

## **“LOS SÍNDROMES DE EHLERS-DANLOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE VILLEFRANCHE (1997)”**

Publicado en el American Journal of Genetics en Agosto de 1998.  
Traducido por Dolores Mayán

EHLERS-DANLOS SYNDROMES: Clasificación Revisada, Villefranche, 1997

**Peter Beighton, Anne De Paepe, Beat Steinmann,**

**Petros Psipouras, Richard J. Wenstrup**

Department of Human Genetics, University of Cape Town, Cape Town, South Africa (P.B.); Center for Medical Genetics, University Hospital Gent, Gent, Belgium (A.DeP.); Division of Metabolic and Molecular Diseases, University Children's Hospital, Zurich, Switzerland (B.St.); Department of Pediatrics, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT (P.T.); Division of Human Genetics, Children's Hospital Research Foundation, Cincinnati, OH (R.J.W.).

Título en inglés: Ehlers-Danlos syndromes nosology  
Correspondencia con el autor: Petros Tsipouras, M.D.  
Department of Pediatrics  
University of Connecticut Health Center  
263 Farmington Avenue  
Farmington, CT 06030

### RESUMEN

La categorización de los síndromes de Ehlers-Danlos comenzó a finales de los 60 y se formalizó en la clasificación de Berlín. Más tarde fue evidente que los criterios diagnósticos establecidos y publicados en 1988 no discriminaban adecuadamente entre los diferentes tipos de SED e incluso entre los síndromes de Ehlers-Danlos y otras enfermedades fenotípicamente relacionadas. Además, el esclarecimiento de las bases moleculares de alguno de los síndromes de Ehlers-Danlos ha añadido una nueva dimensión a la categorización de este grupo de enfermedades. Proponemos una revisión de la clasificación de los síndromes de Ehlers-Danlos basada principalmente en la causa de cada tipo. Los criterios diagnósticos mayores y menores han sido definidos para cada tipo y complementados cuando ha sido posible según los hallazgos de laboratorio. Esta clasificación revisada facilitará un diagnóstico más apropiado de los síndromes de Ehlers-Danlos y contribuirá a la delineación de enfermedades fenotípicamente relacionadas.

Palabras clave: Síndromes de Ehlers-Danlos, diagnóstico, hiperlaxitud articular, extensibilidad de la piel, fragilidad de los tejidos, roturas arteriales, enfermedades hereditarias del tejido conectivo.

## INTRODUCCIÓN

Los Síndromes de Ehlers-Danlos (SED) son un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias del tejido conectivo caracterizadas por hiperlaxitud articular, extensibilidad de la piel y fragilidad de los tejidos.

La clasificación de los SED comenzó a finales de 1960 (Beighton, 1970; McKusick, 1972) y en 1986 en una reunión en Berlín se propuso una clasificación en la que se formalizó la nomenclatura de los diferentes tipos de SED (Beighton et al. 1988). Investigaciones más recientes han aclarado algunas de las bases bioquímicas y moleculares de los SED y esto, unido al aumento de la experiencia clínica, permite un refinamiento de la nosología existente. Nos reunimos en Junio de 1997 en Villefranche-sur-Mer, Francia, con el objetivo de discutir la revisión de la clasificación. Nuestras propuestas, que son el motivo de esta comunicación, tienen como meta facilitar el desarrollo y la mejora de los siguientes aspectos de los SED:

1. Uniformizar los criterios diagnósticos tanto para la clínica como para la investigación
2. Su historia natural
3. Tratamiento
4. Consejo genético
5. Identificación de posibles áreas de investigación

Proponemos una clasificación simplificada de los SED en 6 tipos principales. El principio que nos ha guiado ha sido que sean útiles para los médicos de medicina general. Para cada tipo definimos criterios diagnósticos mayores y menores. Un criterio mayor tiene una especificidad para el diagnóstico elevada, porque es infrecuente en otras enfermedades. Es necesaria la presencia de uno ó más criterios diagnósticos mayores para el diagnóstico clínico o si existe dicho criterio, es altamente indicativo o aconseja confirmación mediante pruebas de laboratorio cuando sea posible. Uno ó más criterios diagnósticos menores contribuyen al diagnóstico de un tipo específico de SED, aunque en ausencia de criterios mayores no serán suficientes para establecer el diagnóstico. La presencia de criterios menores puede ser una sugerencia para el diagnóstico de una enfermedad parecida al SED, la naturaleza de la cual se aclarará cuando las bases moleculares que subyacen en dicha enfermedad se conozcan.

## MÉTODOS

Los autores han llegado a esta propuesta de clasificación a través de una revisión de los datos clínicos de los que se dispone actualmente, y de observaciones bioquímicas y moleculares obtenidas desde la reunión de Berlín. Este documento ha sido revisado y criticado por otros profesionales que trabajan en este campo.

### A) Comentarios generales

1. La hiperextensibilidad de la piel debe examinarse en un punto neutral, es decir, en un punto en el que la piel no esté sometida a fuerzas mecánicas o tenga cicatrices, por ej. en la superficie volar del antebrazo. Se mide estirando la piel hasta que se sienta resistencia. En niños pequeños

- puede ser difícil de medir debido a la abundancia de tejido graso subcutáneo (Beigthon et al. 1993; Steinmann et al., 1993).
2. La hiperlaxitud articular debería ser medida usando la escala de Beigthon (Beigthon et al. 1983). La hiperlaxitud articular depende de la edad, el sexo, la familia y los antecedentes étnicos. Una puntuación de 5/9 ó más define hiperlaxitud. La puntuación total se obtiene por:
    - a) dorsiflexión pasiva del meñique más de 90°; 1 punto por cada mano.
    - b) aposición pasiva del pulgar al antebrazo; 1 punto por cada mano.
    - c) hiperextensión de los codos más de 10°; 1 punto por cada mano.
    - d) hiperextensión de las rodillas más de 10°; 1 punto por cada mano.
    - e) flexión del tronco hacia delante con las rodillas completamente extendidas de manera que las palmas de la mano toquen el suelo; 1 punto.
  3. Facilidad para las magulladuras manifestada por equimosis espontáneas, frecuentemente recurrentes en las mismas áreas, que causan la característica decoloración pardusca. La facilidad para las lesiones puede ser el síntoma de presentación de un SED en la temprana infancia. En el diagnóstico diferencial deben considerarse los malos tratos. En los SED existe tendencia a un tiempo prolongado de sangrado a pesar de un estado normal de coagulación (Beigthon et al. 1993; Steinmann et al., 1993).
  4. La fragilidad de los tejidos se manifiesta como facilidad para las equimosis y la presencia de cicatrices atróficas. Las cicatrices se encuentran principalmente en los puntos de presión (rodillas, codos, frente, espinillas) y tienen una apariencia papirácea y atrófica. Con frecuencia estas cicatrices se vuelven amplias y descoloridas; la cicatrización suele estar comprometida y es muy lenta y tórpida (Beigthon et al. 1993; Steinmann et al., 1993).
  5. El prolapso de la válvula mitral (PVM) y la dilatación de la aorta proximal debe diagnosticarse mediante un Ecocardiograma, una Tomografía Computerizada o una Resonancia Nuclear Magnética. El prolapso de la válvula mitral es una manifestación muy frecuente, pero la dilatación de la aorta no es tan habitual; en una proporción pequeña de los enfermos puede ser progresivo (Leiser et al., 1980). La dilatación de la raíz aórtica debería diagnosticarse cuando el diámetro en la maniobra de Valsalva excede los límites superiores para la edad y talla (Roman et al., 1989, Roman et al., 1993). Deben utilizarse criterios exigentes para el diagnóstico del prolapso de la válvula mitral (Deveraux et al., 1987). En aquellos individuos en los que existe una dilatación aórtica, se debe considerar en el diagnóstico diferencial la ectasia anuloaórtica.
  6. El dolor articular crónico es muy habitual y las radiografías son normales (Sachetti et al., 1997). Con frecuencia es difícil precisar la localización anatómica del dolor.
  7. Aunque bien definidos los tipos Artrocalasia, Cifoescoliosis y Dermatoparaxis son considerablemente menos frecuentes que los tipos Clásico, Hiperlaxitud y Vascular (Beigthon et al. 1993; Steinmann et al., 1993).

## B) Clasificación

### TIPO CLÁSICO

#### i) Modo de herencia

Autosómica dominante

#### ii) Criterios diagnósticos mayores

- Hiperextensibilidad de la piel
- Cicatrices atróficas y amplias
- Hiperlaxitud articular

#### iii) Criterios diagnósticos menores

- Piel suave y aterciopelada
- Pseudotumores moluscoides
- Esferoides subcutáneos
- Complicaciones de la hiperlaxitud articular (luxaciones/subluxaciones, roturas de tendones, esguinces, pies planos,... Beighton y Horan, 1969)
- Hipotonía muscular, retraso importante en el desarrollo motor
- Facilidad para las equimosis
- Manifestaciones de la extensibilidad y fragilidad de los tejidos (por ej. : hernia de hiato, prolapso rectal en la infancia, insuficiencia cervical... Steinmann et al., 1993)
- Complicaciones quirúrgicas (hernias postquirúrgicas, dehiscencia de suturas... Steinmann et al., 1993)
- Historia familiar positiva

#### iv) Causa y diagnóstico de laboratorio

Han sido detectadas en varias, aunque pero no en todas las familias con el tipo clásico de SED, anomalías en la movilidad electroforética de las cadenas del proa1 (V) y/o proa2 (V) del colágeno tipo V. Debido a que todavía no se dispone de un método de investigación completamente válido, la ausencia de anomalías en los análisis bioquímicos o moleculares no quiere decir que no haya un defecto en el colágeno tipo V. En algunas familias se podría usar estudios de acoplamiento genético para el diagnóstico pre o postnatal. En plan de investigación se están llevando a cabo estudios de análisis de mutaciones. Ha sido documentada (Steinmann et al., 1993) la heterogeneidad del locus. En algunas familias se ha podido excluir el acoplamiento genético a marcadores intragénicos de los genes del COL5A1 ó del COL5A2. Asimismo en muchas familias, se pueden encontrar anomalías en la estructura del colágeno fibrilar mediante el microscopio electrónico (Vogel et al., 1979); es característica, pero no específica, una deformidad en forma de "colifor" de las fibrillas (Hauser y Antón-Lamprecht, 1994).

#### v) Comentarios especiales

1. Las manifestaciones de la piel varían en severidad; se han descrito familias con expresión leve, moderada y severa.
2. Los pseudotumores moluscoides son lesiones carnosas asociadas a cicatrices. Se encuentran fundamentalmente en los puntos de presión, (por ej.: en los codos).
3. Los esferoides son pequeños cuerpos duros subcutáneos, móviles y palpables en los antebrazos o en las espinillas. Los esferoides pueden estar calcificados y se pueden detectar radiográficamente.

4. Las subluxaciones recurrentes son muy frecuentes en los hombros, la rótula y en la articulación temporomandibular.
5. La dispareumia y la disfunción sexual son síntomas frecuentes en el tipo Clásico y también en otros tipos de SED (Sorokin et al. 1994).
6. La fatiga también es un síntoma frecuente.
7. Para su tratamiento, ver Steinmann et al. 1993.

### **TIPO HIPERLAXITUD**

i) Modo de herencia

Autosómica dominante

ii) Criterios diagnósticos mayores

- Afectación de la piel (piel hiperextensible y/o suave, de tacto parecido al "terciopelo")
- Hiperlaxitud articular generalizada

iii) Criterios diagnósticos menores

- Luxaciones articulares recurrentes
- Dolor articular crónico
- Historia familiar positiva

iv) Comentarios especiales

1. La extensibilidad de la piel es variable. La presencia de cicatrices atróficas en personas con hiperlaxitud articular sugiere el diagnóstico del tipo Clásico.
2. La hiperlaxitud articular es la manifestación principal. Ciertas articulaciones, tales como el hombro, la rótula y la articulación temporomandibular se luxan con frecuencia.
3. En la práctica reumatológica se presentan un gran número de personas con hiperlaxitud articular generalizada (Beigthon et al., 1983). Es importante distinguir estas personas de aquellas afectadas por el SED tipo Hiperlaxitud. Hay un considerable debate sobre la diferencia, si es que existe alguna, entre el fenotipo de estas personas y el de las personas afectadas por el SED tipo Hiperlaxitud.
4. El dolor musculoesquelético empieza temprano en la vida de la persona afectada y es crónico, incapacitante y además puede ser muy debilitante (Sachetti et al., 1997). La distribución anatómica es amplia y los puntos gatillo pueden no ser claros. Un punto gatillo se define como un área que cuando se palpa con el pulgar ó 2 ó 3 dedos a una presión de 4 kg. ó menos, es doloroso (Wolfe et al., 1990).
5. Para su tratamiento, ver Steinmann et al. 1993.

### **TIPO VASCULAR**

i) Modo de herencia

Autosómica dominante

ii) Criterios diagnósticos mayores

- Piel transparente y fina
- Fragilidad y/o roturas arteriales/intestinales/uterinas
- Equimosis muy extensas

- Apariencia facial característica

iii) Criterios diagnósticos menores

- Acrogeria
- Hiperlaxitud de la pequeñas articulaciones
- Roturas de los tendones y los músculos
- Pie zambo equinovaro
- Aparición precoz de venas varicosas
- Fístulas arteriovenosas
- Pneumotórax/pneumohemotórax
- Recesión gingival
- Historia familiar positiva

La presencia de dos o más criterios mayores es altamente predictiva del diagnóstico y se recomiendan pruebas de laboratorio.

iv) Causas y diagnóstico de laboratorio

El método de laboratorio incluye: 1) La demostración de la estructura anormal del colágeno tipo III producido por fibroblastos que causan una secreción defectuosa, sobremodificación post-transaccional, inestabilidad termal, y/o sensibilidad a las proteasas. 2) Demostración de una mutación en el gen COL3A1 (Steinmann et al., 1993).

La determinación del nivel en el suero del procolágeno tipo III aminopropeptido está en fase experimental debido a la variabilidad biológica, a la confusión con condiciones concomitantes, y a las modificaciones analíticas de los ensayos necesarios para la detección de niveles bajos (Steinmann et al., 1989).

v) Comentarios especiales

1. La apariencia facial es característica en algunos individuos. Existe una disminución en el tejido adiposo subcutáneo, particularmente en la cara y las extremidades.
2. La hiperlaxitud articular está limitada, generalmente, a los dedos.
3. Las roturas arteriales tienen un pico de incidencia en la tercera y cuarta década, aunque pueden ocurrir antes. Las arterias de tamaño mediano son las que se afectan más frecuentemente. La rotura arterial es la causa más habitual de muerte repentina.
4. El dolor agudo abdominal (difuso o localizado) es una presentación frecuente de roturas arteriales o intestinales y debe investigarse con urgencia. Se recomiendan técnicas no invasivas.
5. La red venosa subcutánea es particularmente evidente en el pecho y el abdomen.
6. En presencia de severas contusiones como presentación inicial, deben considerarse, los malos tratos y/o enfermedades hematológicas. En el contexto de excesivas magulladuras y formación de cicatrices anormales, se hace necesario un diagnóstico diferencial con el SED tipo Clásico.
7. El diagnóstico de este tipo de SED es difícil en los niños en ausencia de historia familiar.
8. Los embarazos pueden complicarse con roturas uterinas intra-parto y hemorragias pre y/o postparto. También son frecuente las roturas vaginales y/o perineales durante el parto.



9. Las complicaciones durante y después de la cirugía son frecuentes y severas (por ej.. dehiscencia de la herida).
10. Para su tratamiento, ver Steinmann et al. 1993.

### **TIPO CIFOESCOLIOSIS**

La causa de este tipo de SED es una deficiencia de lisil hidroxilasa (PLOD), que es una enzima modificadora del colágeno. La homocigotidad o la heterocigotidad para mutaciones del alelo (s) PLOD, da como resultado esta deficiencia.

i) Modo de herencia  
Autosómica recesiva

ii) Criterios diagnósticos mayores

- Hiperlaxitud articular generalizada
- Severa hipotonía muscular al nacimiento
- Escoliosis al nacimiento, progresiva
- Fragilidad de la esclerótica y rotura del globo ocular

iii) Criterios diagnósticos menores

- Fragilidad de los tejidos, incluyendo cicatrices atróficas
- Facilidad para las equimosis
- Roturas arteriales
- Habito marfanoide
- Microcornea
- Radiologicamente osteopenia considerable
- Historia familiar positiva, por ej. hermanos afectados.

La presencia de 3 criterios mayores en un niño debe sugerir el diagnóstico y se aconsejan pruebas de laboratorio.

iv) Causa y diagnóstico de laboratorio

La prueba recomendada de laboratorio es la medida en orina de 24 horas de los cruces de las cadenas de hidroxilisil piridinolina y lisil piridinolina después de la hidrólisis por HPLC, una prueba de la que podemos disponer fácilmente y además tiene un alto grado de sensibilidad y especificidad (Steinmann et al., 1995). La determinación de hidroxilisina en dermis también es fácil; de todas formas, la determinación de la actividad de lisil hidroxilasa en fibroblastos y/o el análisis mutacional del gen PLOD se lleva a cabo solamente en base a la investigación.

v) Comentarios específicos

1. La hipotonía muscular puede ser muy acusada y conduce a un retraso importante en el desarrollo motor. Este tipo de SED debería tenerse en cuenta en el diagnóstico inicial de un niño hipotónico (Wenstrup et al., 1989; Steinmann et al. 1993).
2. El fenotipo es a menudo severo, y da como resultado una pérdida de la deambulación en la segunda o tercera década de la vida.
3. La fragilidad de la esclerótica puede producir rotura del globo ocular después de un traumatismo mínimo. Este tipo de SED debería diferenciarse del síndrome de la cornea quebradiza (Royce et al., 1990). En la actualidad se cree que las

- complicaciones oftalmológicas serias son menos frecuentes de lo que se creía en un principio (Wenstrup et al., 1989; Steinmann et al. 1993), de ahí el cambio en la denominación de este tipo de SED.
4. En el diagnóstico diferencial de este tipo de SED debería valorarse una forma neonatal severa de Síndrome de Marfan. Se han registrado informes de una forma menos severa de este tipo de SED con actividad normal de lisil hidroxilasa y un contenido normal de hidroxilisina en la piel (OMIM#229200); esta forma es incluso más rara.
  5. Para su tratamiento, ver Steinmann et al. 1993.

### **TIPO ARTROCALASIA**

El tipo Artrocalasia de SED está causado por mutaciones que conducen a un proceso deficiente del final amino-terminal de las cadenas pro $\alpha$ 1 (I) [tipo A] o pro $\alpha$ 2 (I) [tipo B] del colágeno tipo I debido a un salto del exon 6 en cualquiera de estos genes.

i) Modo de herencia

Autosómica dominante

ii) Criterios diagnósticos mayores

- Severa hiperlaxitud articular generalizada con luxaciones recurrentes
- Luxación congénita de cadera bilateral

iii) Criterios diagnósticos menores

- Hiperextensibilidad de la piel
- Fragilidad de los tejidos, incluyendo cicatrices atróficas
- Facilidad para las equimosis
- Hipotonía muscular
- Cifoescoliosis
- Radiológicamente osteopenia leve

iv) Causa y diagnóstico de laboratorio

El defecto bioquímico se determina por la demostración electroforética de las cadenas Na1 (I) o pNa2 (I) extraídas del colágeno de la dermis o recolectados de fibroblastos de la piel cultivados. Se puede realizar una demostración directa del exon 6 completo o parcial que salta en cDNA de COL1A1 o COL1A2, respectivamente, seguido del análisis de la mutación (Steinmann et al. 1993).

v) Comentarios especiales

1. Todas las personas, en las que se ha demostrado bioquímicamente que padecen este tipo de SED, han tenido luxación congénita de cadera.
2. La talla corta no es una manifestación, aunque es una complicación de la cifoescoliosis severa y/o de la luxación de cadera.
3. En el diagnóstico diferencial debería considerarse el síndrome de Larsen.
4. Para su tratamiento, ver Steinmann et al. 1993.

### **TIPO DERMATOSPARAXIS**

El tipo Dermatosparaxis del SED está causado por deficiencia del procolágeno I N-terminal peptidasa causado por la homocigosidad o la heterocigosidad compuesta de



alelos mutantes (en contraste con el tipo Artrocalasia que es debido a mutaciones que incluyen partes sustrato de las cadenas del procolágeno tipo I).

i) Modo de herencia  
Autosómica recesiva

ii) Criterios diagnósticos mayores

- Fragilidad severa de la piel
- Piel excesiva y redundante

iii) Criterios diagnósticos menores

- Textura de la piel suave y pastosa
- Facilidad para las equimosis
- Rotura prematura de las membranas fetales
- Amplias hernias (umbilicales, inguinales)

iv) Causa y diagnóstico de laboratorio

La confirmación bioquímica se basa en la demostración electroforética de las cadenas pNa1 (I) y pNa2 (I) del colágeno tipo I extraídas de la dermis en presencia de inhibidores de la proteasa, o obtenida de fibroblastos. La determinación de la actividad de N-proteinasa se realiza solamente en base a la investigación.

v) Comentarios especiales

1. La fragilidad de la piel y las equimosis son fundamentales. La cicatrización de las heridas no está afectada y las cicatrices no son atróficas.
2. La redundancia de la piel de la cara da como resultado una apariencia de cutis laxa; de todas formas, la facilidad para las equimosis y la fragilidad de la piel no son manifestaciones de cutis laxa.
3. Se utiliza este nombre (dermatosparaxis) debido al fenotipo similar y al mismo defecto bioquímico encontrado anteriormente en ganado, ovejas y otros animales.
4. El número de informes de personas con este tipo de SED es pequeño y el espectro del fenotipo está bastante extendido.

## **OTROS TIPOS**

El tipo actual de SED tipo V (ligado al cromosoma X) ha sido descrito en una única familia (Beighton y Curtis, 1985).

El tipo actual de SED tipo VIII es similar al tipo Clásico excepto que presenta además fragilidad periodontal (Stewart et al., 1977). Éste es un tipo raro de SED. La existencia de este síndrome como entidad autónoma es incierta.

El tipo IX fue redefinido anteriormente como "síndrome del cuerno occipital", una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X alelica al síndrome de Menkes (OMIM#309400) (Beighton et al., 1988).

El tipo actual de SED tipo X ha sido descrito en una única familia (Arneson et al., 1980; para comentarios ver Steinmann et al., 1993).

El SED tipo XI denominado "síndrome de hiperlaxitud articular familiar" fue retirado anteriormente de la clasificación del SED. Su relación con el SED no está todavía bien definida.

## CONCLUSIONES

La enorme variedad clínica y la heterogeneidad genética de los Síndromes de Ehlers-Danlos ha sido ampliamente reconocida. La clasificación de Berlín (Beighton et al., 1988) diferenciaba los diversos tipos del SED en base a las manifestaciones clínicas y al modo de herencia. Aunque este método es válido y útil, se apoya demasiado en la identificación y en la interpretación subjetiva de signos que son semi-cuantitativos, ej., la hiperextensibilidad de la piel, la hiperlaxitud articular, la fragilidad de los tejidos, las equimosis, etc. El resultado es que con frecuencia existe confusión en el diagnóstico, tanto por lo que hace referencia al tipo de SED, como a la inclusión de enfermedades fenotípicamente similares bajo el amplio abanico de diagnóstico de SED.

Desde la publicación de la clasificación de Berlín, se han escrito varios artículos que han descrito las manifestaciones clínicas, la historia natural y las bases moleculares de los diferentes tipos de SED. Esta información hizo patente la de alguna manera, artificial, naturaleza de las fronteras fenotípicas entre el anterior SED tipo I y el SED tipo II. Otro ejemplo es el frecuente diagnóstico erróneo de la hiperlaxitud articular como tipo del SED. Por eso, nosotros hemos revisado la clasificación de Berlín con los siguientes objetivos: 1) Redefinir las definiciones para el diagnóstico introduciendo criterios basados en la especificidad de las diferentes manifestaciones clínicas para cada tipo de SED; 2) Formalizar el uso de los resultados de laboratorio, cuando es posible, en la definición del diagnóstico de cada tipo; 3) Simplificar la clasificación de Berlín de modo que fuera accesible al médico generalista medio.

La clasificación que proponemos define 6 tipos principales de SED. El descriptor recoge, lo que es, en nuestra opinión, las manifestaciones patognomónicas de cada tipo. Además, las bases moleculares de cada uno de los tipos propuestos ha sido o claramente definida o su definición está apareciendo. Así llegamos a la conclusión de que lo que fue anteriormente conocido por SED tipo I y SED tipo II podían fusionarse en una única entidad, el propuesto SED tipo Clásico, debido a que las investigaciones más recientes indican que tienen como causa común mutaciones en los genes COL5A1 o en el COL5A2. Además, la anterior diferenciación estaba basada principalmente en la severidad de las manifestaciones de la piel, una característica que puede ser atribuida a la correlación fenotipo/genotipo, y no era una distinción basada en la causa. Los criterios diagnósticos propuestos para el tipo Hiperlaxitud permitirán una distinción más clara de este tipo con los demás tipos de SED y otras enfermedades fenotípicamente relacionadas. Definimos el tipo Vascular del SED en base a sus manifestaciones clínicas y a la presencia de mutaciones en el gen COL3A1. De manera similar, definimos el tipo Cifoescoliosis, Artrocalasia y Dermatoparaxis en base a sus manifestaciones clínicas y a la presencia de anomalías bioquímicas particulares o defectos moleculares. El SED tipo V anterior es una variedad rara, la base molecular no se conoce todavía. Las manifestaciones clínicas de la entidad conocida como tipo

VIII es incierta por lo que su delineación requerirá una mayor información clínica y/o molecular.

A pesar de todos los problemas, esperamos que estos criterios revisados puedan servir como un nuevo standard provisional para el diagnóstico clínico de los Síndromes de Ehlers-Danlos, para investigaciones sobre su heterogeneidad genética y para relaciones fenotipo/genotipo, y para la investigación clínica en los diversos aspectos de esta condición. Otro objetivo de esta publicación es proporcionar criterios diagnósticos que permitirán una distinción más clara entre enfermedades que se solapan parcialmente con los SED y ayudar en su identificación clínica y en la evaluación de la investigación.

**Tabla 1. CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES DE EHLERS-DANLOS**

<b>Moderna (Villafranche)</b>	<b>Antigua (Berlín)</b>	<b>OMIM(1)</b>	<b>Modo de Herencia</b>
Tipo Clásico	Gravis (SED Tipo I) Mitis (SED Tipo II)	130000 130010	AD(2) AD
Tipo Hiperlaxitud	Hiperlaxo (SED Tipo III)	130020	AD
Tipo Vascular	Arterial- Equimótico (SED Tipo IV)	"130050 (225350) 225360"	AD
Tipo Cifoescoliosis	Ocular-Escoliosis (SED Tipo VI)	"225400 (229200)"	AR(3)
Tipo Artrocalasia	Artrocalasia Congénita Múltiple (SED TipoVIIA y VIIB)	130060	AD
Tipo Dermatosparaxis	Dermatosparaxis Humana (SED Tipo VIIC)	225410	AD
Otras formas	SED ligado al cromosoma X (SED Tipo V)	305200	XL(4)
	Tipo Periodontal (SED Tipo VIII)	130080	AR
	SED Déficit en fibronectina (SED Tipo X)	225310	?
	Síndrome de Hiperlaxitud Articular Familiar (SED Tipo XI)	147900	AD
	SED Progeroide	130070	?
	Formas Inespecíficas	-	-

1. Hasta la fecha se ha descrito miles de rasgos mendelianos y de alteraciones de genes causantes de patología que se detallan en una base de datos que se denomina OMIM (Online Mendelian Inheritance In Man)

2. AD: Autosómica dominante

3. AR: Autosómica recesiva

4. XL: Herencia ligada al cromosoma X

### **Agradecimientos**

Este trabajo fue financiado por la Fundación Nacional Ehlers-Danlos (*Ehlers-Danlos National Foundation [USA]*) y el Grupo de Ayuda Mutua de Ehlers-Danlos (*Ehlers-Danlos Support Group [UK]*). Al mismo tiempo se celebró un encuentro de representantes de los grupos del SED de varias naciones. Esta asistencia promovió contactos, interacciones e intercambios, haciendo posible, para las personas interesadas y afectadas, valiosos resultados en el desarrollo de conceptos referentes a los SED. Los autores quieren agradecer a los Drs. Peter Byers, Willam Cole, Michael Pope, Peter Royce, and Andrea Superti-Furga que hayan revisado y criticado el manuscrito.

## **Referencias Bibliográficas**

- Arneson MA, Hammerschmidt DE, Furcht LT, King RA (1980): A new form of Ehlers Danlos syndrome. Fibronectin corrects defective platelet function. JAMA 244: 144-147.
- Beighton P, Horan FT (1960): Surgical aspects of the Ehlers-Danlos syndrome. A survey of 100 cases. Br J Surg 56:258-259.
- Beighton P, Horan F (1969): Orthopaedic aspects of the Ehlers-Danlos syndrome. J Bone Joint Surg 51B:44:J-453.
- Beighton P, (1970): "The Ehlers-Danlos Syndrome", William Heinemann Medical Books, London.
- Beighton P, Grahame R, Bird H (1983) : "Hypermobility of Joints", Springer, Berlin.
- Beighton P, Curtis D (1985): X-linked Ehlers Danlos syndrome type V; the next generation. Clin Genet 27:472-478.
- Beighton P, De Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick VA, Opitz JM, Pope FM, Pyeritz RE, Rimoin DL, Silience D, Spranger JW, Thompson E, Tsipouras P, Viljoen D, Winship I, Yongg 1(1988): International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. Am J Med Genet 29:581-594.
- Beighton P (1993): The Ehlers-Danlos syndromes. In "Heritable Disorders of Connective Tissue", 5th Ed, pp 189-251, Mosby, St. Louis.
- Devereux RB, Kramer-Fox R, Shear MK, Kligleld P, Pini R, Savage DD (1987): Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: Methodologic, biologic and pronostic considerations. Am Heart J 113:1265-1280.
- Hausser I, Anton-Lamprecht I (1994): Differential ultrastructural aberrations of collagen fibrils in Ehlers-Danlos syndrome types I-IV as a means of diagnostics and classification: Hum Genet 3:394-407.
- Leier CV, Call TD, Fulkerson PK, Wooley CF (1980): The spectrum of cardiac defects in the Ehlers-Danlos syndrome types I and III. Ann Inter Med 92 (part 1):171 178.
- McKusick VA (1972): The Ehlers-Danlos syndrome. In "Heritable Disorders of Connective Tissue", 4th ed. pp 292-371, CV Mosby, St: Louis.
- Pepin MG, Superti-Furga A, Byers PH (1992): Natural history of Ehlers-Danlos Syndrome type IV (EDS type IV): review of 137 cases. Am J Hum Genet 51:A44.
- Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Ranghlin J (1989): Two dimensional aortic root dimensions in normal children and adults. Am J Cardio164:507-512.
- Roman MJ, Rosen SS, Kramer-Fox R, Devereux RB (1993): The pronostic significance of the patten of aortic root dilatation in the Marfan syndrome. J Am Coll Cardiol 22:1470-1476.
- Royce PM, Steinmann B, Vogel A, Steinhorst U, Kohlschuetter A (1990): Brittle cornea syndrome: A heritable connective tissue disorder distinct from Ehlers-Danlos syndrome type VI and fragilitas oculi, with spontaneous perforations of the eye, blue sclerae, red hair and normal collagen lysyl hydroxylation. Eur J Pediatr 149:465-469.
- Sacheti A, Szemere J, Bemstein B, Tafas T, Schechter N, Tsipouras P (1997): Chronic pain is a manifestation of the Ehlers-Danlos Syndrome. J Pain Symptom Managem in press.
- Sorokin Y, Johnson MP, Rogowski N, Richardson DA, Evans MI (1994): Obstetric and gynecologic dysfunction in the Ehlers-Danlos syndrome. J Reprod Med 39:281-284.

- Steinmann B, Superti-Furga A, Joller-Jemelka HJ, Cetta G, Byers PH (1989): Ehlers Danlos syndrome type IV: a subset of patients distinguished by low serum levels of the amino-terminal propeptide of type III procollagen. *Am J Med Genet* 34:68-71.
- Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A (1993): The Ehlers-Danlos syndrome. In: *Connective Tissue and its Heritable Disorders: Molecular, Genetic and Medical Aspects*. (Royce PM, and Steinmann B. eds): 351-407, Wiley-Liss, New York.
- Steinmann B, Eyre DR, Shao P (1995): Urinarypyridinoline cross-links in Ehlers Danlos syndrome type VI. *Am J Hum Genet* 57:1505-1508.
- Stewart RE, Hollister DW, Rimoin DL (1977): A new variant of Ehlers-Danlos syndrome: An autosomal dominant disorder of fragile skin, abnormal scarring and generalized periodontitis. *Birth Defects: Original Article Series: XIII, 3B:* &5-93.
- Vogel A, Holbrook KA, Steinmann B, Gitzelmann R, Byers PH (1979): Abnormal collagen fibril structure in the gravis form (type I) of the Ehlers-Danlos syndrome. *Lab Invest* 40:201-206.
- Wenstrup RJ, Murad S, Pinnell SR (1989): Ehlers-Danlos syndrome type VI: Clinical manifestations of collagen lysyl hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 115:405-409.
- Wolf F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, ClarkP, Fam AG, Farber SJ, Fiechtner JJ, Franklin CM, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon (1990): The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 33: 160-172.