

# Síndrome de Ehlers-Danlos Clásico o Ehlers-Danlos tipo I - II

JAIME F. BRAVO

Profesor Universidad de Chile  
Departamento Reumatología, Hospital San Juan de Dios,

---

## **Palabras clave:**

Hiperlaxitud articular  
Síndrome de Ehlers-Danlos Clásico o tipo I-II  
Hábito Marfanoide  
Disautonomía  
Osteoporosis

## **Key words:**

Joint Hypermobility  
Classic Ehlers-Danlos or Ehlers-Danlos type I-II  
Marfanoid habitus  
Disautonomia  
Osteoporosis

## **RESUMEN:**

---

El Síndrome de Ehlers-Danlos Clásico o Ehlers-Danlos tipo I - II, al igual que el Ehlers-Danlos Vascular son poco frecuentes, si se les compara con el tipo Hipermovible o tipo III, el que afecta al 39% de la población chilena. Es importante porque al tener marcada hiperlaxitud articular (contorsionistas) presenta subluxaciones importantes. Además, debido a la gran hiperextensibilidad de la piel, la que es muy frágil, tiene tendencia a heridas y a mala cicatrización. Al igual que los otros tipos de Síndrome de Ehlers-Danlos, el Clásico puede tener Hábito Marfanoide o/y Disautonomía. Se puede presentar también con Osteopenia u Osteoporosis, hernias, várices, hemorroides y prolapso. Tiene herencia autosómica dominante y la alteración genética es conocida (COL5A1 o COL5A2).

## **The Classic Ehlers-Danlos or Ehlers-Danlos type I - II**

### **ABSTRACT**

---

The Classic Ehlers-Danlos or Ehlers-Danlos type I - II, as the Vascular Ehlers-Danlos are infrequent, as compared with the Hypermobility or type III, that affects 39% of the Chilean population. It is important because due to the marked joint hypermobility (contorsionists) presents important subluxations. Also due to the important skin laxity, which is fragile it has tendency to injuries and poor cicatrization. As the other Ehlers-Danlos types, the Classic Ehlers-Danlos can present with Marfanoid habitus and or Dysautonomia. It also can have Osteopenia or Osteoporosis, hernias, varicose veins, hemorrhoids and prolapse. It has dominant Autosomic inheritance and the genetic alteration is known (COL5A1 or COL5A2).

---

Correspondencia: Dr. Jaime F. Bravo  
Luis Thayer Ojeda 0115. Oficina 303, Providencia, Santiago, Chile  
Email: jaime.bravos@gmail.com  
www.reumatologia-dr-bravo.cl

El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) es un grupo de enfermedades hereditarias con alteraciones de la fibra colágena (AHFC) que se caracterizan por debilidad genética del tejido colágeno, presentándose en la mayoría de los casos con hipermovilidad articular.

**Alteraciones Hereditarias de la Fibra Colágena (AHFC)**

- I. Síndrome de Ehlers-Danlos (SED)
- II. Síndrome de Marfán (SMF)
- III. Osteogénesis Imperfecta (OI).

El colágeno se encuentra en todos los tejidos y órganos del cuerpo, por tanto, la sintomatología puede ser muy variada. No sólo hay síntomas musculoesqueléticos, sino también extra esqueléticos, tales como alteraciones del Sistema Nervioso Autónomo; alteraciones psicológicas, etc. Incluso la Fibromialgia parece ser parte del SED III.

Los diez grupos clasificados de AHFC en el pasado, ahora se les ha agrupado en seis. De allí deriva que el Grupo Clásico sea el SED I-II. Se les distingue según el fenotipo (facies típicas del SED Vascular y del SED III); presencia o no de alteraciones vasculares importantes, grado de elasticidad de la piel y cicatrización anormal, grado de hiperlaxitud articular, presencia o no de subluxaciones articulares, grado de fragilidad capilar y grado de compromiso de caderas, columna y ojos. La alteración genética se conoce en algunos tipos, pero en no todos.

**Síndrome de Ehlers-Danlos (SED)**

- **SED Clásico (SEDC)**      **Antiguamente**    **llamado**  
**SED tipo I - II**
- **SED Hipermovible (SEDH)** **Antiguamente**    **llamado**  
**SED tipo III** \* (1, 2)
- **SED Vascular (SEDV)**      **Antiguamente**    **llamado**  
**SED tipo IV** (3)
- SED tipo Cifoescoliosis      Antiguamente    llamado  
SED tipo VI
- SED tipo Artrocalasia      Antiguamente    incluido  
en el tipo VII
- SED tipo Dermatoparaxis    Antiguamente    incluido  
en el tipo VII

\* Para la mayoría de los autores este sería lo mismo que el Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA). Los últimos tres tipos son extremadamente raros y el autor no ha visto nunca ninguno de ellos.

**Síndrome de Ehlers-Danlos Clásico (SEDC) o Ehlers-Danlos tipo I-II (4)**

El SEDC es uno de los Ehlers-Danlos que al igual que el SED Vascular es poco frecuente, lo que justifica se les incluya entre las Enfermedades Raras. Según Byers su frecuencia es de 1 /20.000. No así el SED III o Hipermovible, que es una enfermedad frecuente, ya que afecta al 39% de la población chilena y de otros países donde se le ha estudiado con esmero. Además, el autor ha publicado estudios en que la mitad de los SED III no tienen hiperlaxitud articular (5). El diagnóstico en estos casos se confirmó con el criterio de Brighton (6), de los 2.300 pacientes con SED III, el 51% tenía un score de Beighton (7) de 3/9 o menos (negativo). El score de Beighton se usa para medir el grado de hiperlaxitud articular y el criterio de Brighton para confirmar el diagnóstico de SED III.

El SED Clásico se caracteriza por tener un grado espectacular de hipermovilidad articular (“contorsionistas”) (Figura 1) y una extrema laxitud de la piel. La piel es suave, aterciopelada y elástica (Figura 2). Es frágil y presenta lesiones con traumas leves. Generalmente estos pacientes tienen un score de Beighton de 9/9 (máximo). Hay mala cicatrización con cicatrices papiráceas (Figura 3) (frecuentes, anchas, violáceas con piel fina como el papel y arrugadas, difíciles de tratar), frecuentes subluxaciones, las que se pueden producir y corregir a voluntad. En la piel se pueden encontrar a) pseudotumores moluscoideos, lesiones carnosas asociadas con cicatrices, especialmente en puntos de presión como los codos, y b) esferoides subcutáneos, pequeños cuerpos esféricos subcutáneos, generalmente móviles y palpables en los brazos o canillas. Pueden estar calcificados y se pueden detectar radiológicamente (Figura 4). Puede haber prolapso de la válvula mitral o tricúspide, dilatación de la raíz aórtica y ruptura espontánea de arterias grandes. Pero esto es menos frecuente que en el SEDV.

La enfermedad se presenta en niños y adolescentes, ya que las alteraciones articulares y la fragilidad extrema de la piel son significativas desde temprana edad. Otros consultan por retraso del desarrollo motor, son hipotónicos y caminan tarde y no gatean.



Figura 1. Extrema hiperlaxitud. SEDC.

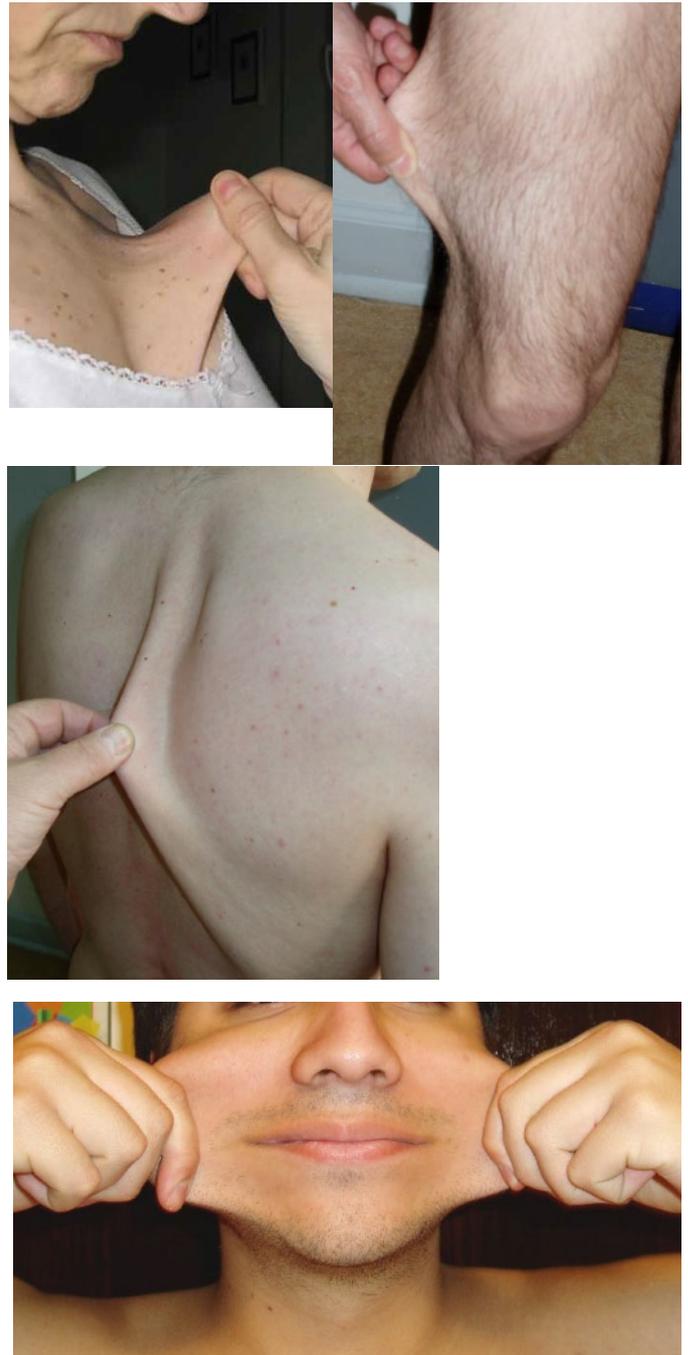


Figura 2. Marcada hiperlaxitud de la piel. SEDC.



Figura 3. Cicatrices papiráceas. SEDC.



Figura 4. Esferoides Subcutáneos (en el codo)

## Diagnóstico Clínico <sup>(8)</sup>

Esta enfermedad tiene una historia familiar. Se comprueba con el examen clínico que está definido por diversos criterios. El **Criterio de Villefranche para el SED Clásico** <sup>(9)</sup>, que tiene criterios mayores y menores, considera positivo si hay tres criterios mayores. La presencia de uno o más criterios menores ayuda al diagnóstico, pero estos no son suficientes para el diagnóstico. El diagnóstico es clínico, pero se puede confirmar con estudios genéticos.

### a) Criterios mayores

- Marcada hiper extensibilidad de la piel, tanto en las extremidades como en el tórax.
- Cicatrices atróficas anchas. Son una manifestación de tejidos frágiles.
- Marcada hipermovilidad articular (Score de Beighton de 5/9 o más).

### b) Criterios menores

- Piel suave, aterciopelada, fácil de reconocer al darle la mano.
- Complicaciones de la hipermovilidad articular, como esguinces, dislocaciones o subluxaciones, pies planos.
- Hipotonía muscular, retardo en el desarrollo motor
- Fragilidad capilar (hematomas frecuentes).
- Manifestaciones de fragilidad o/y extensibilidad de los tejidos (hernia hiatal, prolapso anal en niños, insuficiencia cervical uterina).
- Complicaciones quirúrgicas (hernias posoperatorias).
- Pseudotumores moluscoideos. Tumores carnosos en zonas de presión como rodillas y codos.
- Esferoides subcutáneos. Pequeños nódulos, como municiones, que se mueven libremente en el celular subcutáneo.

### Otros signos clínicos

- Pápulas piezogénicas (Figura 5) (se pueden ver también en otros tipos de SED). Son herniaciones reversibles de grasa a través de la fascia, que aparecen en la cara lateral y medial de los talones al pisar y desaparecen al quitar la presión levantando el pie.

- Acrocianosis de las manos. Pueden asociarse a manos frías y sudorosas.
- Heridas por el frío. La piel se pone roja, sensible, con calor local y a veces con prurito que aparecen en menos de dos horas de piel expuesta al frío.
- Elastosis perforante serpiginosa: son pápulas keratóticas eritematosas de formas serpiginosas con centros atróficos.
- Posibilidad de Osteopenia u Osteoporosis. Recomendamos pedir densitometrías a todos los enfermos desde la pubertad en adelante, ya que la osteopenia es frecuente en el Ehlers-Danlos. Recordar que en menores de 18 años hay que pedir Densitometría Volumétrica.



a



b

**Figura 5.** Pápulas piezogénicas, a) de carga. b) Elevando el talón, desaparecen. SEDC

### Signos de fragilidad tisular

- Hernia umbilical o inguinal
- Hernia del hiatus. Hernia incisional
- Prolapso rectal recurrente a temprana edad
- Insuficiencia cervical durante el embarazo.

### Signos articulares: son más marcados que en los otros tipos de SED

- Complicaciones de la hiper movilidad articular, como subluxaciones las que por lo general se resuelven espontáneamente (Figura 6). Artralgias y dolor de las extremidades, los que pueden ser severos y que en ocasiones se confunden con los de Fibromialgia. En el SEDC, al igual que en todos los SED no hay sinovitis, lo que es muy importante en el diagnóstico diferencial con casos de artritis con hiperlaxitud, lo que nosotros vemos en el 15% de los enfermos con SED.
- Deformidades de los pies (cavo, plano), derrame articular, disfunción tèmpero-mandibular y osteoartritis. La Mano del escribiente laxo<sup>(8)</sup> está presente también en el SED III, pero en niños con SED clásico puede ser importante con dificultad para escribir y a veces es causa de "bulling" (Figura 7).
- Pueden tener escoliosis y pie plano, los que deben ser tratados a temprana edad.



**Figura 6.** Subluxación de hombros y escápula a voluntad. SEDC.



Laxo



Laxo



Normal

**Figura 7.** Mano del escribiente laxo

### Signos neurológicos

- Hipotonía muscular primaria que produce retraso en la marcha y desarrollo motor.
- Fatiga y calambres. Se han descrito raros caso de pérdida de liquido cefalorraquídeo lo que causa hipotensión postural y cefaleas.
- Síntomas de compromiso del sistema nervioso autónomo, tales como la Disautonomía, el colon irritable y la xeroftalmia y xerostomía (diagnóstico diferencial con el Sjögren).

### Problemas en el embarazo

- Ruptura prematura de membranas.
- Presentación de nalgas que es más frecuente debido a la hipotonía del feto, pudiendo producir dislocación de caderas u hombros en el recién nacido.
- Problemas de desgarro de la piel perianal durante el parto, extensión de episiotomías y prolapso uterino o vesical.

### Exámenes de laboratorio

No hay exámenes de laboratorio específicos. Se solicitan para evaluar el estado de salud general y descartar otras patologías.

- Exámenes de rutina: Hemograma. VHS. Perfil hepático. Creatinina. Perfil lipídico. Examen de orina completo.
- Exámenes inmunológicos: Anticuerpos antinucleares (AAN), anti DNA, anti ENA, factor reumatoide y otros, en caso necesario.
- Densitometría ósea.
- Eco cardiograma, en algunos casos.
- En Marfanoides: a) Examen oftalmológico, para descartar existencia de subluxación del cristalino. b) Doppler cardiaco, para descartar dilatación aórtica.

## Confirmación diagnóstica <sup>(4)</sup>

El SED Clásico tiene herencia autosómica dominante en el 50% de los casos, los otros son por “de novo mutations” y la alteración genética que la produce es conocida: alteración del gen COL5A1 o COL5A2.

Estudios con **microscopía electrónica de una biopsia de la piel**, pueden mostrar fibrillogénesis alterada, mostrando a veces “agrupaciones de fibras tipo coliflor”, la que es lo más característico, aunque no diagnóstico.

El **estudio molecular genético** que se hace a partir de una gota de sangre permite demostrar la alteración del Gen COL5A1 y COL5A2 en el 50% de los casos. Si estos estudios son negativos se podría buscar el **COL5A1 null allele test** y otros test biológicos. Esto en la práctica no es necesario ya que con el diagnóstico clínico basta.

El **estudio bioquímico genético** se hace a partir de un cultivo de fibroblastos obtenidos de una biopsia de la piel. Como el colágeno tipo V se sintetiza en poca cantidad, las alteraciones de la movilidad electroforética de las proteínas es poco reproducible, por lo que este método diagnóstico no es muy útil en la práctica diaria. Sólo sirve para descartar los otros tipos de SED, excepto el SED III, ya que este no tiene alteración genética conocida.

## Diagnóstico diferencial

**Con el SED III (Hipermovible) <sup>(1,2)</sup>**. En este tipo los problemas articulares son menos intensos, la hiper movilidad articular no es tan extrema como en el SEDC y hay menos tendencia a subluxaciones recurrentes. Recordar que en el SED III puede haber muchas, pocas o ninguna articulación afectada. La piel es elástica pero no tan laxa como en el SED clásico. Pueden existir hematomas, pero no son extensos. La piel no es tan frágil, ni se producen heridas al menor trauma, ni las cicatrices son tan malas. No hay pseudotumores moluscoideos. Hay estrías, pero no muy marcadas. Como no se conoce la alteración genética, el diagnóstico es clínico. La facies típica del SED III <sup>(8)</sup> se diferencia de la del tipo IV <sup>(3)</sup> en que los ojos no son hundidos, el labio superior es normal, no fino, y no hay falta de tejido adiposo de la cara. Hay orejas prominentes y alteración del cartílago nasal. Ambas caras son triangulares. Al igual que en el SED clásico hay herencia Autosómica dominante, así que por lo general hay una historia familiar de hiperlaxitud.

**Con el SED IV (Vascular) <sup>(3)</sup>**. Esta diferenciación es importante ya que el SEDV da complicaciones más graves y puede ser fatal por rupturas arteriales o de órganos. La facies típica del SEDV ayuda (Cara triangular, ojos hundidos ojerosos, labio superior fino, ausencia de tejido adiposo de la cara). La piel es más transparente, mostrando venas, no solo en extremidades sino también en el tórax. Hay mayor fragilidad capilar con extensos y recurrentes hematomas sin causa importante. Puede haber fragilidad de los tejidos intestinales y uterino, con perforaciones del colon o ruptura del útero grávido. Suelen existir cefaleas importantes debidas a aneurismas cerebrales. Las complicaciones graves se ven a temprana edad, 25% antes de los 20 y 80% antes de los 40 años. El diagnóstico es clínico, pero se puede confirmar con estudios genéticos (bioquímicos y moleculares), ya que la alteración genética es conocida (Gen COL3A1). La historia familiar puede ayudar al diagnóstico.

**Con el Síndrome de Marfán.** Al igual que en los otros tipos de SED algunos pacientes con SED Clásico tienen aspecto Marfanoides (Se parecen al Marfán). Son altos, de extremidades largas, manos y pies grandes. La envergadura es mayor que la altura. Tienen paladar ojival. Se diferencian de éste por no tener subluxación del cristalino (Examen oftalmológico) o/y dilatación de la raíz de la arteria aorta (Doppler cardíaco). Tienen todas las características de los otros SED clásicos. Los SED Clásicos Marfanoides pueden tener Neumotórax espontáneo al igual que los Marfanos y los SED Vasculares.

## Tratamiento

**Prevención.** Niños pequeños con marcada fragilidad de los tejidos deben usar parches protectores o vendajes en la frente, rodillas, canillas para evitar malas cicatrices. Niños mayores y más activos se benefician con protectores articulares. La Vitamina C puede reducir la fragilidad capilar. Se recomienda un ecocardiograma basal y sólo si es anormal repetirlo anualmente. Evitar deportes de contacto (fútbol, baloncesto, artes marciales, trote, et.). En ciertos casos hay que eximir de clases de Educación Física a estos niños.

Tratamiento fisioterapéutico en niños con hipotonía o con retraso del desarrollo motor y en adultos con desacondicionamiento físico.

Ejercicios sin sobrecarga como natación, pilates, yoga, ayudan a mejorar el desarrollo muscular y la coordinación.

Recomendar vida activa, con alimentación sana, ejerci-

cios, no engordar y bajar de peso en caso de sobrepeso.

Tratar el dolor con analgésicos y antiinflamatorios.

Tratamiento psicológico, ya que la ansiedad es un síntoma agregado importante en estos enfermos.

El médico debe tener una actitud positiva al informar y acompañar a los familiares.

Tratamiento cuidadoso de las heridas, suturas profundas y generosas. Los puntos se deben dejar por el doble de tiempo que en normales. Fijar el tejido adyacente a la herida con cinta adhesiva.

Evitar el ácido acetilsalicílico, por la tendencia a hematomas, lo que a veces se confunde con maltrato familiar.

El Magnesio es útil para calambres.

Puede ser útil recetar Ácido Fólico, Vitamina C y D a permanencia.

Es importante la información de padres, familiares y profesores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Bravo, JF. Cuando Sospechar el Síndrome de Ehlers-Danlos Tipo III, también llamado Síndrome de Ehlers-Danlos Hipermovible. *Rev chil reumatol* 2015; 31(3):173-180.
  2. Bravo, JF. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III, llamado también Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA): Epidemiología y manifestaciones clínicas. Julio. *Rev chil reumatol* 2010; 26(2):194-202.
  3. Bravo, JF. Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular: Complicaciones Vasculares Graves en Enfermos con Hipermovilidad Articular. *Rev chil reumatol* 2016; 32(2):40-48.
  4. Fransiska Malfait, MD, PhD, Richard Wenstrup, MD, and Anne De Paepe, MD, PhD. Ehlers-Danlos Syndrome, Classic Type. *Gene Reviews*. Internet. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1244>
  5. Bravo, JF. Disautonomía y Osteoporosis en 2.300 pacientes con SED tipo III, definidos por el Criterio de Brighton. Poster. Presentado en Congreso Anual del American College of Rheumatology ACR. Washington DC., EE.UU. del 12 al 16 de noviembre de 2016.
  6. Grahame R. Brighton Diagnosis Criteria for the Benign Joint Hypermobility Syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27(7):1777-9.
  7. Beighton P, Solomon L, Soskolone CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973; 32(5):413-8.
  8. Bravo, JF. Página Web de Reumatología. [www.reumatologia-dr-bravo.cl](http://www.reumatologia-dr-bravo.cl)
  9. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998 Apr 28; 77(1):31-7.
-