

# Síndrome de Ehlers-Danlos, variante musculocontractural. Informe de un caso

Daniela Franco-Buenaventura<sup>1</sup>, Julián Ramírez-Cheyne<sup>2</sup>, Wilmar Saldarriaga-Gil<sup>2</sup>

## RESUMEN

El síndrome de Ehlers-Danlos comprende un conjunto de trastornos hereditarios que comparten hiperextensibilidad de la piel, hipermovilidad articular y fragilidad tisular manifiesta como disminución de la fuerza de tensión y de la integridad de la piel y las articulaciones. La frecuencia de este síndrome, para todas las variantes combinadas, se ha estimado en 1 en 5000 a 1 en 10 000 personas. Sin embargo, se desconocen la prevalencia e incidencia exactas. Entre las variantes descritas de Ehlers-Danlos se incluye la musculocontractural, cuyas principales características son las siguientes: dismorfismo craneofacial típico, contracturas congénitas de los pulgares y los dedos, pie equinovaro, cifoescoliosis, hipotonía muscular, piel fina hiperextensible, facilidad para el desarrollo de equimosis, cicatrices atróficas, acrogeria, hipermovilidad de las articulaciones y problemas oculares. Se presenta un caso de dicha variante y se hace una breve revisión de la literatura.

## PALABRAS CLAVE

*Defectos Congénitos; Enfermedades del Tejido Conectivo; Síndrome de Ehlers-Danlos*

## SUMMARY

### **Ehlers-Danlos syndrome, musculocontractural variant. A case report**

Ehlers-Danlos syndrome comprises a group of hereditary disorders that share skin hyperextensibility, joint hypermobility and tissular fragility manifested as diminished tensile strength and integrity of skin and joints. The estimated frequency, for the whole group, is 1 in 5.000 to 1 in 10.000 people. Nevertheless, the exact prevalence and incidence are unknown. One of the described subtypes of Ehlers-Danlos is the musculocontractural, whose primary characteristics include typical craneofacial dysmorphism, congenital thumb and

---

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

<sup>2</sup> Médico, Profesor, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Correspondencia: Julián Ramírez Cheyne; juracheyne@gmail.com

Recibido: agosto 5 de 2015

Aceptado: Agosto 18 de 2015

Cómo citar: Franco-Buenaventura D, Ramírez-Cheyne J, Saldarriaga-Gil W. Síndrome de Ehlers-Danlos, variante musculocontractural. Informe de un caso. Iatreia. 2016 Jul-Sep;29(3):352-358. DOI 10.17533/udea.iatreia.v29n3a09.

fingers contractures, club foot, kyphoscoliosis, muscular hypotony, thin hyperextensible skin, easy bruising, atrophic scarring, acrogeria, joint hypermobility, and ocular problems. We present a case of this variant and a brief literature review.

## KEY WORDS

*Congenital Abnormalities; Connective Tissue Diseases; Ehlers-Danlos Syndrome*

## RESUMO

### **Síndrome de Ehlers-Danlos, variante musculoesquelética. Informe de um caso**

A síndrome de Ehlers-Danlos compreende um conjunto de transtornos hereditários que compartilham hiperextensibilidade da pele, hipermobilidade articular e fragilidade tissular manifesta como diminuição da força de tensão e da integridade da pele e as articulações. A frequência desta síndrome, para todas as variantes combinadas, se há estimado em 1 em 5.000 a 1 em 10.000 pessoas. Embora, se desconhecem a prevalência e incidência exatas. Entre as variantes descritas de Ehlers-Danlos se inclui a musculoesquelética, cujas principais características são as seguintes: dimorfismo craniofacial típico, contraturas congénitas dos polegares e os dedos, pé equinovaro, cifoescoliose, hipotonia muscular, pele fina hiperextensível, facilidade para o desenvolvimento de equimoses, cicatrizes atróficas, acrogeria, hipermobilidade das articulações e problemas oculares. Se apresenta um caso de dita variante e se faz uma breve revisão da literatura.

## PALAVRAS CHAVE

*Defeitos Congénitos; Doenças do Tecido Conectivo; Síndrome de Ehlers-Danlos*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) comprende un conjunto de trastornos hereditarios que comparten entre sus características: hiperextensibilidad de la piel, hipermovilidad articular y fragilidad tisular (1) manifiesta como disminución de la fuerza tensil y de la integridad de la piel y las articulaciones.

La primera descripción clínica detallada de este síndrome fue en 1892 y se le atribuye a Tschernogobow (2), aunque Beighton en 1993 describió un caso del siglo IV a. C. (3). Sin embargo, el síndrome debe su nombre a reportes hechos en 1901 por Edward Ehlers, un dermatólogo danés, y en 1908 por Henri-Alexandre Danlos, un médico francés experto en la química de los trastornos de la piel. Ehlers y Danlos compilaron las características pertinentes y delimitaron exactamente el fenotipo de este grupo de trastornos. Entre las variantes descritas del SED se incluye la musculoesquelética.

La frecuencia de este síndrome, para todas las variantes combinadas, se ha estimado en 1 en 5000 a 1 en 10 000 personas, y afecta por igual a individuos de todas las razas. Sin embargo, aún se desconocen la prevalencia e incidencia exactas.

Los síntomas pueden no ser notorios hasta cierto momento de la vida, y la reducción en la esperanza de vida no es una característica común de los pacientes que lo padecen, excepto en aquellos que tienen la variante vascular. En dichos pacientes, la esperanza de vida promedio es de 50 años debido a que las arterias de mediano calibre del tracto gastrointestinal y de otros órganos tienden a la ruptura espontánea (2).

La morbilidad en el SED está relacionada con su fisiopatología primaria e incluye luxaciones y/o dolor debido a la hiperlaxitud crónica de las articulaciones (4), y cicatrización y curación anormales de las heridas debido a la fuerza de tensión anormal en la piel; además, puede presentarse prolapso rectal (5). Algunos pacientes con este síndrome pueden hacer "contorsiones asombrosas" e incluso han presentado sus maniobras públicamente alcanzando cierta fama y títulos del calibre de "El Hombre de Caucho de la India", "La Dama Elástica" y "El Pretzel Humano" (2).

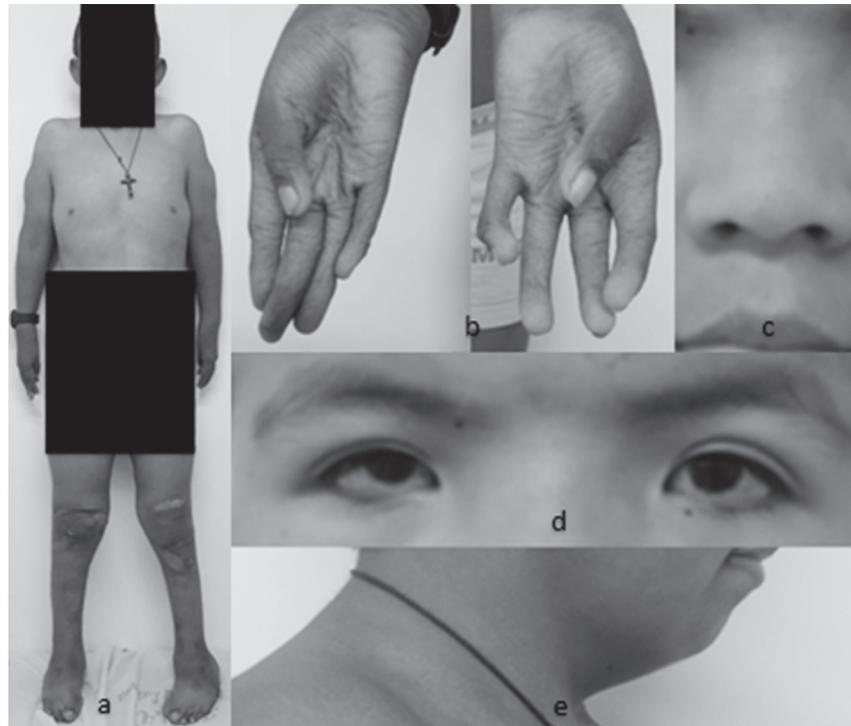
## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo masculino de 12 años de edad, remitido a la consulta de Dismorfología Pediátrica por dismorfismo y sangrado fácil. Sexto producto de madre G6P6M1. Ambos padres originarios de la misma región geográfica y mayores de 35 años en el momento del embarazo. Sin evidencia de exposición a teratógenos. Nació a término por parto vaginal no

institucional, por lo cual se desconocen la talla y el peso al nacer.

Al interrogatorio y el examen físico se encontró un paciente con peso de 37,5 kg ( $P = 50$ ), talla de 1,36 m ( $P < 3$ ), perímetro cefálico de 53 cm ( $P = 50$ ), braquicefalia, occipucio prominente, hipertelorismo ocular, distancia entre los cantos internos 4,5 cm ( $P > 97$ ), distancia interpupilar 6,3 cm ( $P > 97$ ), distancia entre los cantos externos 10 cm ( $P > 97$ ), fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, epicanto, microcórnea, anillo gris alrededor del iris, miopía, astigmatismo, filtrum largo, labio superior delgado, dientes apiñados, paladar

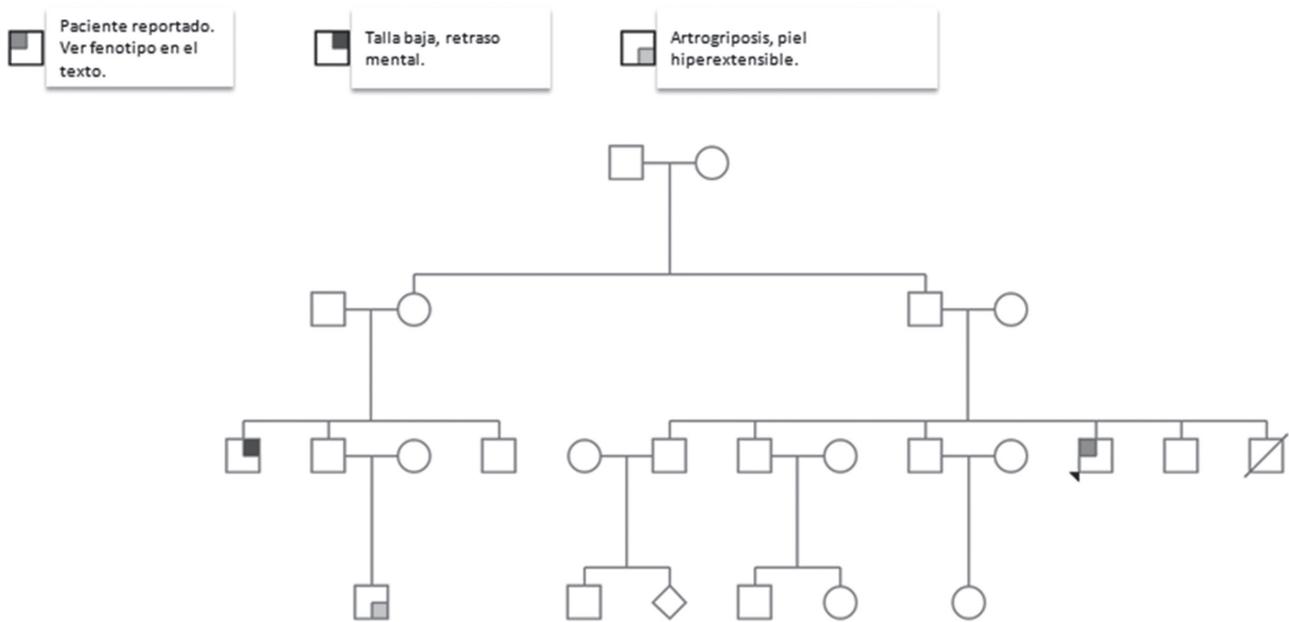
alto, orejas grandes, lisas y en copa, pectus plano, distancia intermamaria 20,5 cm ( $P = 97$ ), abdomen prominente con diastasis de los rectos, criptorquidia bilateral, pene incluido, artrogriposis distal (pie equinovaro, camptodactilia en los miembros superiores e inferiores, pulgares aductos), hiperlaxitud articular, piel hiperlaxa y aterciopelada (figura 1), múltiples hematomas y equimosis grandes y persistentes con traumas leves, déficit marcado de la cicatrización, hiperalgesia con la presión, comunicación interauricular tipo seno, estenosis de la arteria pulmonar derecha y retraso del desarrollo psicomotor.



**Figura 1.** a) Orejas aladas, tórax plano, hipertelorismo mamario, cicatrices atróficas, pie equinovaro bilateral corregido; b) acrogeria, camptodactilia, pulgares aductos; c) nariz corta, filtrum largo, labio superior en forma de tienda; d) cejas arqueadas, epicanto, raíz nasal ancha, microcórnea; e) retrognatia Se consideró como fenotipo compatible con el SED musculocontractural tipo 1, causado por una mutación en el gen CHST14 (carbohidrato sulfotransferasa-14)

Se conoce la existencia de un familiar en cuarto grado de consanguinidad con fenotipo similar al del

paciente en cuestión (artrogriposis e hiperextensibilidad de la piel) (figura 2).



**Figura 2. Heredograma sugestivo de trastorno autosómico recesivo**

## DISCUSIÓN

El SED puede ser causado por varias anomalías en la síntesis y el metabolismo del colágeno y otras proteínas del tejido conectivo, entre ellas las microfibrillas y las fibras elásticas. Las anomalías en el tejido conectivo de los pacientes con este síndrome resultan de defectos en la fuerza, la integridad, la elasticidad y demás propiedades de este tejido (6).

Las características de cada variante del SED surgen de la distribución corporal de los componentes de la matriz extracelular. Esto se debe a que cada tejido, órgano y sistema expresa un arreglo específico de las proteínas conectivas. Además, las interacciones de los componentes de la matriz extracelular son específicas de cada tejido (2).

Las "contorsiones asombrosas" que pueden hacer algunos pacientes con SED, además de despertar curiosidad y de significar fama y reconocimiento cuando son presentadas en público, despiertan una sospecha de diagnóstico cuando son identificadas en un examen físico. Sin embargo, y desafortunadamente,

muchos pacientes viven años sin ser diagnosticados (7). A pesar de que ha habido muchos avances relacionados con la base molecular de algunas formas del síndrome, el diagnóstico se hace básicamente a partir de una evaluación clínica cuidadosa, teniendo siempre en cuenta la dificultad impuesta por el hecho de contar con fenotipos superpuestos entre las variantes. El 50 % de los pacientes afectados no se pueden clasificar solamente a la luz de la clínica. Incluso recurriendo a las pruebas moleculares, a veces es imposible hacer el diagnóstico. Una concepción prevalente, pero errada, es que hallazgos específicos en biopsias de piel pueden confirmar o descartar el diagnóstico de SED. Ningún hallazgo histopatológico identifica a los pacientes con este síndrome; por esta razón, las biopsias de piel no se deben obtener para confirmar o descartar un diagnóstico, pero pueden estar indicadas para hacer cultivos de fibroblastos para estudios bioquímicos y moleculares específicos. Por lo anterior, en la mayoría de los casos se debe confiar en el diagnóstico clínico (2).

Todas las variantes del SED presentan las mismas características físicas básicas en diferentes grados de intensidad: hiperextensibilidad de la piel, hipermovilidad articular y fragilidad tisular (1). La clasificación en alguna de las variantes se hace con base en sus propias características clínicas adicionales.

Entre las variantes descritas del SED está la musculoesquelética, cuyo fenotipo incluye dismorfismo craneofacial típico, contracturas congénitas de los pulgares y demás dedos, pie equinovaro, cifoescoliosis,

hipotonía muscular, piel fina hiperextensible, facilidad para el desarrollo de equimosis, cicatrices atróficas, acrogeria, hipermovilidad de las articulaciones y problemas oculares (6). Sin embargo, la variante musculoesquelética, a su vez se ha dividido en tipos 1 y 2. Aunque ambos tienen herencia autosómica recesiva, el tipo 1 (MIM #601776) es causado por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas del gen CHST14 ubicado en 15q14 (8), mientras que el tipo 2 (MIM #615539) se debe a mutaciones homocigotas en el gen DSE ubicado en 6q22 (9).

**Tabla 1. Comparación del síndrome de Ehlers-Danlos musculoesquelético con el del paciente reportado**

Ehlers-Danlos musculoesquelético tipo 1	Ehlers-Danlos musculoesquelético tipo 2	Paciente aquí reportado
Emaciación		Talla baja
Braquicefalia, fontanelas amplias con cierre retrasado	Braquicefalia, fontanela anterior abierta	No
Frente amplia y plana, microrretrognatia en la infancia, mandíbula prominente y asimetría facial en la adolescencia	Bosa frontal	Frente amplia, microrretrognatia
Orejas de baja implantación, rotadas y grandes, hipoacusia	Orejas prominentes	Orejas grandes, lisas y en copa
Escleróticas azules, hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, estrabismo, miopía, glaucoma, microcórnea, desprendimiento de la retina, anomalías de la cámara anterior	Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, telecanto, escleróticas azules	Hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, epicanto, microcórnea, anillo gris alrededor del iris, miopía, astigmatismo
Nariz corta, columela hipoplásica, filtrum largo		Filtrum aparentemente largo
Labio superior delgado, boca pequeña en la infancia, paladar alto y arqueado, paladar hendido	Paladar alto y arqueado, labios en forma de tienda, apiñamiento dental	Labio superior delgado y en forma de tienda, paladar alto, dientes apiñados
Anomalías valvulares, defecto auricular septal	Foramen oval persistente	Comunicación interauricular tipo seno, estenosis de la arteria pulmonar derecha
Hematomas subcutáneos recurrentes		Múltiples hematomas y equimosis grandes y persistentes con traumas leves
Hemoneumotórax		No
Pectus excavatum, pectus delgado y plano, hernia hiatal		Pectus plano, hipertelorismo mamario
Hernia umbilical, diastasis de los rectos, constipación, perforación diverticular, obstrucción duodenal		Abdomen prominente con diastasis de los rectos
Criptorquidia, hidronefrosis, cistitis, vejiga grande	Hernia inguinal	Criptorquidia bilateral, pene incluido

**Tabla 1. Comparación del síndrome de Ehlers-Danlos musculocontractural con el del paciente reportado (continuación)**

Ehlers-Danlos musculocontractural tipo 1	Ehlers-Danlos musculocontractural tipo 2	Paciente aquí reportado
Osteopenia leve en la niñez, contracturas múltiples congénitas, hiperlaxitud articular, dislocaciones articulares, anomalías de tendones, escoliosis, hipermovilidad de hombros y articulaciones pequeñas, pulgares aductos en la infancia, aracnodactilia, dedos cilíndricos o ahusados, artrogriposis distal, pies equinovaros, valgos y planos	Hiperlaxitud articular, aracnodactilia, pulgares aductos, pies equinovaros	Artrogriposis distal (pie equinvaro, camptodactilia en miembros superiores e inferiores, pulgares aductos), hiperlaxitud articular
Piel hiperextensible, frágil, con cicatrización lenta y atrófica, equimosis; hiperalgesia con la presión; múltiples pliegues palmares; infecciones subcutáneas recurrentes	Cicatrización lenta y atrófica	Piel hiperlaxa y aterciopelada, múltiples hematomas y equimosis grandes y persistentes con traumas leves, déficit marcado de la cicatrización, hiperalgesia con la presión
Masa muscular disminuida, hipotonía	Debilidad muscular generalizada	Masa muscular disminuida
Retraso psicomotor grueso, retraso mental, ventrículos levemente agrandados	Retraso motor grueso, atrofia cerebral leve generalizada	Retraso psicomotor grueso

En el caso aquí reportado se hizo un diagnóstico clínico de SED musculocontractural tipo 1, con base en el análisis de las anomalías descritas en OMIM (*online Mendelian inheritance in man*) para los tipos 1 y 2 del SED musculocontractural (tabla 1).

Se dieron las recomendaciones pertinentes a la familia del paciente y se le hizo la consejería genética correspondiente a la herencia autosómica recesiva.

## AGRADECIMIENTOS

A los departamentos de Morfología y Pediatría de la Universidad del Valle, y especialmente al paciente y la familia que permitieron que este reporte llegara a ser realidad.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la investigación y publicación de este caso se firmó el debido consentimiento informado por parte de los tutores del paciente para la toma de fotografías, la revisión de la historia clínica y la publicación de lo anterior.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno por declarar

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nomenclature, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet.* 1998 Apr;77(1):31-7.
2. Medscape [Internet]. Nueva York: Medscape; c1994-2015 [cited 2015 Feb 12]. Defendi GL. Genetics of Ehlers-Danlos Syndrome. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/943567-overview>
3. Beighton P. The Ehlers-Danlos syndromes. In: McKusick's Heritable Disorders of Connective Tissue. 5<sup>th</sup> ed. Maryland Heights: Mosby; 1993. p. 189-93.
4. Chen CW, Jao SW. Images in clinical medicine. Ehlers-Danlos syndrome. *N Engl J Med.* 2007 Sep;357(11):e12.
5. Childs SG. Musculoskeletal manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. *Orthop Nurs.* 2010 Mar-Apr;29(2):133-9; quiz 140-1. DOI 10.1097/NOR.0b013e3181d243f4.

6. Rombaut L, Malfait F, Cools A, De Paepe A, Calders P. Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *Disabil Rehabil.* 2010;32(16):1339-45. DOI 10.3109/09638280903514739.
7. Gawthrop F, Mould R, Sperritt A, Neale F. Ehlers-Danlos syndrome. *BMJ.* 2007 Sep;335(7617):448-50.
8. OMIM [Internet]. Baltimore, Maryland: Johns Hopkins University; c1966-2015 [cited 2015 Feb 12]. O'Neill M. Ehlers-Danlos Syndrome, Musculocontractural type 1; EDSMC1. Available from: <http://omim.org/entry/601776>
9. OMIM [Internet]. Baltimore, Maryland: Johns Hopkins University; c1966-2015 [cited 2015 Feb 12]. O'Neill M. Ehlers-Danlos Syndrome, Musculocontractural type 2; EDSMC2. Available from: <http://omim.org/entry/615539>

