



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**“SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS
POR DEFICIENCIA DE TENASCINA – X”**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

ELENA HITOMI MATSUBARA MAEDA

DIRECTORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA
ASESORA: C.D. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO

MÉXICO D. F.

2007



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.

A mi familia:

Gracias por ayudarme a alcanzar una de las metas más anheladas en mi vida. A mis padres admiro su ejemplo de dedicación y constancia. Y ante todo por demostrarme su cariño incondicional.

Agradezco también:

A la Dra. Luz del Carmen González García por su paciencia, experiencia y conocimientos para la realización de este trabajo.

A la Dra. María Elena Velázquez Romero, su enseñanza de la materia de Medicina Bucal y su apoyo en la revisión de este trabajo.

Muchas gracias.

ÍNDICE.

	Página
INTRODUCCIÓN	5
I.-ANTECEDENTES HISTÓRICOS	6
II.- TEJIDO CONECTIVO	
1. Colágena	8
A) Estructura	8
B) Clasificación	10
C) Síntesis	13
2. Matriz extracelular .	16
A) Glucosaminoglucanos	16
B) Proteoglucanos	16
C) Glucoproteínas adhesivas	17
D) Metaloproteasas.....	17
III.- GENÉTICA	
1. Mapa genético	18
2. Mapa físico	18
3. Estructura	19
4. Mitosis	19
5. Meiosis	20
6. Mutación.....	22
A) Clasificación	22
B) Trastornos monogénicos.....	23
C) Patrones de herencia	23
IV.-TENASCINA – X.	
1. Concepto .	24
2. Estructura	24
3. Función .	25
4. Localización del gen codificante de la tenascina-X.....	26
5. Recombinación genética.....	28
6. Transcripción en el gen codificante de la tenascina – X	29
7. Descubrimiento del gen de la tenascina-X	29

V.- SÍNDROME DE EHLERS – DANLOS

1. Definición	31
2. Clasificación	32
3. Características clínicas.....	34
4. Diagnóstico.....	35
5. Tratamiento	38
6. Pronóstico	39

VI.- MANIFESTACIONES ORALES

1. Exploración extraoral	40
2. Exploración intraoral	41
A) Tejido periodontal	41
B) Mucosa oral	42
C) Paladar	42
D) Órganos dentarios	43
E) Lengua	43
F) Frenillo labial y lingual	44

VII.- CUIDADOS EN EL CONSULTORIO DENTAL

45

CONCLUSIONES.....

47

BIBLIOGRAFÍA.....

49

INTRODUCCIÓN.

El Síndrome de Ehlers – Danlos es un grupo heterogéneo de alteraciones en el tejido conectivo caracterizado por hiperlaxitud del músculo, tendones y piel principalmente, cuyas causas se deben a mutaciones en los genes de los elementos que intervienen en su síntesis. Así mismo su naturaleza genética hace de esta enfermedad una condición crónica y limitante a la vida del paciente.

La colágena forma la mayor parte del tejido conectivo y se encuentra en la matriz extracelular donde la tenascina – X, proteína conocida desde hace unas décadas, participa en la constante remodelación de estas fibras junto a otros elementos. En la actualidad se conoce poco de sus funciones y mucho menos de sus mecanismos. Sin embargo estudios en roedores sin esta proteína demuestran una semejanza con el fenotipo encontrado en el Síndrome de Ehlers – Danlos por deficiencia de tenascina – X. De ahí su relevancia de la etiopatogenia para su inclusión dentro de la clasificación.

Con respecto a la odontología, la colágena cobra importancia porque forma parte de todas las estructuras de la cavidad oral, donde se encuentran afectadas la mucosa bucal, encía, ligamento periodontal, tejido dentinario, lengua, red vascular y, los elementos de soporte de la articulación temporomandibular principalmente.

Este es el campo de trabajo del cirujano dentista por lo que debe conocer más acerca de ésta alteración: etiología, cuadro clínico y su manejo.

ANTECEDENTES.

Desde el año 400 a.C., Hipócrates notó múltiples cicatrices y laxitud en las articulaciones de hombres nómadas y grupos antiguos en Europa y Asia llamados “Scythians”.

En 1657 el Dr. Van Meekeren hizo observaciones en un marino español de nombre, George Albes, quien era capaz de estirar la piel de su pecho a lo largo de su brazo. Este caso se presentó en una reunión de fisiólogos en la Academia de Leiden.

La primera descripción formal de esta condición fue descrita por A.N. Chernogubow en 1892, cuando presentó casos de pacientes ante la sociedad Dermatológica y venérea de Moscú; cuyas características eran: repetidas dislocaciones, nódulos cutáneos, hiperelasticidad y fragilidad de la piel así como múltiples cicatrices producto de heridas menores, observadas en un joven de 17 años. Dichas manifestaciones eran causadas por una anomalía en el tejido conectivo.

En 1899 *Edvard Ehlers*, ante la “Paris Society of Syphyology and Dermatology” presentó el caso de un joven de 21 años proveniente de las Islas de Bornholm en el océano Báltico; quien cursaba con frecuentes subluxaciones en las rodillas y marcha lenta. Cuenta en su historial médico numerosos hematomas por traumas menores acompañado de lesiones pálidas en codos, rodillas y nudillos así como hiperelasticidad de la piel. *Henri Alexandre Danlos* en 1908, hace referencia de un caso mal diagnosticado por sus colegas Hallopeau y Mace de Lepinay de la “Paris Society of Syphyology and Dermatology”. Las lesiones en las prominencias óseas de codos y rodillas eran resultado de lesiones postraumáticas que él llamó “cutis laxa”.

En 1936 Federick Parkes - Weber describió esta condición como el Síndrome de Ehlers Danlos, por sus antecesores o también llamado "hombre elástico" (o mujer). ^{1,25,29.}

I. TEJIDO CONECTIVO.

El tejido conectivo está formado por células como fibroblastos, adipocitos y células adhesivas incluidas en una matriz extracelular que contiene cuatro componentes principales: colágena, elastina, proteoglicanos y glucoproteínas.

La elastina, con propiedades de tipo elástico se encuentra en las estructuras de distensión como arterias y pulmones.³⁵

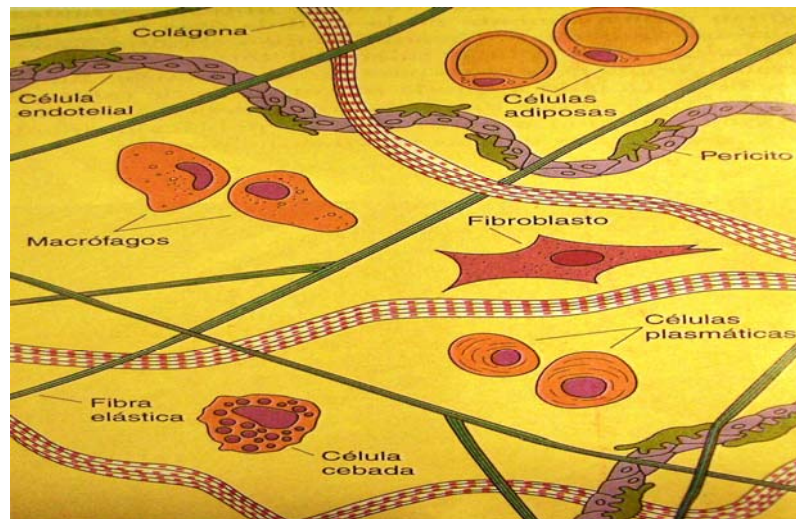


Fig.1 Esquema del tejido conectivo³⁹

1. COLÁGENA

La colágena es la principal macromolécula del tejido conectivo, es la proteína más abundante en los vertebrados³⁵, pudiendo llegar a tener aproximadamente un 25% del total proteico³⁹.

Las distintas proteínas de la colágena tienen funciones y estructuras muy diferentes. Las estructuras duras como las del hueso y de los órganos dentarios, contienen colágena y un polímero de fosfato cálcico. La colágena de la córnea está tan perfectamente organizado que es casi cristalino y por tanto, transparente. Por el contrario, la colágena de los tendones forman haces de fibras de una gran resistencia a la tracción.

En la piel, la colágena forma fibras que se entrelazan sin mucha cohesión y se extienden en todas direcciones³⁹; es decir, en su papel fisiológico las fibras de colágena brindan las propiedades elásticas permitiendo actuar como órgano protector contra los traumatismos externos. En la piel humana la colágena comprende más del 70% del peso seco de la dermis¹³.

A) ESTRUCTURA

La unidad básica por la que está formada la colágena es la tropocolágena⁴⁰ (monómero de colágena) que es la unión de varias cadenas de polipéptidos. Cada una de ellas con aproximadamente 1000 aminoácidos, llamadas cadenas alfa cuyos extremos están orientados hacia la izquierda, el enlace con dirección hacia la derecha de tres de ellas forman un cordón con extremos libres en forma de hélices, cuyos extremos promueven la unión con otras cadenas. Esta estructura helicoidal triple es única de la colágena. Cada triple hélice mide 300 nanómetros de longitud y 1.5 nanómetros de diámetro³⁹.

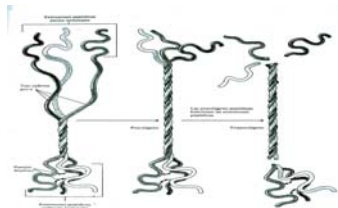


Fig. 2 Ensamblaje de la colágena³⁹

Estas cadenas en su secuencia principal están formadas por Glicina (Gli), y moléculas de X – Y, donde X suele ser prolina y Y hidroxiprolina, La glicina es el único aminoácido suficientemente pequeño para existir en la parte central de la triple hélice^{13,35}.

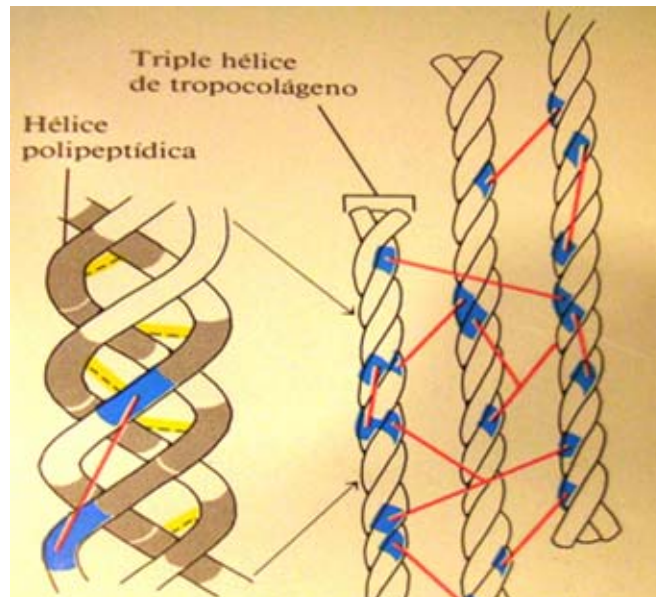


Fig. 3 Molécula de tropocolágeno³⁹

Este mismo principio se utiliza en la construcción de cables de acero que se emplean en los puentes colgantes y en otras estructuras que requieren fibras fuertes y ligeras³⁹.

B) CLASIFICACIÓN

A la colágena la podemos dividir por medio de los genes, que codifican las cadenas alfa, los cuales corresponden a 21 tipos diferentes.

Sobre la base de su arquitectura de sus fibras se pueden dividir en diferentes clases. Los tipos I, II, III, V y XI se alinean en fibras

relativamente largas y por ello se llaman *colágenas formadoras de fibrillas*.

Un grupo descrito en época reciente, colágena FACIT (colágeno asociados con las fibrillas con hélices triples interrumpidas) implica los tipos IX, XII, XIV, XIX, XX, XXI. Algunos de estas colágenas se asocian con fibras de colágena de mayor tamaño y pueden servir como puentes moleculares de importancia para la organización y la estabilidad de las matrices extracelulares¹³.

Las letras griegas y los números arábigos se refieren a cadenas diferentes de los diversos tipos de colágena³⁵.

- Colágena tipo I:

Es el más abundante en la dermis así como en el tejido conectivo, hueso y tendones, representando alrededor del 80% de la colágena¹³. Además es el mayor componente maduro del tejido de cicatrización³. La mutación en los genes que codifican a este tipo de colágena puede producir anomalías del tejido conectivo en la piel y articulaciones¹³.

- Colágena tipo II:

Forma fibras más delgadas y se encuentra casi de manera exclusiva en las matrices del cartílago hialino y elástico¹⁴.

- Colágena tipo III:

Este tipo de colágena predomina en los tejidos conectivos gastrointestinal y vascular. Éste se denominó colágena fetal y a diferencia del tipo I contiene mayor cantidad de hidroxiprolina y glicina así como residuos de cisteína.

- Colágena tipo IV:

Tiene predominancia en las membranas basales y en la piel se encuentra en la membrana basal en la unión dermoepidérmica.

- Colágena Tipo V:

Se encuentra presente en la mayoría de los tejidos conectivos y menos del 5% en la piel. La importancia de este tipo de colágena se demostró por el descubrimiento de mutaciones en sus genes en pacientes con las formas autosómicos dominantes del Síndrome de Ehlers–Danlos (SED) clásico. Resulta interesante que un tipo clásico del SED, clínicamente similar, pueda ser causado por la ausencia de la expresión de la tenascina –X y originar una forma autosómica recesiva de la enfermedad. La tenascina –X se asocia en el desarrollo con las fibrillogénesis de la colágena.

- Colágena tipo VI:

Este tipo de colágena permite estabilizar el ensamblaje tanto de fibras colágenas extensas como de las membranas basales. La mutación en los genes que codifican a esta colágena puede producir diferentes formas de distrofia muscular.

- Colágena tipo VII:

Se denominó como primera colágena de cadena larga. Es un constituyente muy importante de las fibrillas de anclaje que se extienden desde la unión dermoepidérmica hasta las papilas de la dermis. Las alteraciones con otros componentes de la membrana basal provocan fragilidad de la piel.

- Colágena tipo VIII:

Es una molécula aislada de los cultivos de células endoteliales y otros tipos celulares cuyas mutaciones pueden producir una forma de distrofia córnea¹³.

C) SÍNTESIS

La síntesis de las cadenas alfa del tropocolágena y su ensamblaje para generar fibras de colágena transcurre en forma secuencial en etapas bien ordenadas empezando en forma intracelular y completada de manera extracelular.

1.- Las cadenas alfa se sintetizan en la luz del retículo endoplasmático rugoso de los fibroblastos del tejido conectivo en la dermis, aunque también células: osteoblastos, condrocitos y miofibroblastos lo producen. Se sintetizan en forma de un precursor llamado procolágena. Cada cadena se denomina pro – alfa 1 y pro alfa 2. Estas secuencias son conocidas como extensiones peptídicas.

2.- Los residuos de prolina y de lisina de la molécula de procolágena se convierten en hidroxiprolina e hidroxilisina (en dicha reacción interviene la vitamina C) en la luz del retículo endoplasmático liso, se añaden los residuos de glucosa a estas cadenas.

3.- Las cadenas de procolágena se agrupan formando haces de tres cadenas en la luz de las vesículas del Aparato de Golgi. Las extensiones peptídicas de las cadenas pro-alfa1 y pro-alfa2 para la alineación de las tres cadenas pro- alfa forman una triple hélice. Estas extensiones peptídicas evitan también la formación prematura de moléculas de tropocolágena y de fibras de colágena dentro de los fibroblastos.

4.- Los haces de procolágena se secretan a la matriz extracelular.

5.- Unas enzimas específicas que se encuentran en la matriz extracelular denominadas procolágena peptidasas, eliminan las extensiones peptídicas de los haces de procolágena, generándose así las moléculas de tropocolágena.

Los individuos que carecen de estas enzimas poseen moléculas de colágena incorrectamente formadas, sufren de fragilidad en la piel, vasos sanguíneos y poseen articulaciones excesivamente flexibles.

6.- Las fibras de colágena inmaduras se forman por agregación de las moléculas de tropocolágena en la matriz extracelular cerca de la membrana plasmática de los fibroblastos.

7.- Se produce el entrecruzamiento de las triples hélices de tropocolágena dando lugar a cordones maduros de colágena³⁹.

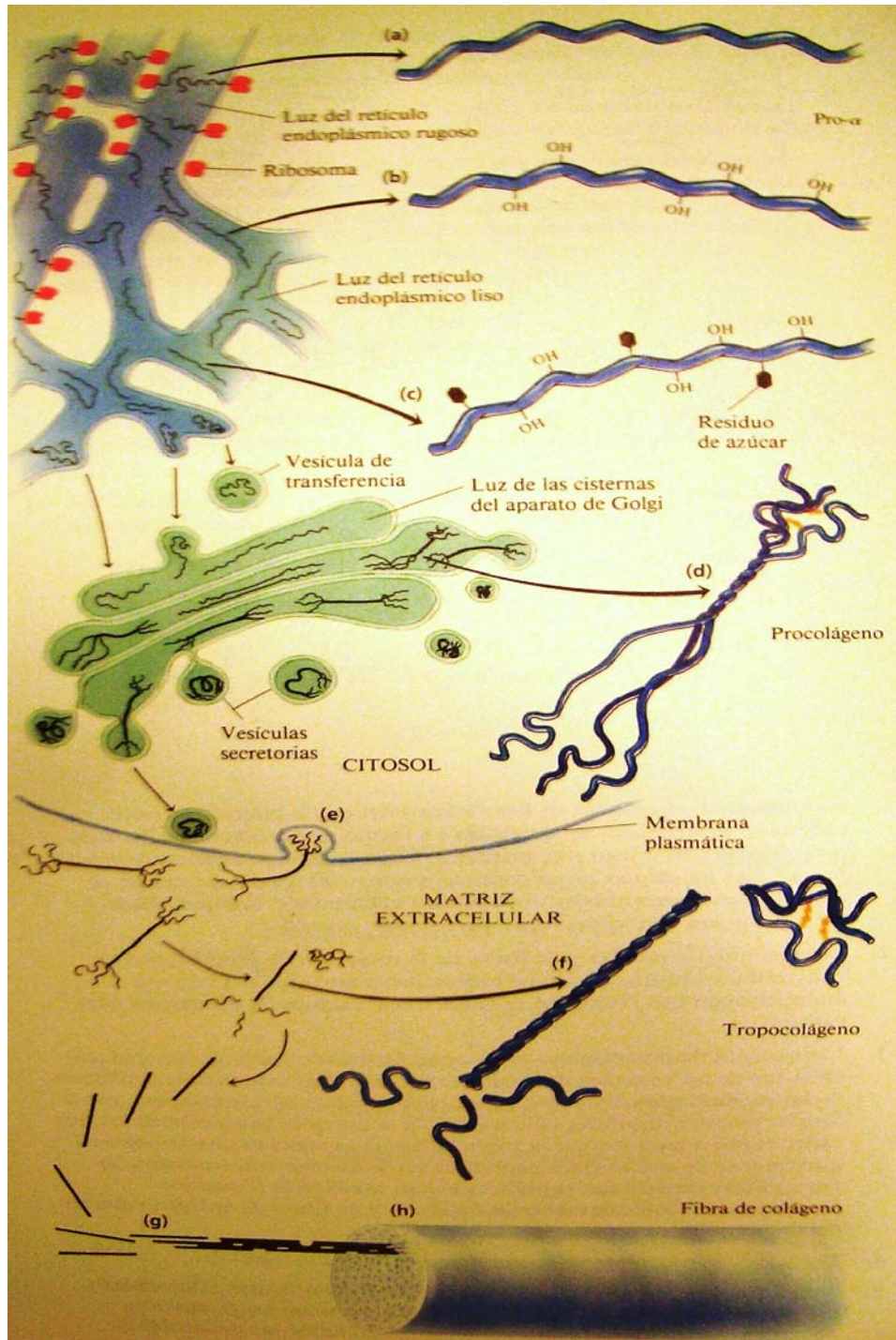


Fig. 4 Síntesis de colágena³⁹

2. MATRIZ EXTRACELULAR.

La matriz extracelular está compuesta por glicoproteínas adhesivas (laminillas y tenascinas), proteoglicanos y metaloproteasas³.

Los proteoglicanos y las glicoproteínas conectan a las células y otros elementos del tejido conectivo en la matriz extracelular.

A) GLUCOSAMINOGLUCANOS.

Entre los glucosaminoglicanos se encuentra el sulfato de heparan, heparina, sulfato de condroitina. Estos se unen por enlace covalente para formar una molécula de proteoglicano¹⁴.

B) PROTEOGLUCANOS.

Los proteoglicanos se adhieren a la “plataforma” de la matriz extracelular e interactúa con células dentro o cerca de la matriz extracelular. Se pueden agrupar en varias familias de acuerdo a la composición del núcleo de los glucosaminoglicanos. Aquellos que son ricos en leucina, tienen una estructura en forma de herradura y se encarga de favorecer las interacciones proteína – proteína. Entre ellos se encuentra la decorina, involucrada en la transducción de las señales a través de los EGF receptores³.

C) GLUCOPROTEINAS ADHESIVAS.

Existen diversos tipos según el tipo de tejido. La condronectina se encuentra en el cartílago y osteonectina en el hueso. Otras suelen dispersarse en la matriz extracelular como es la fibronectina¹⁴.

D) METALOPROTEASAS.

La matriz extracelular se considera como un sistema dinámico que modifica su composición, mediante cambios continuos de “remodelación” que incluyen síntesis y aposición de elementos nuevos y degradación de los ya existentes.

Las metaloproteasas se encargan de la degradación de la matriz extracelular y son producidas por una variedad de células: células epiteliales, fibroblastos, osteoclastos, células endoteliales, miofibroblastos, condrocitos y leucocitos. Se nombran de acuerdo al sustrato afectado de la colágena y se conocen 4 tipos de los cuales, las colagenasas se subdividen en colagenasa 1, 8 y 13³.

II. GENÉTICA.

El ser humano posee 23 pares de cromosomas. 22 de ellos se denominan autosomas, también se dice que son homólogos debido a que los miembros de cada par contienen un DNA muy parecido; el último par se consideran como cromosoma sexual, donde los varones heredan un cromosoma XX para mujeres y XY para varones.

1. MAPA GENÉTICO

El mapa genético es una representación gráfica de la ordenación y ubicación de los genes en cada cromosoma³⁶. Se construyen de manera indirecta a partir de cálculos de frecuencia de recombinación. Las distancias se miden en centimorgans(cM) (1 millón de pares de bases).

2. MAPA FÍSICO

Los mapas físicos representan la distancia entre los marcadores de un cromosoma y se expresa en kilobases(Kb) o megabases(MB).

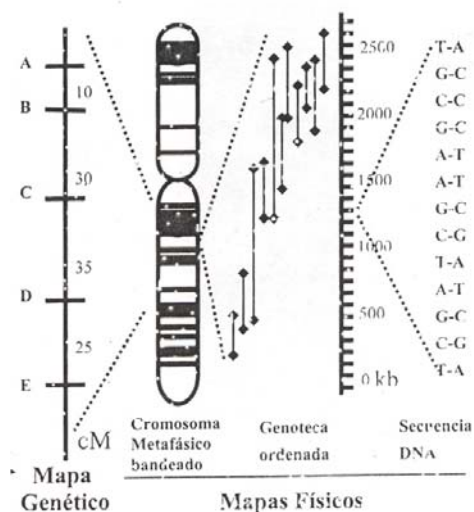


Fig.5 Representación de un mapa genético y 3 tipos de mapa físico³⁶.

3. ESTRUCTURA

Cada cromosoma presenta una constricción central denominada centrómero que divide al cromosoma en 2 brazos o telómeros, designados "p" (para brazo pequeño) y "q" (para brazo grande). Mediante tinciones es posible dividir los brazos en bandas, las cuales se designan con números empezando por la banda más centromérica.

Los genes se encuentran dentro de los cromosomas, los cuales están compuestos de ácido desoxirribonucleico (DNA). Este está compuesto de glucosa (pentosa desoxirribosa), un fosfato y 4 bases nitrogenadas donde estas forman peldaños por la combinación de 2 de ellas, unidas por enlaces débiles de puentes de hidrógeno; a ellas se le une un complejo glucosa-fosfato en sus extremos. Estos extremos se denominan '3 o '5 por el número de carbonos que contiene la desoxirribosa. Y poseen una polaridad o sentido '5 - '3. Así forman una cadena de doble hélice semejante a una escalera de caracol.

Además dentro de cada gen existen secuencias no codificantes llamadas intrones que forman el 80-90 % del gen. Su función es desconocida pero se cree que incrementa la frecuencia de recombinación meiótica y por tanto da lugar a una variedad de combinaciones alélicas³⁶. El porcentaje sobrante está formado por los exones, que son secuencias que quedan para codificar proteínas²⁶.

4. MITOSIS

El DNA es la unidad que contiene la información genética de cada progenitor transmitida a un nuevo ser. El núcleo de las células de cada uno se dividen para formar copias de sí mismas y al mismo tiempo producir e incorporar copias idénticas de su DNA a la nueva célula. En la mitosis los

puentes de hidrógeno que unen a las bases se rompen y dejan una cadena sencilla libre, la cual se une nuevamente a bases que formen una molécula DNA idéntica a la original^{26,36}.

5. MEIOSIS

La célula formada sufre una serie de divisiones cuyo proceso de división reductora es exclusivo de los gametos, llamado meiosis. La meiosis consta de 2 divisiones celulares consecutivas llamadas meiosis I y meiosis II. El proceso de recombinación o entrecruzamiento meiótico sucede en la meiosis I; donde se obtiene el 50% de la información de cada uno de los gametos por medio del intercambio de material genético.

Luego esta información obtenida en el núcleo debe ser transferida al citoplasma por medio de la transcripción y transducción para especificar la composición de las proteínas durante su síntesis.

La transcripción inicia en la región anterior al 1 exón denominado región promotora (3,000pb, según Oliva). La información de DNA (secuencia TATA, se refiere a la secuencia de DNA importante para la formación del complejo de iniciación en la transcripción del DNA) se copia a una molécula llamada RNA mensajero (mRNA). El mRNA es sintetizado por el RNA polimerasa en sentido '5 – '3. Las pares de bases se separan en 2 cadenas sencillas exponiendo sus bases libres.

Una de las RNA polimerasa se une a la región promotora donde el promotor selecciona una secuencia de DNA para el ensamblaje del mRNA, llamada cadena antisentido ('3 – '5)²⁶. Al RNA recién sintetizado se denomina RNA transcrito primario^{26,36}. Este transcrito primario experimenta un proceso de maduración, la cual sucede en 3 pasos:

- 1) Modificación del extremo '5.
- 2) Modificación del extremo '3.
- 3) Eliminación de los intrones.

Un mismo RNA transcrito primario puede ser procesado de distintas maneras, lo que permite la aparición de distintos mRNA y por tanto distintas proteínas de un mismo gen.

El siguiente paso denominado traducción participan el mRNA y otras moléculas RNA ribosomal y RNA de transferencia, que llevan a cabo la síntesis de proteínas. El mRNA maduro es transportado al citoplasma para transmitir la información a la proteína. El mRNA se une al ribosoma formando un codón, en donde a cada 3 bases nitrogenadas del mRNA se le une un aminoácido³⁶.

Este primer codón codifica para el RNA de transferencia (tRNA), molécula que transporta el aminoácido hasta los ribosomas del retículo endoplasmático en el orden correcto en que deben unirse para formar una proteína determinada. La síntesis prosigue con el siguiente aminoácido del codón; una enzima une ambos aminoácidos mediante un enlace peptídico y toda la cadena se desplaza para facilitar la unión de otro tRNA y así sucesivamente. La síntesis termina cuando el rRNA llega a un codón de terminación. No todo el mRNA se traduce²⁶.

Este intercambio permite la formación de diferentes combinaciones alélicas en el producto. Todos los cromosomas autosómicos experimentan por lo menos una recombinación.

Cuando la recombinación no se da de forma correcta se produce una recombinación no homóloga, es decir, hay una ganancia o pérdida del material genético. Y por ende da lugar a mutaciones³⁶.

6. MUTACIÓN

Las enfermedades congénitas se deben a mutaciones, termino usado para definir las variaciones permanentes en la secuencia del material genético (DNA). Estas variaciones en la secuencia se conocen como alelos. Un individuo puede presentar el mismo alelo en los 2 miembros de una pareja de cromosomas (homocigoto) o bien 2 alelos distintos (heterocigoto). Los cromosomas homólogos suelen tener diferencias de secuencia o variantes alélicas en los distintos loci. Los alelos que están presentes en un determinado locus (Posición fija de un gen dentro del cromosoma³⁶) constituyen el genotipo del individuo. Y su expresión observable llamada fenotipo⁴³. Algunos loci (plural de locus) puede tener 2 o mas alelos en un locus denominado polimorfismo.

Las mutaciones pueden ser:

- Puntual.- reemplazo de un nucleótido sin modificar cantidad.
- Longitudinal.- Pérdida o aumento del material genético:
 - 1) Delección.- Se refiere a la pérdida de material genético. Puede ser en un único nucleótido, una cadena de nucleótidos o todo un brazo del cromosoma.
 - 2) Duplicación.- Se refiere a la adición de bases idénticas del gen mutado.
 - 3) Inserción.- Mutación a través de la que se añade una o mas bases a una molécula de DNA¹⁵

Además existe la mutación de novo la cual se refiere a la recombinación de algún fragmento después de una ruptura en la estructura del cromosoma^{27,28}.

Los trastornos genéticos se clasifican en:

- monogénicos,
- cromosómicos
- multifactoriales.

Los trastornos monogénicos, también llamados mendelianos son aquellos que están determinados por un alelo específico en un solo locus en uno o varios miembros de un par de cromosomas y son causados por la sustitución de un par de bases, que origina un cambio en la secuencia de aminoácidos de las bases que pueda o no producir una consecuencia. Cuando se produce una mutación, un trastorno genético parece ser una entidad única pero con frecuencia resulta ser genéticamente heterogéneo. Esto se debe a que muchos loci (plural de locus) poseen mas de un alelo y en un locus puede existir varias mutaciones que producen trastornos clínicos indistinguibles o muy similares.

Los patrones de herencia se pueden clasificar en:

autosómicos	{ dominante	ligados al sexo	{ dominante
	{ recesivo		{ recesivo

Los fenotipos autosómicos recesivos son menos frecuentes que los dominantes. Constituyen la tercera parte de los fenotipos mendelianos reconocidos y se expresan solo en homocigotos (organismos con 2 alelos idénticos), es decir, se hereda un alelo mutante de cada uno de los padres portadores⁴³.

IV. TENASCINA-X.

1. CONCEPTO

La tenascina es una familia de glucoproteínas de la matriz extracelular del tejido conectivo. Generalmente tienen funciones antiadhesivas, de crecimiento y homeostasis de los tejidos en el adulto⁵. Se sintetizan en las células del tejido conectivo⁷. Sin embargo existen otras células, llamados células gliales, que además de actuar en el sistema nervioso central, también secretan tenascinas⁶.

En los vertebrados se distinguen 4 tipos: C, W, Y,R y X. Cada uno se expresa de manera específica. Pueden estar solos o en combinación con los otros.

La tenascina - X se encuentra en mayor proporción en la piel, tendones, ligamentos, músculo estriado, capa adventicia de vasos sanguíneos, tracto digestivo, nervios periféricos con presencia escasa de la tenascina – C^{7,31,45}. Se expresa ampliamente durante la etapa embrionaria y vida adulta^{12,31}.

2. ESTRUCTURA.

Cada tenascina esta dividida en 5 regiones: repeticiones de heptodos, repeticiones de factores de crecimiento epidérmico, dominio de fibronectina tipo III y un dominio globular C- terminal que comparte con los fibrinógenos. Todos ellos unidos en moléculas largas y extendidas⁵.

La TNXB codifica una proteína de 3816 aminoácidos: un péptido que conduce a la proteína a una vía secretoria., un dominio hidrofóbico de 3 heptodos, 18.5 de factor de crecimiento epidérmico, 31 repeticiones de fibronectina tipo III y un dominio globular C- terminal que comparte con los fibrinógenos⁴⁵.



Fig. 6 Esquema de la tenascina – X donde se representa: repeticiones de heptodos(línea ondulada), factor de crecimiento epidérmico (rombos), repeticiones de fibronectina donde 25 de ellos son susceptibles a uniones y los otros no(rectángulo), y molécula de fibrinógeno(círculo rojo)⁷.

3. FUNCIÓN

La interacción célula-matriz extracelular, es importante en la regulación del constante intercambio de señales producidas a través de la superficie de las células receptoras que interactúan con las moléculas de la matriz extracelular. Dichas interacciones controlan la actividad y morfología celular, por ello influye en el crecimiento y diferenciación celular⁷.

Las colágenas tipo I, III, V y la molécula de tropoelastina se enlazan de manera fuerte con el dominio globular C de la tenascina – X. Dichas fibras son las más afectadas en la dermis de pacientes con éste síndrome¹¹.

La tenascina - X interviene en: (1) la estabilidad de la estructura de las fibras de colágena, (2) regula la aposición de colágena^{4,5,6,33} y (3) contribuye a la elasticidad y resistencia de la dermis⁶, cuyo mecanismo se desconoce^{6,7}. Sin embargo, se muestra en estudios realizados en población bovina, la interacción de la decorina con la tenascina –X, en sus

secciones 10 y 11 de la fibronectina III^{11,12}, relacionado con las propiedades elásticas de la colágena³⁰.

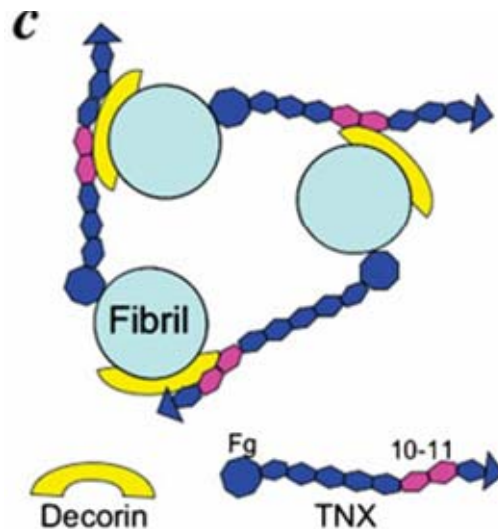


Fig. 7 Interacción de la tenascina -X con las fibras de colágena⁴.

La fibronectina III 29 de la TNX acelera la fibrilogénesis *in vivo*¹¹. Por otro lado no se observó interacción alguna cuando los dominios de fibrinógeno Fbg y las secciones 10 y 11 de la fibronectina III se encontraban por sí solos³¹.

La terminal - N de la tenascina - X esta involucrada en la formación de trímeros, cuyos polipéptidos sirven de medio de unión con las fibras colágenas y una participación central en la organización del tejido conectivo³⁰.

4. LOCALIZACIÓN DEL GEN CODIFICANTE DE LA TENASCINA - X

El complejo mayor de histocompatibilidad se localiza en el cromosoma 6 desempeña una función fundamental en la respuesta inmunitaria. Se divide en 3 regiones, donde cada una se subdivide en clase I, II y III. Las clases I y II participan en los procesos inmunitarios y a su vez están

formados por 3 genes cada uno: HLA-A, HLA-B y HLA-C; y HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR, respectivamente. A diferencia de la clase III, esta constituido por un grupo variado de proteínas que no están relacionados por su estructura sino a la presencia de estas proteínas⁴².

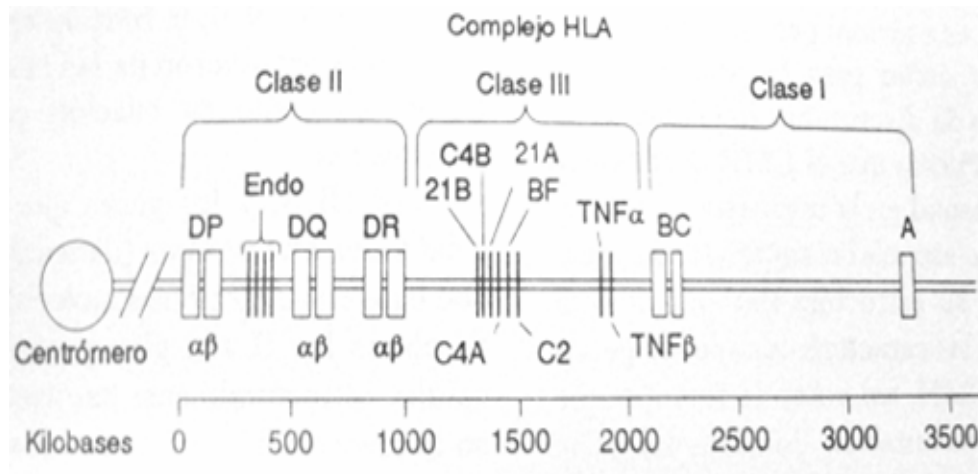


Fig.8 Esquema del Complejo Mayor de Histocompatibilidad ⁴²

La región III del Complejo mayor de histocompatibilidad esta formado por los genes: **RP1**, **C4**, **CYP21** y **TNX**, las cuales forman una unidad llamada modulo RCCX derivado de los genes arriba mencionados^{5,27}. El módulo puede ser corto o largo dependiendo del tamaño del gen C4. La mayoría de los cromosomas contienen 2 módulos de elementos similares como es el caso del cromosoma 6, aunque puede encontrarse al menos 1 módulo y hasta 4, en raras ocasiones²⁸.

La TNX esta formado por TNXB y TNXA (carente de secuencia de DNA)^{17,27}. Se localiza en el brazo corto del cromosoma en la banda 21.3 (6p21.3)⁴⁵. En el lado telomérico(modulo largo) de la región CYP21/C4 se encuentra el gen TNXA y hacia el centrómero(modulo corto) se encuentra orientado el gen TNXB con un tamaño de 2.5 kb, encargado de codificar la proteína de la tenascina - X ²⁷.

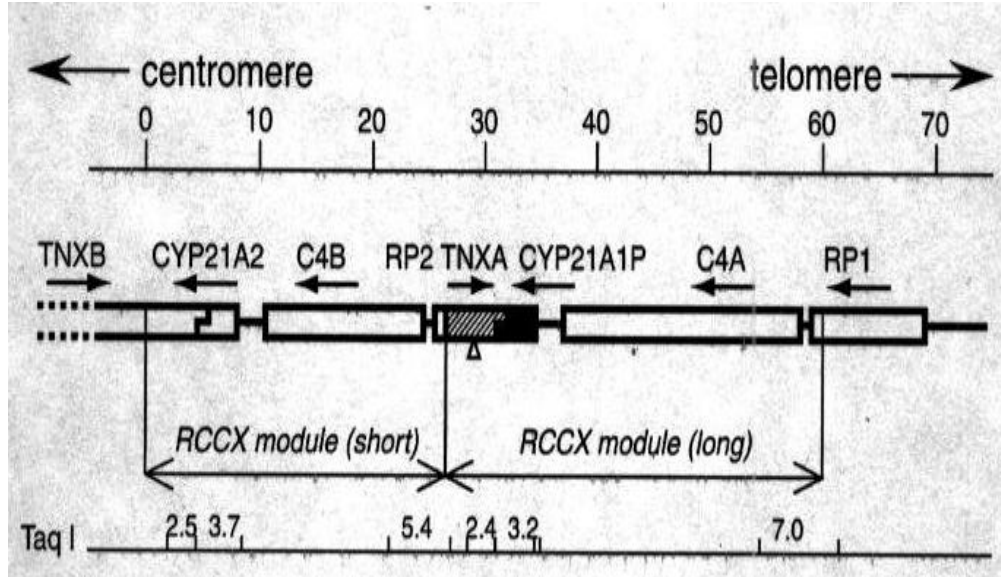


Fig. 9 Localización de la tenascina - X en el brazo corto del cromosoma 6²⁷

5. RECOMBINACIÓN GENÉTICA

Los elementos del módulo RCCX sufren cambios durante el proceso de alargamiento durante la meiosis. Este proceso abarca parte de los genes RP1, TNXB y los genes CYP21 y C4 en su totalidad. Estos mecanismos de entrecruzamiento son difíciles de entender debido a que solo se conoce el análisis del producto final por lo que no se sabe con certeza la patogenia de este síndrome. La repetición del módulo RCCX una detrás de otra promueve el desalineamiento de los elementos del módulo RCCX durante la meiosis. Si existe entrecruzamiento, se remueve uno de los módulos. En cromosomas bimodulares la parte telomérica se une a su homólogo contraparte centromérica, sitio donde se determina si el cromosoma monomodular sobrante carga con el desorden genético²⁸.

6. TRANSCRIPCIÓN EN EL GEN CODIFICANTE DE LA TENASCINA – X

La transcripción en la TNX puede iniciar desde múltiples sitios de la región promotora, debido a que carecen de secuencias de DNA (caja TATA).

Existen 3 regiones: I, II y III. No obstante estudios de DNA indican que las regiones II y III tienen poca actividad en la tenascina-X, además porque se encuentra en células malignas adrenocorticales, no así el promotor I.

El promotor I identifica el exón aun no transcrito ubicado a 10 Kb del exón que contiene la secuencia necesaria para inicio de la transcripción⁴⁵.

La TNXB ubicado en el módulo corto se transcribe parcialmente en el módulo opuesto en la secuencia '3 – '5 del gen CYP21, donde se trunca con su contraparte TNXA. Los demás elementos, entre ellos el gen CYP21 del módulo largo se dirigen hacia el lado contrario. Por esta razón estos elementos pueden producir un polimorfismo al recombinarse entre una variedad de secuencias de elementos homólogos de ambos módulos¹⁷.

7. DESCUBRIMIENTO DEL GEN DE LA TENASCINA – X

La hiperplasia adrenal congénita se debe a una deficiencia de la hidroxilasa, codificado por el gen CYP21. En estudios genéticos se observa el traslape de la terminal '3 de los genes CYP21A2 y TNXB. Esto ocasiona la eliminación del gen CYP21A2 causada por una división desigual en la meiosis²⁸.

Además dicha recombinación crea un híbrido no funcional TNXB/TNXA resultado de la división de novo entre un cromosoma bimodular y uno monomodular (alelo es portador del desorden genético)²⁸ que ocupa sitio de delección 120kb de la unión exón-intrón presente en la TNXA normalmente⁴⁷. Así la TNX se inactiva porque la abertura del exón se encuentra truncada con un segmento de tamaño 30 kb en la delección 120kb, normal en el gen XA⁴.

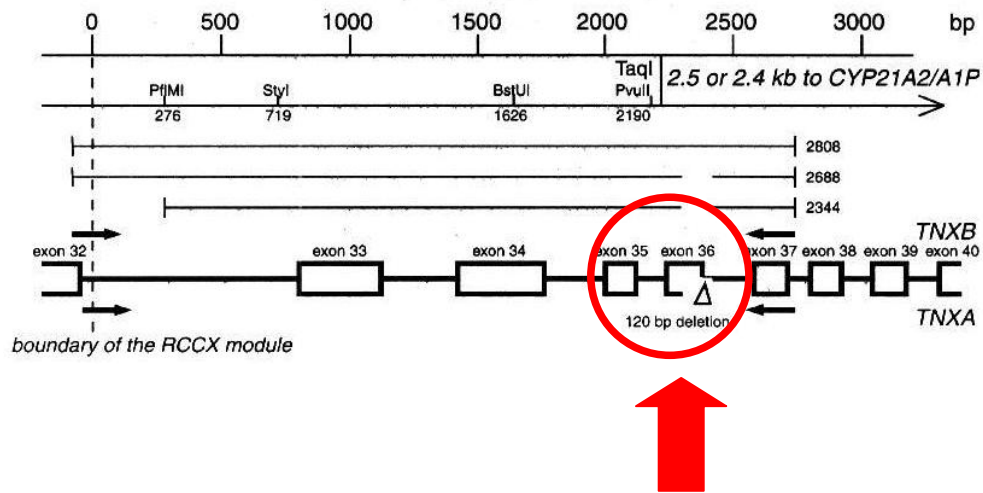


Fig. 10 Sitio de delección 120 kb del gen TNXA²⁷

V. SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS.

1. DEFINICIÓN

Es un grupo heterogéneo de alteraciones en la síntesis de colágena. Existen 3 mecanismos: 1) deficiencia de las enzimas participantes, 2) mutación de las cadenas alfa de colágena, 3) haploinsuficiencia (proteína disfuncional)³⁴. La hipermovilidad articular por deficiencia de tenascina - X se relaciona con este último mecanismo^{47,49}. Schalkwijk J. et al. (2001) encuentra la ausencia de mRNA de la TNXB⁴ en cultivos de fibroblastos, herencia de tipo autosómico recesivo y ausencia de cicatrices atróficas en pacientes estudiados. Con ello concluye que la deficiencia de tenascina - X por ausencia de su gen codificante, carácter recesivo y fenotipo único se considere como otro subtipo más a la clasificación⁴. Mao JR confirma la función de la tenascina - X en la etiopatogenia de este subtipo en particular del síndrome en base a estudios in vitro realizados en ratones, se encuentra que ratones sanos despojados de la TNX adquieren las mismas características fenotípicas en el ser humano con Síndrome de Ehlers - Danlos por deficiencia de tenascina - X.

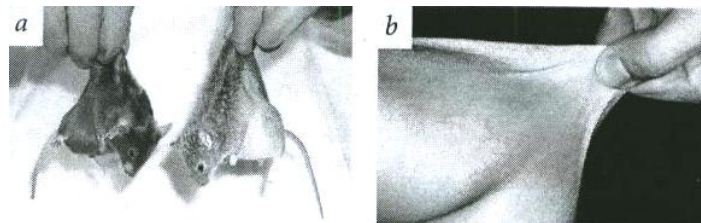


Fig. 11 Comparación de la elasticidad por deficiencia de tenascina - X en a) roedores, b) pacientes con Síndrome de Ehlers - Danlos³³

2. CLASIFICACIÓN

Inició en los años 60, pero no fue hasta 1986, cuando se estableció criterios para diferenciar los diferentes tipos existentes y se basó en la experiencia clínica y conocimientos médicos de aquella época. Avances recientes en bioquímica así como la creciente experiencia clínica han permitido realizar cambios en la clasificación hasta llegar a la actual, propuesta por Beighton en 1997 ^{1,2}.

- Tipo clásico.

Se subclasifica en tipo I y II. Los tejidos afectados son: piel y articulaciones. La piel se observa una textura lisa y aterciopelada. Presentan contusiones con facilidad seguidas de cicatrices extensas sobre todo en rodillas, codos, frente y barbilla. Incluso tienden a la dislocación por hipermovilidad de las articulaciones en cadera, hombros, codos, rodillas o clavícula.

- Tipo hipermovilidad.

Se afecta principalmente las articulaciones de huesos largos como dislocaciones parcial o completa. El dolor crónico es frecuente en estos pacientes.

- Tipo vascular.

Se observa una fascie característica de ella. Se caracteriza por apariencia translúcida de la piel, contusiones extensas y principalmente ruptura o fragilidad de los vasos sanguíneos.

- Tipo cifoescoliosis.

Los síntomas mas frecuentes son hipermovilidad articular generalizado, curvatura anormal progresiva de la espina dorsal, actividad locomotor reducido en recién nacidos, pueden verse afectados los ojos y vasos sanguíneos.

- Tipo artroclasia.

Se caracteriza por dislocación de cadera bilateral e hipermovilidad de la cadera al nacimiento. También pueden experimentar disminución de la masa ósea, escoliosis y tono muscular bajo.

- Tipo dermatosparaxis.

Estos individuos presentan fragilidad de la piel y traumatismos leves con extrema facilidad sin dejar cicatrices extensas. Se forman bolsas en los contornos de los ojos dando una apariencia de edad mayor en jóvenes con éste síndrome. Pueden aparecer hernias.

- Otros.

Aquellos subtipos aún no clasificados se excluyen en las categorías anteriores porque no se han definido con claridad. En esta categoría se encuentran asociados al cromosoma-X, autosómicos dominantes y autosómicos recesivos. Presentan acortamiento de los huesos, cicatrización pobre, dislocación e hipermovilidad articular, ruptura capilar, hiperelasticidad leve y moderada^{19,46}.

En esta tabla se puede mostrar los diferentes tipos del Síndrome de Ehlers – Danlos, cada uno de ellos se deben a mutaciones en enzimas que intervienen en la síntesis de colágena. A excepción de la tenascina – X, un componente de la matriz extracelular.

SUBTIPO	HERENCIA	GEN MUTADO
Clásico	Autosómico dominante	Col5A1 ,COL5A2
Hipermovilidad	Autosómico dominante	DESCONOCIDO
Vascular	Autosómico dominante	COL3A1
Escofoliosis	Autosómico recesivo	Lisil hidroxilasa
Artroclasia	Autosómico dominante	COL1A1,COL1A2
Dermatosparaxis	Autosómico recesivo	Procolagena N – peptidasa
Otros(Tenascina – X)	Autosómico recesivo	TNXB

Cuadro comparativo de la tenascina – X en comparación a los demás en relación a tipo de herencia y gen defectuoso¹⁶.

3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Este síndrome se caracteriza por: hiperelasticidad, hipermovilidad articular y fragilidad vascular en todas sus variantes. Puede estar acompañado de dolor articular crónico, tiempos de sangrado prolongado, hematomas, murmullos en la válvula mitral⁴⁴ y fatiga¹⁶. Aquella causada por la deficiencia de tenascina – X y el clásico tienen síntomas similares. Se distingue de ella por:

1. Presentar anomalías en la morfología de las fibras elásticas de la dermis^{4,11}.
2. Las fibras de colágena muestran forma y tamaño normal. La densidad y el número de fibras está reducida.

3. La hipermovilidad articular como síntoma cardinal del síndrome esta dada por la ausencia total de la tenascina – X⁴⁸.
4. Ausencia de cicatriz atrófica y proceso de cicatrización relativamente normal.
5. Dislocaciones en articulaciones de huesos largos³².

Además se observado la presencia de divertículos intestinales y obstrucción de las vías aéreas. No se descartan murmullos en la válvula mitral de pacientes con deficiencia de tenascina-X^{32,37}. Aún cuando la presencia de tenascina -C compensa su ausencia en el mantenimiento de las paredes de los vasos sanguíneos³⁷.

4. DIAGNÓSTICO

Es difícil en ocasiones. Existe gran semejanza con otras enfermedades y aún diagnosticado el síndrome como tal, hay confusión en cuanto a que la sintomatología es similar entre los 6 subtipos. Además no existen estudios genéticos específicos para ello. Se basa principalmente en los hallazgos clínicos y antecedentes familiares^{2,44}.

En 1997, Beighton² establece un criterio mayor para realizar el diagnóstico diferencial entre otras patologías como son el Síndrome de Marfan, Síndrome de hipermovilidad articular benigna y Cutis laxa, Osteogénesis imperfecta^{16,48}. El criterio menor se utiliza para diferenciar entre los varios subtipos.

- Criterios mayores: Hiperelasticidad de la piel, hipermovilidad articular (mayor a 5 puntos en la escala de Beighton^{2,49}) y presencia de cicatrices atróficas.
- Criterios menores: Textura lisa y afelpada de la piel, hipotonía muscular, retraso en el desarrollo motriz, hematomas,

dislocaciones recurrentes, complicaciones quirúrgicas, antecedente familiar positivo.

Aún se utiliza estos criterios en la actualidad. Existe una prueba física para determinar el grado de laxitud de los tejidos basados en una escala numérica:



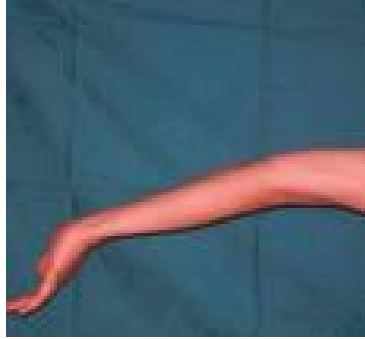
1. Flexionar las falanges a más 90° (1 punto por cada falange).



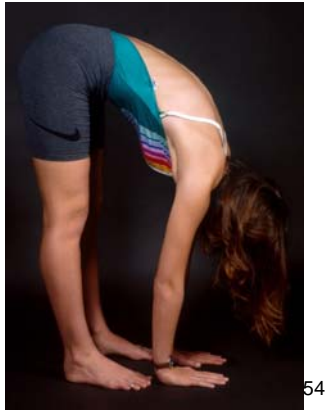
2. Estirar el pulgar hasta alcanzar el antebrazo. (1 punto por cada pulgar).



3. Extender las rodillas mas de 10°(1 punto por cada rodilla).



4. Extender los codos mas de 10° (1 punto por cada miembro).



5. Flexionar el tronco hacia delante con las rodillas extendidas hasta que las palmas de las manos

Existen estudios microscópicos de biopsias de piel que dejan ver anomalías de grosor, morfología y cantidad en la ultraestructura de las fibras del tejido conectivo. En tinciones especiales se puede apreciar la composición de éstas².

5. TRATAMIENTO

Se basa principalmente en tratamientos paliativos y preventivos. En caso de tratamientos que involucren procedimientos quirúrgicos, pueden tratarse bajo cuidados específicos en donde la fragilidad vascular y tiempos de sangrado prolongado estén comprometidos.

Estos pacientes no pueden realizar actividades físicas de contacto o alto impacto, porque pueden sufrir lesiones desde leves hasta severas como dislocaciones, hematomas. Sin embargo requieren fortalecer sus músculos sin llegar a lastimarse. Las enfermeras participan activamente en la educación de estos pacientes con terapia física y ocupacional. Éstas deben enseñar los cuidados y protecciones usados en la vida cotidiana. Además se recomienda revisiones periódicas del estado de nutrición y salud en general (ojos, corazón, piel, articulación y crecimiento en niños con dicho síndrome)⁴⁴.

En dolores articulares fuertes puede usarse analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Y en caso de heridas, suplementos de vitamina C²⁹.

Los cuidados especiales de la piel se limitan en el uso de jabones suaves y parches de cualquier tipo que contengan pegamento, evitar exposición al sol así como uso de protectores solares y ropa de manga larga⁴⁴.

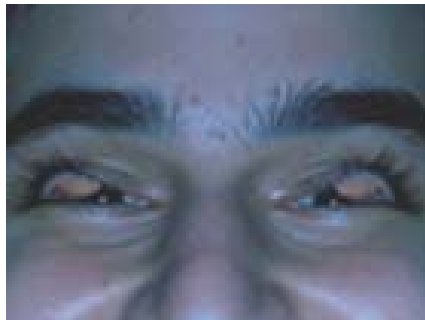
6. PRONÓSTICO

El Síndrome de Ehlers-Danlos es una condición crónica, con distintos grados de severidad que limitan las actividades de la vida diaria. La mayoría de ellos tienen una vida normal a excepción de aquellos con alteraciones en los vasos sanguíneos que pueden provocar complicaciones fatales²⁹.

VI. MANIFESTACIONES ORALES.

1. EXPLORACIÓN EXTRAORAL

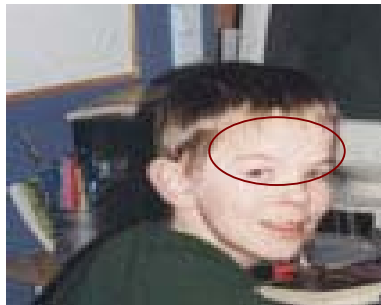
- Hiperelasticidad de los párpados (signo de Metenier)¹⁰.



21

- Luxaciones repetidas del epicanto⁵⁵.
- Disfunción de la articulación temporomandibular causadas por reducción y hemorragia del tejido intracapsular(chasquido, crepitación, trismus)^{1,8}.
- Trastornos musculares^{1,55}.

- Hipertelorismo⁵⁵.



23



24

- Cabello disperso⁵⁵.

- Naríz estrecha y arqueada⁵⁵.



20

2. EXPLORACIÓN INTRAORAL.

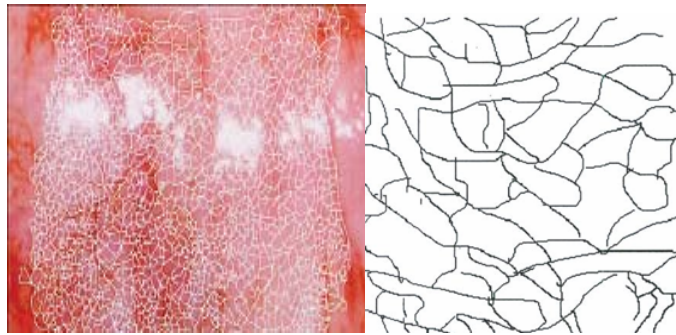
A) TEJIDO PERIODONTAL

La encía se observa eritematosa, con hiperplasia leve a moderada, la cual no se debe a lesiones por agentes patógenos³⁸.

Periodontitis generalizada precoz seguida de pérdida de órganos dentarios^{8,55}.

B) MUCOSA BUCAL

Lesión del tejido al mínimo contacto inclusive con los instrumentos de exploración bucal. El epitelio oral y lámina propia se ven afectados⁸. Estudios de alta resolución fotográfica muestran una red vascular alterada, trayecto tortuoso e irregular^{1,9} que traen como consecuencia una distribución pobre de oxígeno y nutrientes a los tejidos¹.



Red vascular en pacientes con Síndrome de Ehlers - Danlos(derecha), Anatomía vascular normal (izquierda)⁹

C) PALADAR⁵⁵



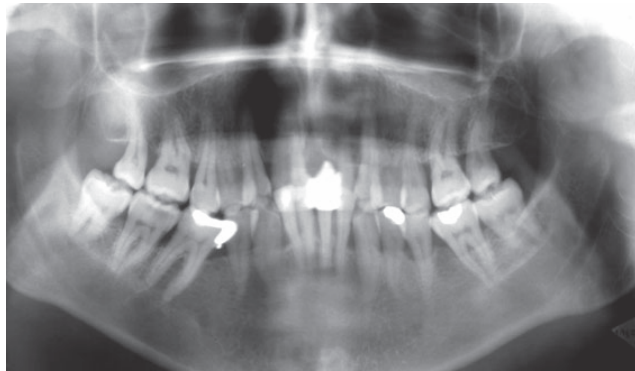
Comúnmente es arqueada⁵⁵.

18

D) ÓRGANOS DENTALES

En la anatomía oclusal de premolares y molares las cúspides son altas y fisuras muy profundas. Radiográficamente se observan cálculos en las cámaras pulpares y las raíces son cortas y deformes.

Se ha reportado un caso con múltiples dientes supernumerarios⁵⁵.



Radiografía panorámica, donde se muestra raíces atípicas y pérdida ósea severa⁸.

E) LENGUA

50% de los pacientes con éste síndrome, la lengua puede alcanzar la punta de su nariz (signo de Gorlin)¹.



21

F) Frenillo labial y lingual¹⁰.



Figura B y D presencia de frenillo labial y lingual respectivamente, A y D ausente¹⁰.

VII. CUIDADOS EN EL CONSULTORIO DENTAL.

Estos pacientes pueden someterse a procedimientos realizados comúnmente en el consultorio dental⁴⁶. Sin embargo las visitas deben ser cortos y el odontólogo tendrá cuidado en no realizar maniobras bruscas. Aquellos pacientes con murmullos en la válvula mitral, no presentan síntomas pero se asocian a palpitaciones y fatiga. Se recomienda antibiótico con el fin de evitar complicaciones como la endocarditis con amoxicilina y eritromicina de forma oral así como ampicilina, gentamicina y vancomicina intramuscular antes de realizar cualquier procedimiento donde involucre una infección que pueda llegar al torrente sanguíneo²². El ecocardiograma se sugiere como revisión periódica³⁷.

Articulación temporomandibular.

Tratamientos conservadores y no invasivos⁸.

Anestesia.

La inyección de anestésico en cualquier procedimiento se debe tener sumo cuidado en la técnica de aplicación sobre todo en el bloqueo del nervio alveolar inferior porque puede provocar hematomas^{46,55}.

Cirugía menor y maxilofacial.

Se reserva a casos extremadamente graves. La hemorragia puede dificultar el procedimiento. Cuando exista riesgo de hemorragia, puede aplicarse desmopresina intranasal por la capacidad de elevar la liberación discreta del factor VIII de coagulación.

El uso de protectores acrílicas sobre heridas de primera intención en sustitución de suturas. Si llega a suturarse, no causar tensión del tejido y

colocar los puntos que abarquen secciones más extensas de los extremos a unir¹.

Endodoncia.

Se recomienda calcular la duración de cada sesión debido a los descansos repetidos del paciente durante el procedimiento para evitar lesiones de la articulación temporomandibular así como dislocación de vértebras cervicales por la posición adquirida en el sillón dental y para la mejor visión del odontólogo hacia la cavidad oral.

El pronóstico de órganos dentales con cálculos pulpares y morfología anormal de las raíces suele ser reservada o negativa¹.

Ortodoncia.

Tratamientos en ortodoncia, las fuerzas aplicadas deben ser menores a un paciente normal⁵⁵, no hay resorción dental pero puede sufrir lesiones en el ligamento periodontal al igual que los aparatos ortodóncicos con el roce de la mucosa bucal. Y al término del tratamiento prolongar el tiempo del uso de los retenedores¹.

Técnica de cepillado.

La encía suele afectarse por el cepillado diario. Las cerdas del cepillo deben ser blandas y ejecutar técnica de barrido con fuerza ligera contra los órganos dentarios⁵⁵. El enjuague bucal se recomienda como refuerzo de la higiene y el uso del hilo dental en el retiro de restos alimenticios o placa en zonas interproximales, difíciles de alcanzar con el cepillo. La limpieza con torundas humedecidas con antiséptico para aquellos pacientes sensibles al tacto⁸.

CONCLUSIONES.

El tejido conectivo se encuentra en todo el cuerpo humano. La magnitud de su presencia así como su función de recubrimiento y de sostén pudiera ser poco relevante. Este síndrome impide a estos pacientes realizar actividades comunes a la vida diaria. Pero pueden contar con una vida normal, siempre y cuando se tengan los cuidados físicos y dietéticos necesarios. No existe una terapia farmacológica que mejore la condición de esta enfermedad debido a su origen genético. Solo se limita a tratamientos de tipo preventivo y paliativo.

El conocimiento del Síndrome de Ehlers – Danlos data de varias décadas donde hasta la fecha se han encontrado más de 11 variedades, aunque el tipo clásico es el más predominante. La mayoría de los subtipos se deben a alteraciones por diversas moléculas participantes en la síntesis de colágena. El síndrome por deficiencia de tenascina – X se debe a la ausencia de esta proteína esencial en la matriz extracelular del tejido conectivo cuya principal función es la de estabilizar las fibras de colágena existentes y el medio de unión entre fibras recién formadas.

Aún cuando la función de la tenascina – X se vea afectada por una haploinsuficiencia no se considera como un subtipo aparte del síndrome. La deficiencia parcial y total de la tenascina – X resultan en 2 alteraciones distintas del tejido conectivo, donde la hipermovilidad articular por haploinsuficiencia de la tenascina – X se observa en cualquier paciente con Síndrome de Ehlers – Danlos, Síndrome de hipermovilidad articular benigno o en Cutis laxa.

Por ello el conocimiento de las manifestaciones sistémicas permitirá tomar las medidas necesarias antes de iniciar cualquier tratamiento aún cuando se refieran a procedimientos simples e inofensivos como lo es la profilaxis. Además podrá sospechar de este síndrome basado en los

hallazgos bucales más frecuentes como movilidad y pérdida de órganos dentarios, sangrado de la encía y mucosa oral con el más leve contacto e hipermovilidad de la lengua. Por otro lado, los músculos permiten la apertura, cierre de la mandíbula y control de la masticación con ayuda de la articulación temporomandibular para permitir un desplazamiento libre y normal cuyas estructuras también están formadas por colágena. La dislocación recurrente de la articulación temporomandibular es un signo pantognomónico de éste síndrome. La noción del conjunto de los hallazgos orales encontrados en estos pacientes conducirá al odontólogo a una atención adecuada del paciente y podrá intervenir en el autocuidado de la higiene oral contra la aparición de caries y sarro por medio de la enseñanza de técnicas de cepillado y formación de hábito diario como medida preventiva. Y en pacientes severamente afectados, la planeación del tratamiento se deberá discutir en conjunto con diferentes especialistas para elegir la mejor opción a beneficio del paciente.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Abel D. Mark, Carrasco R. Lee. *Ehlers – Danlos syndrome: classifications, oral manifestations, and dental considerations*. Oral surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006, 102(5): 582-90.
2. Beighton P, Paepe A de. *EDS nosology, Villefranche , 1997*. Am J. Med Genet 1998,77:31-37.
3. Bosman T. Fred. *Functional structure and composition of the extracellular matrix*. J Pathol 2003, 200: 423-428.
4. Bristow J. Carey W. *Tenascin-X, collagen, elastin and the Ehlers-Danlos syndrome*. Am J Med Genet Semin Med Genet 2005, 139(1):24-30.
5. Chiquet Ehrismann Ruth, Chiquet Matthias. *Tenascins: regulation and putative functions during pathological stress*. J Pathol 2003, 200: 488 – 499.
6. Chiquet- Ehrismann Ruth, Tucker P. Richard. *Connective tissues: signaling by tenascins*. Journal of biochemistry and cell biology 2004, 36:1085- 1089.
7. Chiquet Ehrismann Ruth. *Tenascins*. Journal of biochemistry and cell biology 2004, 36: 986 – 990.
8. De Coster J Peter, Martens C. Luc. *Oral health in prevalent types of Ehlers – Danlos syndromes*. J Oral Pathol Med 2005, 34:298-307.
9. De Felice Claudio, Bianciardi Giorgio. *Abnormal oral vascular network complexity in Ehlers – Danlos syndrome*. Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004, 98: 429 - 34.
10. De Felice, Toti Paolo. *Absence of inferior labial and lingual frenula in Ehlers – Danlos syndrome*. The Lancet 2001, 357:1500-02.
11. Egging David, Berkmortel van den Franka, Taylor Glen. *Interactions of human tenascin-X domains with dermal extracellular matrix molecules*. Arch Dermatol Res 2007, 298: 389-396.

12. Elefteriou Florent, Exposito Jean-Yves, Garrone Robert, Lethias Claire. *Binding of tenascin-X to decorin*. FEBS Letters 2001,495:44-47.
13. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina general. 6ta ed. Ed. Médica Panamericana.2005.Tomo I. Pp 185-188.
14. Gartner P. Leslie,Hiatt L. James. Texto de Atlas de Histología. 2da ed. Ed. Mc Graw-Hill Interamericana. 2002. Pp.69 – 72, 109.
15. Geneser Finn. Histología. 3era ed. Ed. Médica Panamericana,2000. Pp.145.
16. Hamel B.C.J. *Ehlers - Danlos syndrome*. The Netherlands Journal of Medicine. 2004, 62(5):140 – 142.
17. Hsien – Hsiung Lee. *Chimeric CYP21P/CYP21 and TNXA/TNXB genes in the RCCX module*. Molecular genetics and metabolism 2005, 84: 4 – 8.
18. <http://depts.washington.edu/hiv aids/oral/case1/fig1q.html>
19. <http://health.enotes.com medicine-encyclopedia>.
20. http://ortho info.aaos.org/fact/thr_report.cfm?Thread_ID=572&topcategory
21. <http://www.dermatlas.med.jhmi.edu/derm>
22. http://www.medicinenet.com/mitral_valve_prolapse/page3.htm
23. http://www.csh.dk/veje_til_viden/artikelsamling/Skoletema/MarkEhlersDanlos.html
24. <http://www.newhair.com/resources/mp-2002-scalp-laxity.asp>
25. <http://www.whonamedit.com>
26. Jorde B. Lynn, Carey C. John. Genética medica. 3era ed. Ed. Elsevier. 2005. Pp.13, 15 – 17, 35 – 36.
27. Koppens F.J. Paul, Hoogenboezem Theo, Degenhart J. Herman. *Carriership of a defective tenascin –X gene in stereoid 21- hidroxylase deficiency patients: TNXB-TNXA hybrids in apparent large scale gene conversions*. Hum Mol Genet 2002, 11(21): 2581-2590.
28. Koppens PFJ, Smeets HJM. *Mapping of a denovo unequal crossover causing a deletion of the 21 – hidroxylase (CYP21A2) gene and a non-*

- functional hybrid tenascin – X (TNXB) gene.* J. Med. Genet 2003, 40: e53.
29. Lawrence J. Elizabeth. *The clinical presentation of Ehlers-Danlos.* Adv Neonatal Care. 2005, 5(6):301-314.
30. Lethias Claire, Carisey Alexandre. *A model of tenascin-X integration within the collagenous network.* FEBS Letters 2006, 580: 6281-6285.
31. Lethias Claire, Elefteriou Florent. *Identification and characterization of a conformational heparin-binding site involving two fibronectin type III modules of bovine tenascin-X.* The Journal of Biological Chemistry 2001, 276(19): 16432-16438.
32. Lindor NM, Bristow J. *Tenascin-X deficiency in autosomal recessive Ehlers-Danlos syndrome.* AM J Med Genet A. 2005, 135(1): 75-80.
33. Mao JR, Taylor Glen, Dean B. Willow. *Tenascin – X deficiency mimics Ehlers – Danlos syndrome in mice through alteration of collagen deposition.* Nature genetics 2002, 30:421 – 425.
34. Mao JR, Bristow J. *The Ehlers –Danlos Syndrome: on beyond collagens.* J Clin Invest 2001, 107: 1063-1069.
35. Mathews K. Christopher. Holde Van K.E. *Bioquímica.* 2da ed. Ed. McGraw Hill Interamericana. 1999. Pp.503-505.
36. Oliva Rafael, Ballesta Francisca. *Genética médica.* 3era ed. Ed. Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona. 2004, Pp. 35 – 38, 47 – 48, 50, 339.
37. Peeters A.C.T.M., Kucharekova M. Timmermans J. *A clinical and cardiovascular survey of Ehlers-Danlos syndrome patients with complete deficiency of tenascin-X.* The Netherlands Journal of medicine 2004, 62(5): 160-162.
38. Perez A. Luis. Al Shammari F. Khalaf. *Treatment of periodontal disease in a patient with Ehlers – Danlos Syndrome. A case report and literature review.* J Periodontol 2002, 73(5): 564 – 570.
39. Rawn David *Bioquímica.* Ed. Interamericana McGraw Hill. 1989. Vol I. Pp.84-94.

40. Roskoski Robert Jr. Bioquímica. 2da ed. Ed. Mc Graw Hill Interamericana.1998 Pp.193.
41. Schalkwijk J, Zweers C Manon. *A recessive form of the Ehlers-Danlos Syndrome caused by tenascin-X deficiency*. N Engl J Med 2001, 345(16): 1167-1175.
42. Stites P. Daniel, Terr I. Abba. Inmunología básica y clínica.8va ed. Ed. El Manual Moderno, 1996. Pp.75-76, 80-81.
43. Thompson W. Margaret,McInnes R.Genética en medicina.4ta ed. Ed. Mc Graw Hill Interamericana.1999. Pp. 51-55,64
44. Whitelaw E. Sara. *Ehlers-Danlos Syndrome, Classical type: case management*.Pediatric nursing 2003, 29(6):423-426.
45. Wijesuriya D. Sujeewa , Bristow J, Miller WL. *Localization and analysis of the principal promoter for human Tenascin-X*. Genomics 2002, 80: 443-452.
46. www.medicinenet.com/script/main/artasp?articlekey=7552 .
47. Zweers MC, Bristow J, Steijlen PM. *Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers- Danlos syndrome*. Am J. Hum. Genet. 2003, 73: 214-7.
48. Zweers MC, Hakim J. Alan, Grahame Rodney. *Joint hypermobility syndromes*. Arthritis and Rheumatism 2004, 50(9): 2742 – 2749.
49. Zweers MC, Kucharekova M. *Tenascin – X: a candidate gene for benign joint hipermobility syndrome and hypermobility type Ehlers – Danlos syndrome?*. Ann Rheum Dis 2005, 64: 504 – 505.
50. <http://www.meddean.luc.edu>
51. <http://www1.linkclub.or.jp/~och-gim/Image/Ehlers-Danlos%202.jpg>
52. http://www.medicosecuador.com/reumatologia_aldia/rev_vol_8/hipermobilidad.
53. <http://www.lifebridgehealth.org/sinaibody.cfm?id=2006>
54. www.gfmer.ch/genetic_diseases_v2/gendis_detail_list.php?cat3=110
55. Letourneau Yves, Pérusse Rénaud. Oral Manifestations of Ehlers – Danlos síndrome. J. Can. Dent. Assoc 2001, 67:330-4.