

Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular (SEDV), Antes Llamado SED Tipo IV

Jaime Bravo S.

Deptos. de Reumatología,

Hospital San Juan de Dios y Clínica Arauco Salud.

jaime.bravos@gmail.com

www.reumatologia-dr-bravo.cl

Resumen

El Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular (SEDV) es una enfermedad genética poco frecuente, pero que es necesario conocer, ya que puede causar complicaciones graves y a veces fatales. Se debe a una alteración del colágeno, que es el que forma la matriz de todos los tejidos, la que causa debilidad de las arterias, y tejidos de diferentes órganos y se caracteriza por hematomas frecuentes, aneurismas y rupturas arteriales, como también, rupturas del colon, del útero grávido y neumotórax espontáneo. Al igual que otros tipos de SED, el SEDV puede tener piel laxa, artralgias e hipermovilidad articular, pero ésta en menor grado. Ya que ésta es una enfermedad infrecuente y no bien conocida por los médicos, en la mayoría de los casos el diagnóstico no se hace sino cuando se produce una complicación severa. El conocer el diagnóstico con anterioridad puede salvar la vida del enfermo.

Palabras clave: Alteraciones hereditarias de la fibra colágena, Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular, Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV.

Summary

Vascular Ehlers-Danlos Syndrome (VEDS) is a rare but important genetic disease, since it can cause serious and even fatal complications. It is due to an alteration of the collagen that forms the matrix of all tissues. Its alteration causes weakness of arteries and tissues of different organs, and is characterized by frequent hematomas, arterial aneurisms and arterial ruptures, as well as damage to organs (colon rupture, uterine rupture during labor and spontaneous pneumothorax). Like other types of EDS, VEDS can have lax skin, arthralgias and, to a lesser degree, joint hypermobility. Since this is an infre-

quent disease and not well known by physicians, diagnosis in most cases is not made until a severe complication occurs. Knowing the diagnosis in advance can save the patient's life.

Key words: Hereditary alterations of collagen fiber, Vascular Ehlers-Danlos Syndrome, Ehlers-Danlos Syndrome type IV.

El colágeno es una proteína que forma la matriz extracelular. Una de sus características es darles solidez a los tejidos. Las Alteraciones Hereditarias de la Fibra Colágena (AHFC) alteran el colágeno, produciendo síntomas que afectan tanto al sistema músculo-esquelético como a muchos otros órganos.

El SEDV es una de las AHFC, como se puede ver en la Tabla 1.

El SEDV es poco frecuente, pero por su gravedad es necesario tenerlo presente y con mayor razón si existe algún familiar con esta patología. Los síntomas son semejantes a los del Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA), cuya frecuencia es del 40% en la población chilena y que no tiene la gravedad del SEDV. El diagnóstico de SEDV debe ser hecho por un médico que esté familiarizado con estas enfermedades. La casuística personal del autor es que de 1.200 enfermos con SHA, sólo 60 pacientes tienen SEDV y de éstos sólo con diagnóstico presuntivo (sin confirmación biológica o molecular).

El SEDV, como todos los Síndromes de Ehlers-Danlos (SED), al ser causado por una alteración genética del colágeno, se caracteriza por hiperlaxitud articular y fragilidad de los tejidos. El diagnóstico diferencial con el Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA) radica en que es

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS ALTERACIONES HEREDITARIAS DE LA FIBRA COLÁGENA (AHFC)⁽¹⁾	
A) SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS (SED): Los 10 tipos iniciales se han reducido a seis:	
SED Clásico (SEDC)	Antes llamado SED tipo I-II
Síndrome de Hiper movilidad Articular (SHA)	Antes llamado SED tipo III
SED Vascolar (SEDV)	Antes llamado SED tipo IV
SED tipo Cifo escoliosis	Antes llamado SED tipo VI
SED tipo Artro calasia	Antes incluido en el SED tipo VII
SED tipo Dermatop araxis	Antes incluido en el SED tipo VII
B) SÍNDROME DE MARFAN (SMF)	
C) OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OI).	

de mayor gravedad, por una mayor tendencia a la ruptura de arterias y órganos. La piel es suave y transparente, con gran tendencia a los hematomas, y pueden tener una facies característica (cara triangular, ojos hundidos, labio superior fino y falta de tejido adiposo facial). Estos enfermos son poco laxos, presentando sólo hiper-extensibilidad de los dedos. Debido a la fragilidad arterial, suelen presentar aneurismas, disección o ruptura arterial.

Por debilidad de los tejidos pueden tener ruptura del colon o del útero grávido. Las rupturas arteriales son más frecuentes durante el embarazo. Otras complicaciones, como problemas de columna, várices, hernias, escoliosis, pie plano, tendencia a la artrosis y osteoporosis a temprana edad, pueden presentarse. En nuestro estudio en enfermos con SEDV publicado en 2006⁽²⁾ encontramos Osteopenia u Osteoporosis en el 50% y Disautonomía (fatiga crónica, mareos y a veces lipotimias, por hipotensión arterial) en un 39%, lo que explica la mala calidad de vida de estos pacientes. Es por ello el interés de diagnosticar precozmente estos enfermos, para su enfoque terapéutico.

El SEDV se debe a una alteración del colágeno tipo III, que se encuentra en la piel, articulaciones y, en especial, en las arterias, colon y útero. El colágeno es una proteína

formada por tres moléculas de procolágeno, enrolladas en forma de una hélice, lo que le da firmeza. El colágeno es, pues, la matriz de todos los tejidos, es como el “acero de la construcción”, y su alteración produce debilidad de los tejidos, lo que se traduce en desgaste (artrosis, osteoporosis); desgarros de tendones o músculos; dilataciones; várices, aneurismas; quistes de todo tipo, rupturas arteriales de pulmón, colon y útero grávido.

El SEDV se considera como una de las “enfermedades raras”, ya que es muy poco frecuente y, según el patólogo Peters Byers,⁽³⁾ al analizar esta patología en 400 casos de esta enfermedad, estima que la frecuencia sería de un caso en una población de 50.000 a 100.000 personas. El diagnóstico de SEDV se puede confirmar en cultivos de fibroblastos y electroforesis de proteínas en biopsias de piel. Si este estudio es positivo, se puede hacer un estudio genético molecular. Éste consiste en identificar cuál es la mutación del gen COL3A1, que es la causante del SEDV, lo que sirve para dar consejos de genética familiar. La confirmación diagnóstica y el estudio genético-molecular se pueden hacer para el SEDV (en EE.UU.), pero no para el SHA, ya que en esta última enfermedad no se conoce todavía el gen causal. En el 50% de los casos el SEDV tiene herencia Autosómica Dominante y en el otro 50% se expresa como una enfermedad sin antecedentes familiares (“forma esporádica del SEDV”), el que de ahí en adelante sigue siendo familiar.⁽⁴⁾ Al tener herencia Autosómica Dominante, basta que uno de los padres tenga la mutación del gen COL3A1 para que el 50% de los hijos padezcan SEDV. Los no afectados no transmiten la enfermedad. Si los padres no tienen la alteración genética y se trata de una forma esporádica de SEDV, es muy poco probable (1% a 5%) que el hijo en el próximo embarazo tenga SEDV.

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Los síntomas y signos están dados por la alteración del colágeno que produce fragilidad de arterias y tejidos.

La piel es pálida, transparente (las venas se ven especialmente en el pecho y abdomen) y muy frágil, presentando hematomas en forma espontánea o con traumatismos mínimos. Hay mala cicatrización de las heridas, con tendencia a queloides, cicatrices “papiráceas” (piel muy delgada y arrugada, como pergamino). Hay poca hiperlaxitud de la piel.

Cara típica de EDSV: Cara triangular, ojos hundidos, labio superior fino y falta de tejido adiposo de la cara (Figura 1).

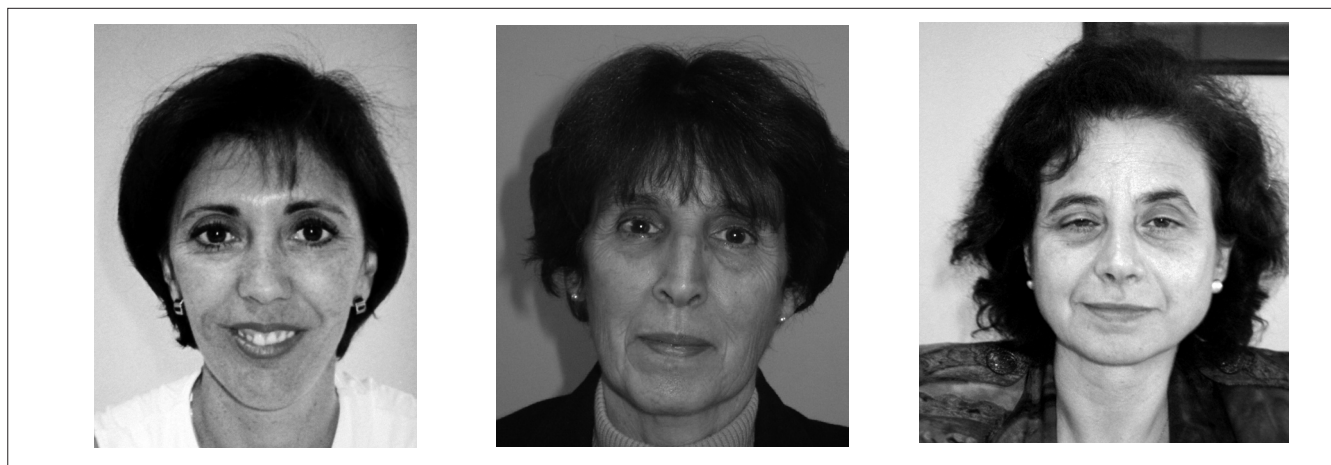


Figura 1. Facies típica de Ehlers-Danlos Vascular.

Articulaciones: Estos enfermos no son muy laxos, a diferencia del SHA y el SED Clásico, ya que por lo general o no tienen hiperlaxitud o sólo tienen hiperlaxitud de los dedos. Pueden tener torceduras de tobillos, esguinces y subluxaciones articulares.

Ruptura de vasos sanguíneos: Debido a la fragilidad capilar, tienen hematomas importantes y frecuentes, sin golpes o con traumas pequeños. Lo grave es que pueden tener aneurismas, disecciones y rupturas arteriales, que pueden ser fatales. Durante el embarazo hay mayor riesgo de rupturas arteriales abdominales. A veces hay várices importantes a temprana edad, que tienen tendencia a sangrar y cuya corrección quirúrgica puede ser riesgosa por la gran fragilidad de las venas.

Síntomas cardiovasculares: Suele haber arritmias, prolapso de la válvula mitral, e incluso, muerte súbita.

Alteración del sistema nervioso autónomo: Puede haber Disautonomía,⁽⁵⁾ caracterizada por fatiga crónica, mareos y presíncope o desmayos. Además estos pacientes suelen tener palpitaciones, mareos e intolerancia por el frío y el calor.

Problemas gineco-obstétricos: Pueden tener abortos, infertilidad, rupturas arteriales durante el embarazo, hemorragias y desgarros perineales e incluso ruptura del útero durante el parto.

Ruptura de órganos: Ruptura del colon, a veces debido a diverticulosis, lo que se puede complicar con abdomen agudo por peritonitis. Debido a falla de la elasticidad del pulmón se puede producir neumotórax espon-

táneo, sin mediar trauma alguno. En ciertos casos pueden preexistir bulas pulmonares. Las paredes del útero son frágiles y suelen ocurrir perforaciones durante intervenciones médicas o se puede romper durante el esfuerzo del parto.

Anomalías congénitas: Riñón doble, pie plano, cavo, zambo, pie egipcio, vértebra de transición, espondilolistesis, etc. Los niños, debido a la alteración del colágeno, pueden nacer con subluxación de la cadera y ocasionalmente sin pared abdominal, lo que, asociado a criptorquidia bilateral y a anomalías de las vías urinarias, constituye el síndrome de Prune-Belly.⁽⁶⁾

Otros signos: Acrogeria (manos avejentadas, con artrosis por lo general). Ruptura de tendones o músculos, como ruptura del manguito rotador en el hombro o ruptura de ligamentos cruzados de la rodilla. Fístulas arteriovenosas. Recesión de las encías. Historia de algún familiar cercano con aneurisma cerebral, rupturas arteriales o muerte súbita antes de los 30 años, sin causa aparente.

En resumen, puede haber complicaciones graves como:

- Hemorragias y hematomas importantes, que en los niños se suele confundir con maltrato infantil, y en los adultos, como maltrato familiar.
- Ruptura intestinal.
- Ruptura de tendones, ligamentos o músculos.
- Neumotórax espontáneo.
- Infertilidad. Abortos. Ruptura de útero grávido.
- Aneurismas cerebrales, que se pueden romper.
- Disección o rupturas arteriales.
- Arritmias. Prolapso de la válvula mitral.
- Muerte súbita de personas jóvenes, sin causa aparente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se puede sospechar en presencia de hematomas importantes y recurrentes, historia de ruptura de tendones, esguinces y subluxaciones, hiperlaxitud sólo de los dedos, várices a temprana edad, facies típica de SEDV y especialmente ante historia de rupturas arteriales o de órganos (pulmón, colon, útero). Ayuda al diagnóstico si hay historia de aneurisma cerebral, o ruptura del útero o muerte súbita de algún familiar cercano joven, sin causa aparente, o algún familiar ya diagnosticado como SEDV. El diagnóstico presuntivo de SEDV es, pues, clínico y se hace usando el criterio de Villefrance (Tabla 2),⁽¹⁾ el que se puede confirmar con estudios bioquímicos y/o de genética molecular, los que cuestan 1.000 o 2.000 dólares y se hacen sólo en centros muy especializados.⁽³⁾

El problema radica en que por lo general el diagnóstico no se había hecho con anterioridad y sólo se hace frente a una complicación grave o en la autopsia.

TABLA 2.
CRITERIO DIAGNÓSTICO DEL SEDV (Villefrance)⁽¹⁾

a) Signos mayores:

- Piel delgada y transparente (se ven las venas).
- Aneurismas, disección arterial o ruptura arterial, intestinal o uterina.
- Hematomas espontáneos, frecuentes.
- Facies típica de SEDV (cara triangular, con ojos hundidos, el labio superior delgado y con falta de tejido adiposo de la cara) (Figura 1).

b) Signos menores:

- Acrogeria (manos avejentadas).
- Hipermovilidad de pequeñas articulaciones de los dedos. Estos enfermos por lo general no tienen hiperlaxitud de otras articulaciones.
- Ruptura de tendones o músculos.
- Pie equino varo.
- Várices precoces.
- Fístulas arteriovenosas.
- Neumotórax espontáneo.
- Recesión de las encías.
- Historia familiar de muerte súbita de algún familiar cercano joven, sin causa aparente.

Nota: Se requieren dos signos mayores para el diagnóstico clínico. Los signos menores ayudan al diagnóstico. La confirmación diagnóstica se logra con exámenes bioquímicos o genéticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se plantea con:

• **Con otras AHFC, como:**

- A) El SHA.** Si el enfermo es muy laxo, lo más probable es que tenga SHA o SED Clásico, ya que el SEDV es poco laxo.
- B) El SED Clásico,** el que tiene piel muy laxa, mala cicatrización y tendencia a las subluxaciones recurrentes o a voluntad. Hay que recordar que en varios tipos de SED puede haber hematomas, pero en el SEDV éstos son más graves (frecuentes y extensos). Los distintos tipos de SED son definitivos, así que si se tiene SHA, éste no cambiará a SEDV, ni viceversa. Puede sí haber distintos tipos de SED en una misma familia.
- C) El SED Cifoescoliótico,** el que se caracteriza por tener hematomas, fragilidad de tejidos, hipotonía, escoliosis progresiva y fragilidad del globo ocular. También puede tener rupturas vasculares.
- D) Síndrome de Marfan** en el caso de aneurisma o dilatación aórtico, pero es fácil de distinguir por el aspecto marfanoide, más ectopia lentis⁽⁷⁾ en algunos casos.

- **Con casos de vasculitis y arteritis,** como la Pan Arteritis Nodosa.
- **Con enfermedades hematológicas** que presentan hematomas, y en niños especialmente con la Enfermedad de Von Willebrand,⁽⁸⁾ ya que en ambos los exámenes de coagulación son normales.
- **Maltrato infantil o familiar.**
- **Lo más frecuente es que no se piense en las AHFC** (SHA, distintos tipos de SED, SMF y OI), ya que hay desconocimiento de estas enfermedades. Sugiero leer “Cuándo sospechar el SHA”⁽⁹⁾ y “Criterio diagnóstico del Síndrome de Marfan”.⁽⁷⁾

Para el diagnóstico de SEDV, es importante la existencia de una historia familiar de complicaciones arteriales o de ruptura de órganos e incluso de muerte súbita de algún familiar menor de 30 años, sin causa aparente.

Cuando se hace el diagnóstico de SEDV a un enfermo, hay que estudiar a la familia, en busca de otros casos, para prevenir complicaciones graves.

El diagnóstico de AHFC nos debe hacer referir algunos de estos enfermos a los cardiólogos o cirujanos cardiovasculares para detectar problemas potencialmente graves que se pueden prevenir, tratando arritmias, aneurismas, disecciones y rupturas arteriales. El diagnosticar el prolapso de la válvula mitral permite prevenir la endocarditis bacteriana.

Es necesario que a los deportistas y atletas de alto rendimiento se les evalúe con respecto al SEDV y SMF, para evitar las muertes súbitas que pueden ocurrir con ejercicios excesivos.

El conocer el diagnóstico de SEDV antes de una complicación puede salvar la vida del paciente. Es importante saber que la mayoría de los problemas serios y a veces fatales en el SEDV y el SMF, ocurren el 25% de ellos antes de los 20 años y que el 80% lo hace antes de los 40 años de edad.⁽³⁾ Por esta razón es necesario que los médicos identifiquen a estos enfermos y las familias con SEDV o SMF, para predecir futuras complicaciones severas y tratar de evitarlas o tratarlas lo más pronto posible. Estudios invasivos y procedimientos quirúrgicos pueden ser muy riesgosos en estos enfermos, debido a la fragilidad de las arterias. Sugiero ver "Posibles complicaciones quirúrgicas en el SEDV".⁽¹⁰⁾

Es posible sospechar una complicación grave sólo si se ha hecho el diagnóstico de SMF o SEDV con anterioridad. Hay que recordar que éstos son poco frecuentes, pero se deben sospechar en familiares de un afectado por el síndrome. Por ejemplo, si éste tiene dolor torácico agudo, severo, asociado a disnea, debe hacer sospechar un neumotórax espontáneo. Cefalea importante, en una persona que tiene un familiar con SEDV, debe hacer sospechar un aneurisma cerebral, el que debe ser estudiado con una angio-resonancia magnética o un angio-TAC.

En los jóvenes con SMF, aun sin síntomas, hay que estudiar la arteria aorta, la que tiende a dilatarse lentamente y puede romperse después de algunos años, si no se trata con beta-bloqueadores como el Propanolol. Es importante, pues, precisar qué tipo de AHFC tiene el paciente, ya que algunos tipos de SED, como el SEDV y el SMF, tienen mayor tendencia a complicaciones graves. De aquí la necesidad de saber distinguir una persona con hábito marfanoide que tiene SHA de una persona con Marfan. No es lo mismo tener hábito marfanoide que padecer del SMF, ya que estos últimos son potencialmente más graves. Se puede producir neumotórax espontáneo tanto en el EDSV, en el SMF como también en los SHA con hábito marfanoide, aunque menos frecuentemente. Si se hace el diagnóstico de SHA, se puede dar la tranquilidad al enfermo de que no tendrá las posibles complicaciones graves del SEDV y el SMF.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento médico efectivo. El tomar colágeno por vía oral no ayuda. La vitamina C y el DUO-CVP contribuyen a disminuir la fragilidad capilar. Lo fun-

damental es, pues, la prevención, tomando en cuenta la tendencia a hemorragias y ruptura de órganos. Se deben restringir las actividades riesgosas, debido a la fragilidad de los tejidos. Por esto se recomienda no hacer deportes de colisión, ni levantamiento de pesas. Son recomendables el Pilates, yoga, natación y la bicicleta estacionaria.

Una vez realizado el diagnóstico de SEDV **es necesario prevenir complicaciones graves**, por lo que hay que estudiar las arterias, en busca de posibles aneurismas o diseciones arteriales. Para eso el ideal es hacer una ecografía del corazón, de las carótidas y de las extremidades inferiores y un escáner de la arteria aorta, mesentéricas y renales.

Un aneurisma cerebral debe ser tratado con embolización o cirugía, para evitar su ruptura, la que puede producir hemiplejia (en el 25%) o ser fatal (en el 50%). Un abdomen agudo en estos enfermos puede no ser una apendicitis, sino una ruptura arterial o intestinal. El dispositivo intrauterino está contraindicado, ya que puede producir hemorragias o ruptura uterina. Las embarazadas que tienen EDSV pueden tener rupturas arteriales durante el embarazo, y en el parto, desgarros perineales importantes, hemorragias e incluso ruptura de útero grávido.

En el tratamiento de las complicaciones arteriales y ruptura de órganos lo fundamental es actuar con rapidez; los problemas son de suma urgencia y se requieren cirujanos cardiovasculares especializados. Un abdomen agudo o una anemia súbita, en un enfermo con SEDV, debe ser considerado una emergencia. En caso de dolor abdominal es recomendable un escáner toraco-abdominal y pelviano. Esto es aún más importante en embarazadas, ya que en ellas son frecuentes las complicaciones arteriales y de ruptura de órganos. En algunos casos menos graves es recomendable vigilancia y tratamiento medicamentoso.

En caso de hipertensión arterial, es necesario controlarla lo antes posible y evitar causas o medicamentos que eleven la presión arterial, como los antiinflamatorios y medicamentos vasoconstrictores, como también el levantar objetos pesados. Se deben evitar los enemas, las rectoscopias y los medicamentos que producen constipación.

Hay que tener presente que antiguamente la mayoría de los autores consideraba la arteriografía contraindicada en estos enfermos.⁽¹⁰⁾ Actualmente no es recomendable y sólo debe hacerse si es imprescindible. En caso de tener que efectuarla, debe hacerla una persona experimentada y emplear técnicas atraumáticas, usando catéteres muy delgados. En todo caso, es preferible hacer estudios con Eco-Doppler, Angio-TAC o Angio-Resonancia.

Se deben evitar las punciones arteriales, pero de hacerlas hay que preocuparse que la compresión de la arteria

sea más prolongada que de costumbre, para evitar hemorragias y hematomas.

Hay que alertar a los anestesiólogos de los posibles problemas al hiper-extender la mandíbula y evitar los daños a los tejidos friables.

Se deben evitar cirugías prescindibles y tener especial cuidado, ya que los tejidos y vasos sanguíneos son extremadamente frágiles. Hay tendencia a las hemorragias, a pesar de existir factores de la coagulación normales. Hay mayor tendencia a infecciones de las heridas. Son frecuentes la dehiscencia de suturas, mala cicatrización y las hernias incisionales.

El paciente con EDSV debe informar a cada médico que consulte que padece de esta condición, debido a mayor riesgo en estudios invasivos y procedimientos quirúrgicos. Además, le permite al médico estar alerta a posibles complicaciones. Es recomendable que estos enfermos usen un brazalete de alerta médica con el diagnóstico de Ehlers-Danlos Vascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1977. *Am J Med Gen* 1998; 77:31-7.
 2. Bravo JF, Wolff C. Clinical study of hereditary disorders of connective tissues in a Chilean population. Joint hypermobility syndrome and vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Rheum* 2006; 54(2):515-23.
 3. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000; 342:673-80.
 4. Perdu J. Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular (SEDV). Extraído de la web: www.maladiesvasculairesrares.com. Traducido por Dolores Mayan.
 5. Gazit Y, Nahir AM, Grahame R, Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *Am J Med* 2003; 115:33-40.
 6. Kelalis PP, King LR, Belman AB. *Clin Pediatr Urology*, 3ª. Ed., Philadelphia: WB Saunders, 1992.
 7. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Gen* 1996; 62:417-26.
 8. Karaca M, Cronberg L, Nilsson I. Abnormal platelet collagen reaction in Ehlers-Danlos Syndrome. *J Haematol* 1972; 9:465-9.
 9. Bravo JF. Sitio web personal: www.reumatologia-dr-bravo.cl
 10. Bravo JF. Precauciones y posibles complicaciones quirúrgicas de las alteraciones hereditarias de la fibra colágena (AHFC). *Rev Chilena de Cirugía* 2005; 57 (6):516-22.
-