes cambian al encontrar que el subtipo de xifoescoliosis es el segundo más frecuente con 15.5%, mientras que en la literatura es el de hipermovilidad.^{6,12} Aunque en la literatura se reporta un 4% de pacientes con subtipo vascular, no se encontró ningún paciente que cumpliera con los criterios diagnósticos.¹³ **Ver tabla 5.**

No existió prevalencia de sexo, pero si es importante mencionar que la mayoría de los pacientes son menores de 15 años (94.8%), lo que demuestra la importancia de realizar el diagnóstico a temprana edad para poder hacer prevención de traumatismos y complicaciones.

En este estudio se evaluaron las características clínicas que forman los criterios mayores y menores de los subtipos para poder identificarlos dentro de alguno de ellos. **Ver tabla 3.** Debido a la variabilidad de la expresividad, la mayoría de estos criterios no fueron significativos. **Ver tabla 6.** Únicamente se encontraron significativos algunas características, que si bien son pocas, la mayoría son las manifestaciones clave para el diagnóstico.

La controversia del frenillo corto o ausente manifestado por algunos autores,^{17,18,19} en este estudio se inclina a la tendencia que si bien es frecuente, no llega a ser significativa.

La ruptura prematura de membranas se ha reportado en 50% de los pacientes con el subtipo clásico,¹⁵ mientras que solo se encontró en 19% de todos nuestros pacientes.

La toma o no de biopsia para estudio histopatológico, es otro punto de interés, ya que algunos médicos piensan que esta podría dar información sugerente. En las biopsias tomadas para este estudio, se realizaron tinciones de H&E, tricrómico de Masson y de Von Gieson, los resultados emitidos por el servicio de patología fueron concordantes con los obtenidos por el segundo observador al evaluar en los cortes histológicos las diferentes características. Ninguno de los criterios fue estadísticamente significativo, lo que comprueba que la biopsia cutánea es inespecífica y no suele ser diagnóstica.^{9,23} **Ver tabla 8.**

La microscopía electrónica parece ser una de las alternativas para valorar las alteraciones estructurales, sin embargo también tiene ciertas limitaciones ya que no todos los pacientes cuentan con anomalías. Así, en este estudio se realizaron 6 estudios de microscopía electrónica por parte del INNSZ, pero ninguna mostró características especiales o concluyentes, por lo que una vez más se hace mostrar la importancia de la buena exploración física del paciente para poder diagnosticarlo.

Conclusiones

Muchos individuos presentan algunas de las características clínicas del síndrome de Ehlers Danlos, como la laxitud articular o la elasticidad cutánea, sin embargo, no cumplen con los criterios diagnósticos de los grandes subtipos. Es por esto que el síndrome se encuentra subdiagnosticado. Se requieren mayores estudios bioquímicos y genéticos que ayuden a identificar los defectos moleculares presentes.

Algunas formas de Ehlers Danlos son comunes, mientras que otras son muy raras. Se requiere una exploración física completa y búsqueda de las características clínicas propias de cada subtipo para poder integrar el síndrome lo más preciso posible. Lo importante es identificarlo y orientar a aquellos que presenten el tipo vascular ya que son los que tienen más riesgo de complicaciones fatales.

El síndrome de Ehlers Danlos puede ser un síndrome potencialmente debilitador. Requiere de medidas preventivas y protectoras desde el nacimiento. Se requiere educar a los familiares para que conozcan perfectamente las complicaciones potenciales asociadas, preservar la función articular y poder minimizar el impacto físico y emocional y así mejorar la calidad de vida del paciente.

Agradezco al Servicio de Anatomía Patológica del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE y en especial a la Dra. María Teresa Gorraez De la Mora y al Dr. Teodoro Medel Barajas por la facilidad para realizar los estudios histopatológicos y las tinciones especiales.

Tabla 1 Correlación entre la clasificación de Berlin y la clasificación de Villefranch.

I Gravis	Clásico
II Mitis	
III Hiper movilidad Familiar Benigna	Hiper movilidad
IV Arterial-equimótico	Vascular
V Ligado al X	Otras variantes
VI Ocular	Xifo escoliosis
VII a y b Artrocalasia Múltiple Congénita	Artrocalasia
VII c	Dermatosparaxis
VIII Periodontitis	Otras variantes
IX Cutis laxa ligado al X y Síndrome de cuerno occipital	Otras variantes
X Defectos en la fibronectina	Otras variantes

Tabla 2 Formas de herencia, alteraciones genéticas y moleculares.

Subtipo	Forma de herencia	Alteraciones genéticas y moleculares
Clásico	Autosómica dominante, algunos casos recesivos	Gen <i>COL5A1</i> o <i>COL5A2</i>
Hiper movilidad	Autosómica dominante	No se conocen
Vascular	Autosómica dominante	Gene <i>COL3A1</i>
Xifo escoliosis	Autosómica recesiva	Gene <i>PLOD1</i>
Artrocalasia	Autosómica dominante	Gen <i>COL1A1</i> o <i>COL1A2</i>
Dermatosparaxis	Autosómica recesiva	Gene <i>ADAMTS</i>

Tabla 3 Criterios diagnósticos mayores y menores

	Criterios mayores	Criterios menores
Clásico	Hiperelasticidad cutánea Cicatrices atróficas “en papel de cigarro” Hiper movilidad articular Equimosis fáciles	Historia familiar Piel lisa y aterciopelada Dermoabrasiones fáciles “en boca de pescado” Pseudotumores moluscoides Complicaciones articulares (luxaciones, pie plano, escoliosis, osteoartrosis en 3-4ta décadas, algunas luxaciones congénitas de cadera) Hipotonía muscular Retraso del desarrollo motor grueso Manifestaciones de fragilidad y extensibilidad tisular (hernias, prolapso o insuficiencias)
Hiper movilidad	Hiper laxitud articular generalizada Involucro cutáneo mínimo (hiper elasticidad, piel suave y aterciopelada)	Historia familiar Luxaciones recurrentes Dolores articulares y de extremidades Escoliosis y piel plano Osteoartrosis en 3-4ta décadas
Vascular 2 o más criterios mayores son altamente sugestivos	Fenotipo facial típico Piel delgada, fina y translúcida Equimosis fáciles y grandes hematomas Fragilidad arterial, intestinal y uterina	Acrogeria Hiper movilidad de pequeñas articulaciones Ruptura de tendones o músculos Pie equinovaro Venas varicosas, fístulas arterio-venosas Peumotórax Retracción gingival Antecedentes familiares de muerte súbita
Xifo escoliosis 3 criterios mayores es sugestiva	Hiper laxitud articular generalizada Hipotonía severa al nacimiento Xifo escoliosis progresiva en los primeros años Fragilidad de la esclera y ruptura del globo ocular	Fragilidad cutánea, equimosis fáciles y cicatrices atróficas Ruptura arterial Hábito marfanoide Microcórnea, queratocono, microcono Osteopenia Historia familiar Retraso del desarrollo motor

Artrocalasia	Hiperlaxitud articular severa generalizada Luxaciones recurrentes Luxación congénita de cadera bilateral	Hiperelasticidad cutánea Fragilidad cutánea, equimosis fáciles y cicatrices anchas y atróficas Hipotonía muscular Xifoescoliosis Osteopenia leve
Dermatosparaxis	Severa fragilidad cutánea Piel laxa y redundante con amplios pliegues	Piel suave y aterciopelada Hirsutismo Escleras azules Equimosis fáciles Ruptura prematura de membranas fetales Grandes hernias hiatal, umbilical o inguinal

Tabla 4 Alteraciones presentes en la microscopía electrónica.

Subtipo	Microscopía electrónica
Clásico	Engrosamiento irregular en el 10-40% de las fibras de colágeno en forma de “coliflor”. Fibras elásticas sin anomalías. Algunos han observado disminución del grosor del colágeno y aumento relativo de las fibras elásticas.
Hipermovilidad	No es específica.
Vascular	La piel es delgada, las fibras de colágeno dispersas son pequeñas y de diámetro irregular y variable. Las fibras elásticas son abundantes pero cortas y fragmentadas. Los fibroblastos tienen un retículo endoplásmico rugoso con cisternas dilatadas conteniendo un material proteináceo (moléculas de procolágeno tipo III).
Xifoescoliosis	No es específica.
Artrocalasia	Fibras de colágeno anormales e irregulares de varios diámetros.
Dermatosparaxis	Fibras de colágeno muy desorganizadas y fragmentadas, en hieroglíficos.

Tabla 5 Distribución clínica de los pacientes.

Subtipo	Número	Porcentaje
Clásico	28	48.3
Hipermovilidad	8	13.8
Vascular	0	0
Xifoescoliosis	9	15.5
Artrocalasia	4	6.9
Dermatosparaxis	0	0
No clasificados	9	15.5

Tabla 6 Características clínicas estadísticamente no significativas

Características clínicas	Número de pacientes
Antecedentes heredofamiliares	25 / 43.1 (p= 0.284)
Hipotonía	27 / 46.6 (p= 0.0559)
Hiperlaxitud articular	54 / 93.1 (p= 0.10)
Signo de Breighton	52 / 89.7 (p= 0.054)
Escleras azules	39 / 67.2 (p= 0.913)
Frenillo sublingual corto o ausente	16 / 27.6 (p= 0.169)
Cicatrices atróficas	17 / 29.3 (p= 0.452)
Equimosis frecuentes	17 / 29.3 (p= 0.821)
Alteraciones estructurales del pie	20 / 34.5 (p= 0.278)
Infecciones de vías urinarias repetidas	16 / 27.6 (p= 0.295)
Cardiopatías	8 / 13.8 (p= 0.680)
Retraso psicomotriz	35 / 60.3 (p= 0.212)
Retraso del lenguaje	28 / 48.3 (p= 0.328)

Tablas 7 Características clínicas estadísticamente significativas

Características clínicas	Número de pacientes
Piel suave y aterciopelada	23 / 39.7 (p= 0.039)
Hiperelasticidad cutánea	48 / 88 (p= 0.031)
Luxaciones articulares repetidas	17 / 29.3 (p= 0.005)
Xifoescoliosis	14 / 34.1 (p= 0.028)
Habito marfanoide	7 / 12.1 (p= 0.000<)
Pápulas piezogénicas	27 / 46.6 (p= 0.04)
Hernias	14 / 24.1 (p= 0.014)
Sangrado de tubo digestivo	5 / 8.6 (p= 0.045)

Tabla 8 Características histopatológicas.

Características histopatológicas	Número de biopsias
Aplanamiento de crestas epidérmicas	31 / 77.5
Atrofia epidérmica (<5 capas celulares)	15 / 37.5
Infiltrado inflamatorio perivascular superficial	40 / 100
Haces de colágeno grueso	29 / 72.5
Haces de colágeno rotos	26 / 65
Fibras elásticas ausentes	14 / 35
Fibras elásticas escasas	16 / 40
Fibras elásticas abundantes	10 / 25
Fibras elásticas rotas	26 / 65



Foto 1 Hiperelasticidad cutánea.



Foto 2 Signo de Brighton.



Foto 3 Hiperlaxitud articular.



Foto 4 Hiperlaxitud articular.



Foto 5 Hiperlaxitud articular.



Foto 6 Hiperlaxitud articular.



Foto 7 Hiperextensión de codos.



Foto 8 Hiperextensión de rodillas.

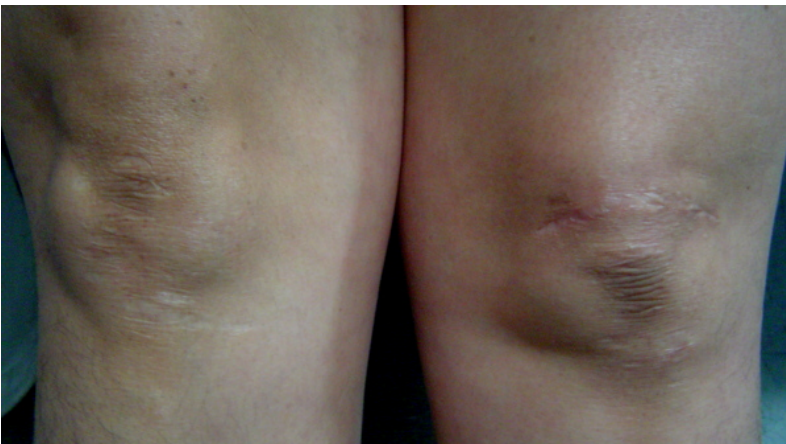


Foto 9 Cicatrices atróficas.



Foto 10 Cicatriz en boca de pescado.



Foto 11 Cicatriz en papel de cigarro.



Foto 12 Múltiples cirugías articulares.



Foto 13 Equimosis.



Foto 14 Escleras azules.



Foto 15 Paladar ojival.



Foto 16 Ausencia de frenillo.



Foto 17 Pápulas piezogénicas.



Foto 18 Pie plano.



Foto 19 Hábito marfanoide.



Foto 20 Hábito marfanoide.



Foto 21 Hábito marfanoide.

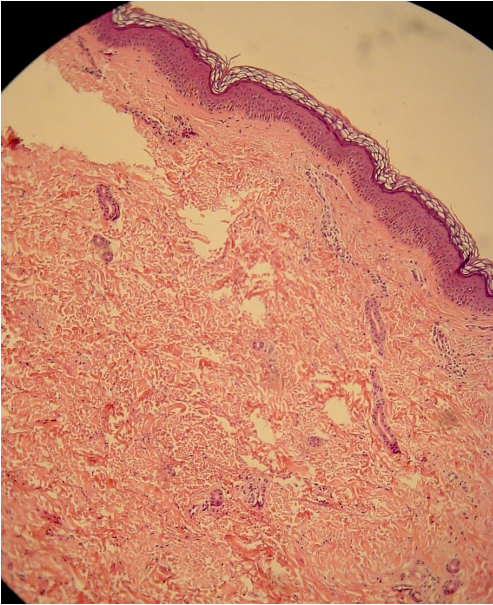


Foto 22 H&E, aplanamiento de crestas epidérmicas.

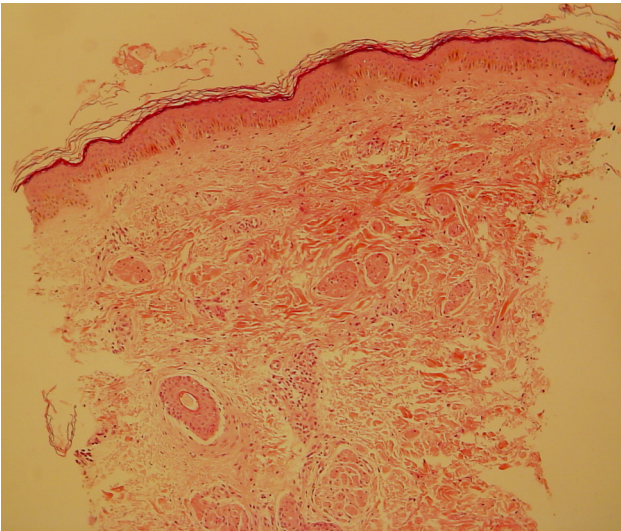


Foto 23 H&E, infiltrado perivascular leve.

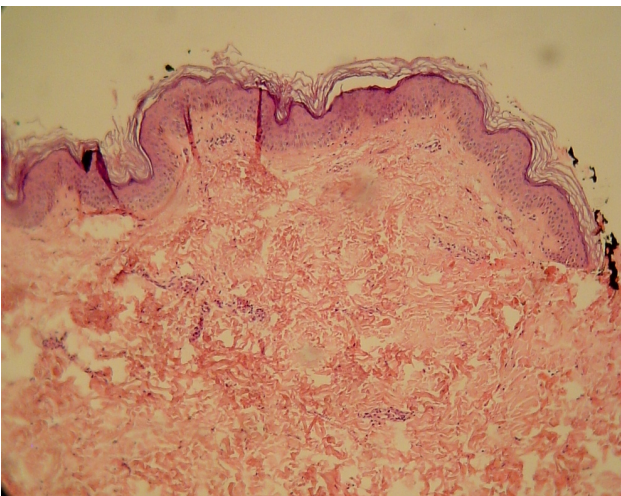


Foto 24 H&E, colágeno grueso e irregular.

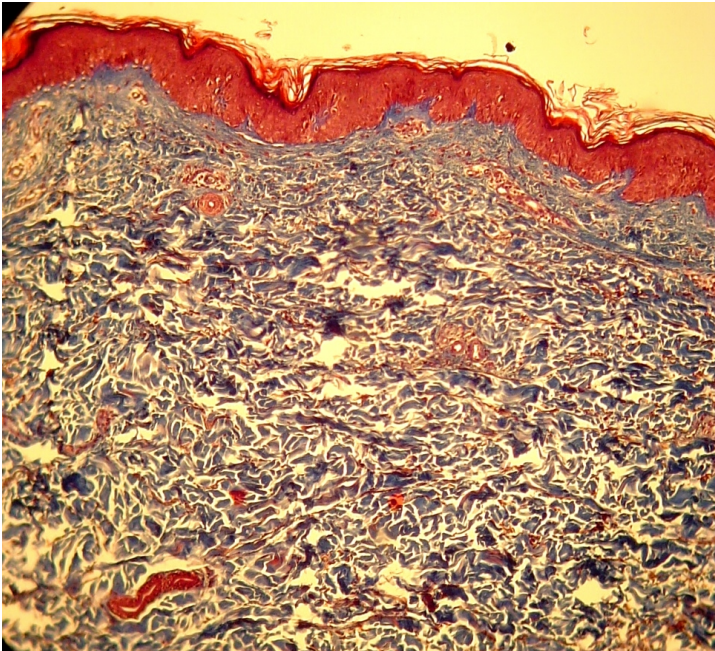


Foto 25 Tricrómico de Masson, Haces de colágeno grueso y roto.

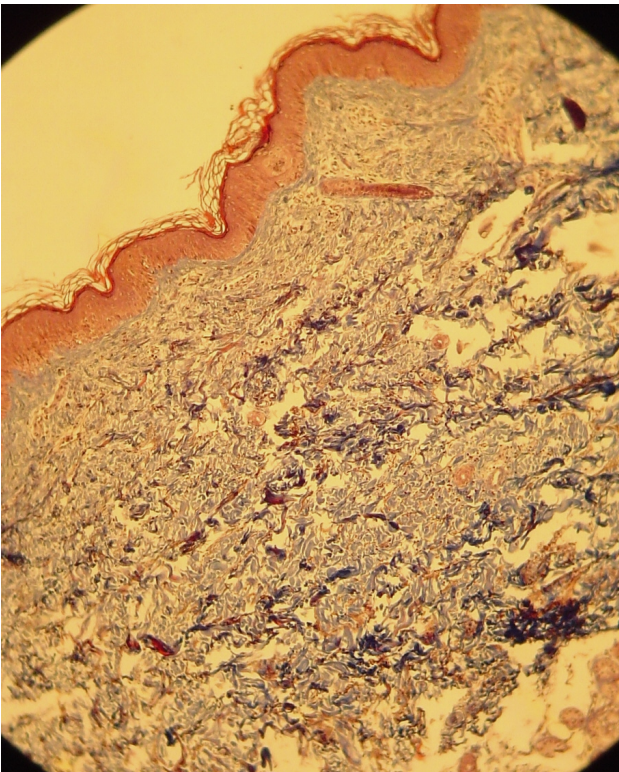


Foto 26 Tricrómico de Masson, Haces de colágeno delgado y roto.



Foto 27 Von Gieson, fibras elásticas escasas y rotas.

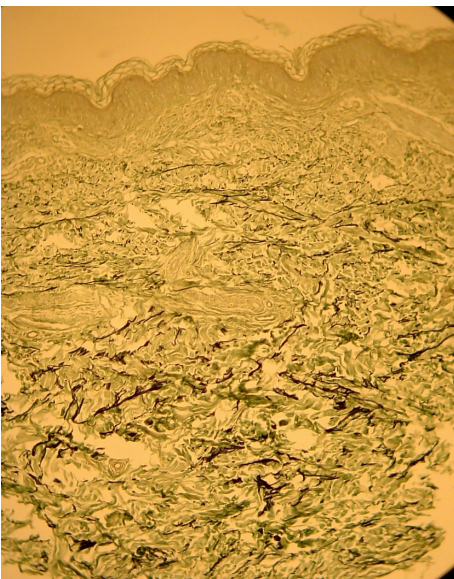


Foto 28 Von Gieson, fibras elásticas abundantes y rotas.

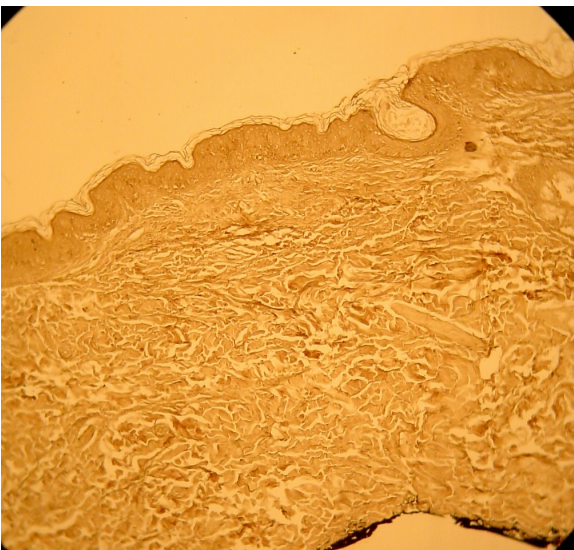


Foto 29 Von Gieson, fibras elásticas ausentes.

Bibliografía

1. **Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup R.J.** Ehlers Danlos Syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 1998; 77; 31-37.
2. **Rodríguez J.G, Iracheta M.L., Garza R., Sánchez P.A, Dávila G., Rizo L. et al.** Atlas diagnóstico por inspección en pediatría: Dermatología Vol. 3. Arias Diseño. 1997, pp. 65-68.
3. **Wenstrup R.J., Hoehstetter L.B.** Management of genetic syndromes. Chapter 8: The Ehlers Danlos Syndromes. Wiley-Liss. 2001, pp. 131-149.
4. **Barabas A, Pinto A, Pals G, Zijlstra J.** Ehlers Danlos Síndrome. *N Engl J Med* 2000; 342 (10): 730-732.
5. **Navjeet K.S, Wenstrup R.J.** The Ehlers Danlos syndromes and Marfan syndrome: Inherited diseases of connective tissue with overlapping clinical features. *Seminars Dermatol* 1995; 14(1): 40-46.
6. **Solomon J.A, Abrams L, Lichtenstein G.R.** GI manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(11).
7. **Pope F.M., Burrows N.P.** Ehlers Danlos Syndrome has varied molecular mechanisms. *J Med Genet* 1997; 34: 400-410.
8. **Doblado D.C, Figueroa J.M.A, Martín E.P, Delgado S.T, Pérez G.A, Blasco D.O.** Perforación recurrente del colon sigmoide asociado al síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV. *Rev Esp Enferm Dig* 1995; 88: 43-45.
9. **Zambrano M, Montesdeoca M.E, Pereira A, López S.** Síndrome de Ehlers: a propósito de dos casos con subtipo II. *Revista Científica de la Sociedad Ecuatoriana de Dermatología* 2004; 2(1).
10. **Byers P.H, Schwarze U.** Connective tissue disorders. Chapter 150. Ehlers-Danlos syndrome. pp 4021-4040.
11. **Holzberg M, Hewan-Lowe K.O, Olansky A.J.** The Ehlers Danlos Syndrome: recognition, characterization, and importance of a milder variant of the classic form. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 656-666.
12. **Byers P.H.** Principles and practice of medical genetics. Chapter 51: Ehlers Danlos Syndrome. 1996, pp 1067-1079.
13. **Jiménez R, Miñano J.A, Bercial A.J, González G.M.A, Morant G.F.** Ehlers-Danlos tipo IV con complicaciones vasculares precoces. Descripción de un caso y revisión bibliográfica. *Angiología* 2004; 56: 521-527.
14. **Kuivaniemi H, Tromp G, Bergfeld W.F, Kay M, Helm T.N.** Ehler Danlos syndrome type IV: a single base substitution of the last nucleotide of exon 34 in COL3A1 leads to exon skipping. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 352-356.
15. **Pope F.M., Narcisi P, Nicholls A.C., Germaine D., Pals G., Richards A.J.** COL3A1 mutations cause variable clinical phenotypes including acrogeria and vascular rupture. *Br J Dermatol* 1996; 135: 163-181.
16. **Acil Y., Vetter U., Brenner R., Müller P.K., Brinckmann J.** Ehlers Danlos Syndrome type IV: Cross-link pattern in tissue and urine sample as a diagnostic marker. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33(3); 522-524.
17. **Parrini S, Bellosi A, Barducci A, Bianciardi G, Latini G, De Felice C.** Abnormal oral mucosa light reflectance: a new clinical sign of Ehlers-Danlos syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97(3): 335-338.
18. **Shankar S, Shirley E, Burrows NP.** Absence of inferior labial or lingual frenula is not a useful clinical marker for Ehlers-Danlos syndrome in the UK. *J Eur Acad Dermatol Venérol* 2006; 20 (10): 1383.
19. **De Felice C, Bianciardi G, DiLeo L, Latini G, Parrini S.** Abnormal oral vascular network geometric complexity in Ehlers-Danlos syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98(4): 429-434.
20. **Germain D.P, Herrera G.Y.** Vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Génétique* 2004; 47: 1-9.
21. **Hermanns-Le T, Piérard G, Quatresooz P.** Ehlers-Danlos like dermal abnormalities in women with recurrent preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Dermatopathol* 2005; 27(5): 407-410.
22. **Haddock L.G.B, Teixeira B.S.** Ehler Danlos Syndrome. Chapter: Metabolic Disorders. Cecil's Textbook of Medicine.

- 23. Gimenez A.A.M.** Síndrome de Ehler-Danlos de tipo IV. Temas dermatológicos monográficos comentados.
- 24. Moore M.M, Votava J.M, Orlow S.J, Schaffer J.V.** Ehlers-Danlos Syndrome type VIII: periodontitis, easy bruising, marfanoid habitus and distinctive facies. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(2): S41-45.
- 25. Pepin M, Schwarze U, Superti F.A, Byers P.H.** Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Eng J Med* 2000; 342(10): 673-680.
- 26. Gazit Y, Nahir A.M, Grahame R, Jacob G.** Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *Am J Med* 2003; 115: 33-40.
- 27. Kaplinsky C, Kenet G, Seligsohn U, Rechavi G.** Association between hyperflexibility of the thumb and an unexplained bleeding tendency: is it a rule of thumb? *Br J Haematol* 1998; 101(2): 260-263.
- 28. Sidhu N.K., Wenstrup R.J.** The Ehlers Danlos Syndromes and Marfan Syndrome: inherited diseases of connective tissue with overlapping clinical features. *Seminars in Dermatology* 1995; 14(1): 40-46.
- 29. Henry F, Goffin V, Piérard F.C, Piérard G.E.** Mechanical properties of skin in Ehlers Danlos Syndrome, types I, II, and III. *Pediatr Dermatol* 1996; 13 (6): 464-467.
- 30. Elder D.E.** Lever's Histopathology of the skin. Chapter 6: Congenital Diseases (Genodermatoses). 9th edition. pp. 162-164.
- 31. Lawrence E.J.** The clinical presentation of Ehlers- Danlos Syndrome. *Advances in Neonatal Care* 2005; 5(6): 301-314.