

Como sospechar y diagnosticar las enfermedades de la fibra colágena: Síndrome de Ehlers-Danlos, Síndrome de Marfán y Osteogénesis Imperfecta

Dr. Jaime Bravo

Departamento de Reumatología . Hospital San Juan de Dios
Profesor Escuela de Medicina. Universidad de Chile

Página Web personal de Reumatología: www.reumatologia-dr-bravo.cl

Enero del 2010



Enfermedades hereditarias de los tejidos conectivos dependiendo del tipo de colágeno alterado

Colágeno tipo I: Osteogénesis imperfecta

Colágeno tipo II: a.- Condrodistrofias
b.- Condrocálcinosis

Colágeno tipo III: a.- Síndrome de Ehlers-Danlos III (SHA)
b.- Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular (SED IV)
c.- Síndrome de Marfan

Colágeno tipo V: SED Clásico (SED I-II)

Consideraciones Generales

- En el grupo de enfermos con Alteraciones Hereditarias de la Fibra Colágena (AHFC) nos referiremos especialmente al:
 - Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA) o SED tipo III.
 - SED clásico (SED tipo I-II).
 - Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular (SEDV) o SED tipo IV.
 - Síndrome de Marfán.
 - Osteogénesis Imperfecta.

Una condición versus enfermedad

- Hiper movilidad articular sin síntomas = Hiper movilidad articular. Es una buena condición.
- Hiper movilidad con síntomas = Síndrome de Hiper movilidad articular (SHA) o Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III.

Debido a que hay pacientes SHA sin hiper laxitud, el nombre “Ehlers-Danlos tipo III es un mejor nombre. Además es un nombre con más carácter. El hablar de Síndrome de Hiper movilidad Articular le resta importancia al diagnóstico de esta enfermedad, porque sugiere una condición benigna.

Pasos que permiten orientar al diagnóstico de las AHFC

- Alto índice de sospecha.
- Observación cuidadosa.
- Anamnesis personal y familiar detallada.
- Revisión exhaustiva de sistemas.
- Examen minucioso. Búsqueda de malformaciones congénitas.
- Dedicarle tiempo al paciente.

¿Cuántas articulaciones laxas son necesarias para el diagnóstico de las Alteraciones Hereditarias de la Fibra Colágena (AHFC) ?

- Hiper movilidad generalizada.
(Score de Beighton de 4/9 o más).
- Compromiso pauci articular (Score 2/9 o 3/9).
- Compromiso mono articular (Score 1/9).
- Ausencia de Hiperlaxitud (Score 0/9).

(Se puede sospechar una AHFC a pesar de no tener articulaciones laxas.)

Anamnesis

- Raza. Edad. Sexo.
- Síntomas en el recién nacido.
- Síntomas en la niñez.
- Síntomas en la edad adulta.

- Síntomas Generales
- Piel
- Problemas venosos y arteriales
- Quistes
- Problemas de columna
- Problemas pulmonares
- Problemas digestivos
- Problemas gineco-obstétricos
- Problemas músculo-esqueléticos
- Problemas emocionales

Completar la Revisión de Sistemas

- Revisar todos los sistemas detalladamente.
- Recordar que puede afectar cualquier tejido.
- Buscar la Disonía Neurovegetativa:
Disautonomía, Xeroftalmia, Xerostomía,
Colon irritable.
- Es frecuente la mala circulación (Acrocianosis).
El Raynaud es extremadamente raro en el SHA.
- Descartar otras artritis.

Preguntas referentes al diagnóstico de SHA

Displasia de cadera.

Escoliosis.

Agilidad en la niñez

De goma - Actos malabares

Ballet - Gimnasia Olímpica - Atletismo

Gimnasia de colegio: con / sin lesiones

Torceduras de tobillos

Esguinces

Tendinitis / Bursitis

Lesiones deportivas

Crujidos articulares

Articulaciones dobles - Subluxaciones - Sensación de subluxación

Pie plano

Disfunción témporo mandibular - Bruxismo - Descarretillamiento

Cervicalgia. Dorsalgia. Lumbago

Artralgias

Mialgias

Desgarros musculares

Fracturas

Sinovitis (Diagnóstico diferencial con artritis)

Preguntas referentes al diagnóstico de SHA (cont.)

Ciática - Discopatía - Hernia del núcleo pulposo

Intolerancia al frío - Termostato malo

Hipotensión - Mareos - Desmayos

Moretones fáciles - Epistaxis

Se cansa fácil: de pie en una cola - se le acaban las pilas

Palpitaciones - Arritmias - Soplo / Prolapso válvula Mitral

Depresión - Ansiedad - Crisis de pánico - Fobias

Diagnóstico previo de:

Fibromialgia

Fatiga crónica

Depresión

Hipotiroidismo

Hiperlaxitud

Disautonomía

Epilepsia

Artrosis

Osteoporosis

Mesenquimopatía indiferenciada

Artritis sero negativa

Otro

La Fibromialgia sería parte del SHA

(teoría del Dr. Bravo)



Historia personal y familiar

- Tipo de trabajo, lesiones durante edad escolar, lesiones deportivas y hobbies.
- Hijos y parientes cercanos: Sexo, edad, laxitud, altura, escoliosis, pie plano, displasia de cadera, flexibilidad (“niños de goma”), fragilidad capilar, hallux valgus o várices en personas jóvenes, etc.

Historia personal y familiar

(cont.)

- Averiguar síntomas similares en familiares directos.
- Averiguar existencia de osteoporosis en la familia.
- Posibilidad de artrosis de la madre, Osteoartritis precoz o de evolución rápida en algún familiar.
- Malformaciones congénitas recurrentes en la familia.
- Historia familiar de : - Aneurisma cerebral.
 - Ruptura de la arteria aorta.
 - Ruptura espontánea del pulmón.
 - Ruptura del útero en el parto.
 - Muerte súbita de algún familiar menor de 30 años, sin causa aparente.

(Estos orientan a SEDV o a Marfán).
- Familiares inusualmente altos, con escoliosis, pecho hundido o costillas prominentes.
- Historia familiar de: Estrabismo. Miopía. Desprendimiento de la retina.

Exámenes de laboratorio e imageneología

Para el diagnostico diferencial y para descartar complicaciones

- Exs. de rutina: Hemograma, VHS, perfil bioquímico con creatinina.
- Exs. inmunológicos (AAN, FR, etc.).
- Radiografías.
- Densitometrías.
- Tilt Test
- Cintigrafía Ósea completa.
- ECO Doppler (Obs: PVM, dilatación Ao.).
- Angio-resonancia cerebral o angio-TAC (Obs: aneurisma cerebral).

Aplicar los criterios de las AHFC

- Score de Beighton (Indica sólo si hay o no hipermovilidad).
- Criterio de Brighton (Debe ser positivo para diag. SHA).
- Criterio del Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular (o SED-IV).
- Criterio del Síndrome de Marfán.
- Clasificación de Sillence para OI.

Interconsultas

Es fundamental el estudio y tratamiento en equipo

- Al cardiólogo
- Al gineco-obstetra
- Al oftalmólogo
- Al traumatólogo
- Al cirujano general y vascular periférico
- Al neurocirujano
- Al dermatólogo
- Al ortodoncista
- Al fisiatra y kinesiólogo
- Al psicólogo
- Al genetista

Hay que fijarse en el paciente desde el momento en que entra a la sala

- Estos enfermos pueden ser altos (marfanoides) o bajos. Fijarse si tiene extremidades muy largas.
- Ver si tiene escleras celestes.
- Ver si tiene alteraciones de las orejas y/o nariz.
- Ver si tiene cara típica de SHA o de SEDV.
- Ver si presenta flexión o extensión exagerada de los dedos o muñecas al apoyar la cabeza.
- Observar si estos signos también se presentan en el familiar que acompaña al paciente.



Síndrome de Hiper movilidad Articular (SHA) o SED tipo III

- Es muy frecuente: 40% de los chilenos.
- Por lo general no es diagnosticado.
- Por ser un problema del colágeno, afecta todos los tejidos. Existen manifestaciones músculo-esqueléticas y otras, por debilidad de los tejidos.
- Es importante recordar que produce Osteoporosis (18 % de H y M menores de 30 años) y Artrosis precoz.
- Causa Disautonomía en el 70% de las M y 40 % de los H menores de 30 años.
- La mutación genética causal es desconocida.

FACIES TIPICA DE SHA y de SED Clásico (SED I-II)



- Cara triangular (mandíbula aguzada).
- Orejas atípicas (aladas, “Dumbo”, puntiagudas, chicas, blandas, asimétricas, hélix chato, sin lóbulo, lóbulo pegado, arriñonadas, operadas).
- Nariz atípica (nódulo entre hueso y cartílago, desviación del tabique, cartílago blando, nariz operada).
- Escleras celestes (más notorias en mujeres).
- Párpados caídos.
- Ojos con inclinación antimongólica.



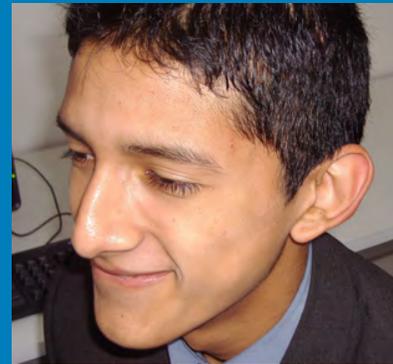
Facies típicas de SHA



← Hendidura palpebral anti-mongólica →



Facies típicas de SHA en hombres



Por lo general tienen escleras blancas. La cara triangular y las alteraciones de las orejas ayudan a sospechar el SHA en hombres.

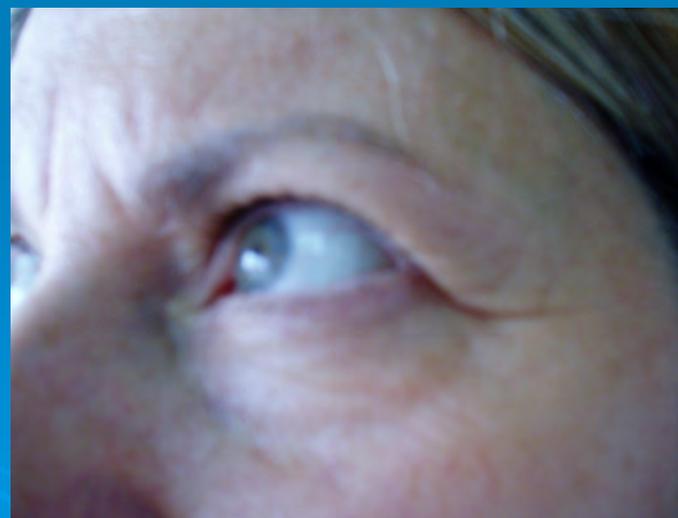
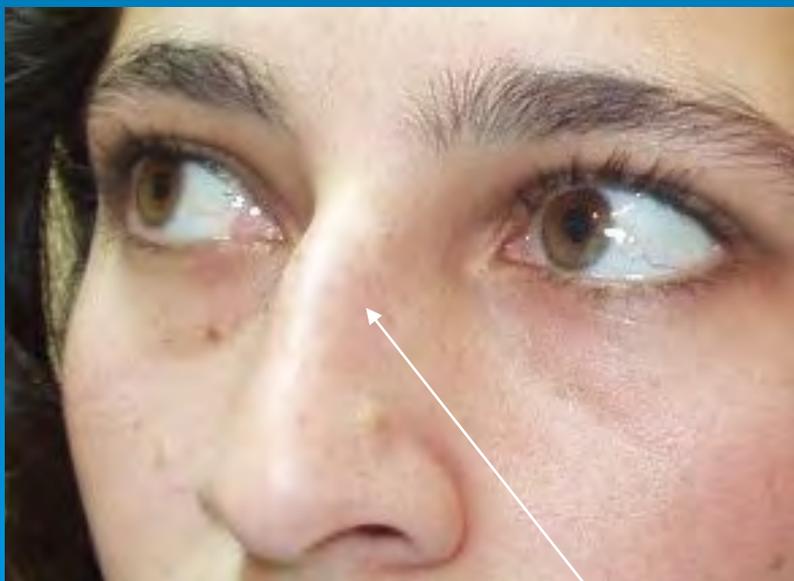


**ESCLERAS CELESTES SON
NORMALES en los niños
hasta los dos años de edad**



**ESCLERAS NORMALES
(Blanco como mármol)**

ESCLERAS CELESTES



Nódulo en la nariz sugerente de SHA. Escleras celestes no alteran la visión.

LENGUA MOVIBLE EN EL SHA

Como "scrining test" se usa "hacer un tubo"

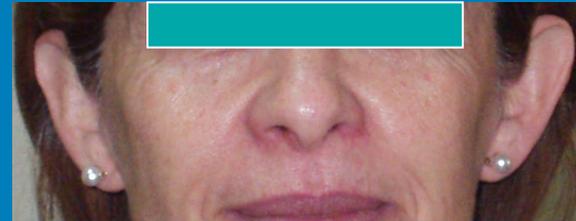
Frenillo normal



Ausencia de frenillo lingual , incluso en recién nacidos sugiere hiperlaxitud.



ALTERACION DEL CARTILAGO DE LAS OREJAS EN EL SHA



Orejas prominentes, aladas



Oreja "Dumbo"



Oreja blanda



Orejas asimétricas

ALTERACION DEL CARTILAGO DE LAS OREJAS EN EL SHA. (cont.)



Hélix chato



Lóbulo pegado



Oreja chica redonda



Arriñonada



Oreja en signo de interrogación



“Jumbo”

SIGNOS DE HIPERMOVILIDAD EN EL SHA



“Mano en vuelo de pájaro”



“Signo del pulgar horizontal”



“Mano sosteniendo la cabeza”



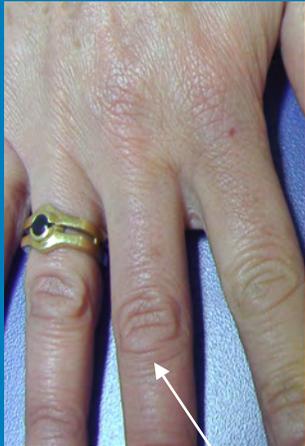
“Mano pseudo-lúpica”.

Nota: Estas manos se ven normales al estar en una posición de reposo

Signo de Hiperlaxitud “Mano de Ave Volando”



Signos nuevos en el SHA, en estudio



Huella de pata de elefante



Mano del escribiente laxo



Normal



Mano del escribiente normal

ALTERACION DE LA PIEL EN EL SHA



Piel laxa



Piel transparente



Estrías lumbares



Cicatriz papirácea



Hematoma



Lunares lenticulares

Lunares lenticulares en el SHA



Lunares como lentejas (Son casi patognomónicos)



ALTERACION DE LA PIEL EN EL SHA

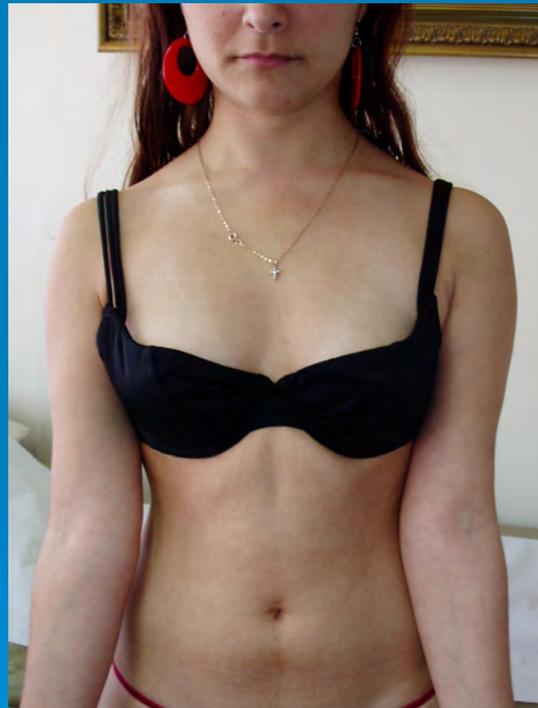
(Cont.) Piel oscura



Signo “Mano afirmando la cara” en el SHA y el SED I-II



Codo valgo, un signo de hipermovilidad



Nota: La maniobra es con los brazos estirados

ALTERACIONES DE RODILLAS EN EL SHA



GENU RECURVATUM



RODILLAS ROTADAS

ALTERACIONES DE LOS PIES EN EL SHA



Pie egipcio



Pie Plano Anterior



Pie plano longitudinal pronado

Pápulas
piezogénicas



Sindactilia parcial

COSTILLAS PROMINENTES (EN EL SHA)



HÁBITO MARFANOIDE

(Existe en algunos SHA y en el Síndrome de Marfán)

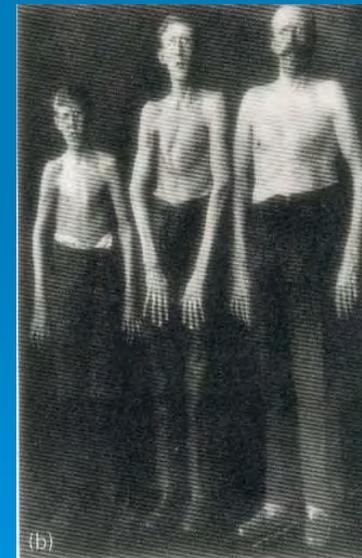
SHA CON HÁBITO MARFANOIDE

- Persona alta, delgada, algo gibada.
- Envergadura mayor que la altura.
- Manos (aracnodactilia) y pies grandes.
- Hiperlordosis lumbar o/y escoliosis.
- Pectus Excavatum, carinatum o/y costillas prominentes.
- **Más las características de SHA.**

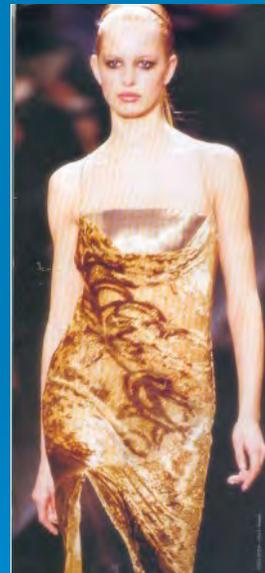


SÍNDROME DE MARFAN

Diagnóstico diferencial



FENOTIPO MARFANOIDE



HERMANOS
con SHA

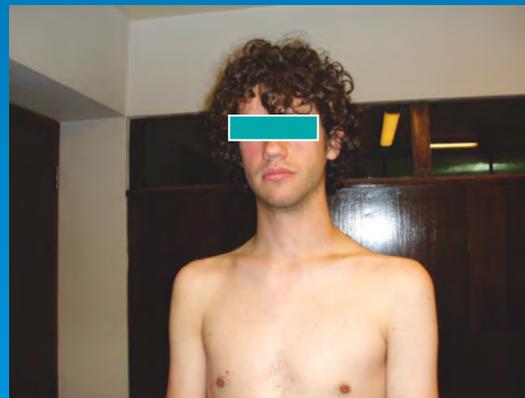
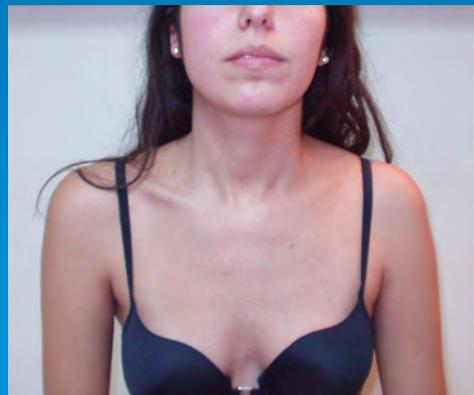
MODELOS (foto
de revista)

Hombros cuadrados en el SHA

(nuevo signo del Dr. Bravo)



Además apreciar el codo valgo



Es más frecuente en los SHA con hábito Marfanoide.

Modelo. Foto de revista

Confirmación diagnóstica

- Score de Beighton: Sirve para confirmar si existe o no hipermovilidad articular.
- El Criterio de Brighton: Sirve para confirmar el diagnóstico del Síndrome de Hipermovilidad Articular (SHA), que para la mayoría de los autores es lo mismo que el Síndrome de Ehlers-Danlos Hipermovilidad o **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III**.

Confirmación diagnóstica (Cont.)

➤ Del Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular :

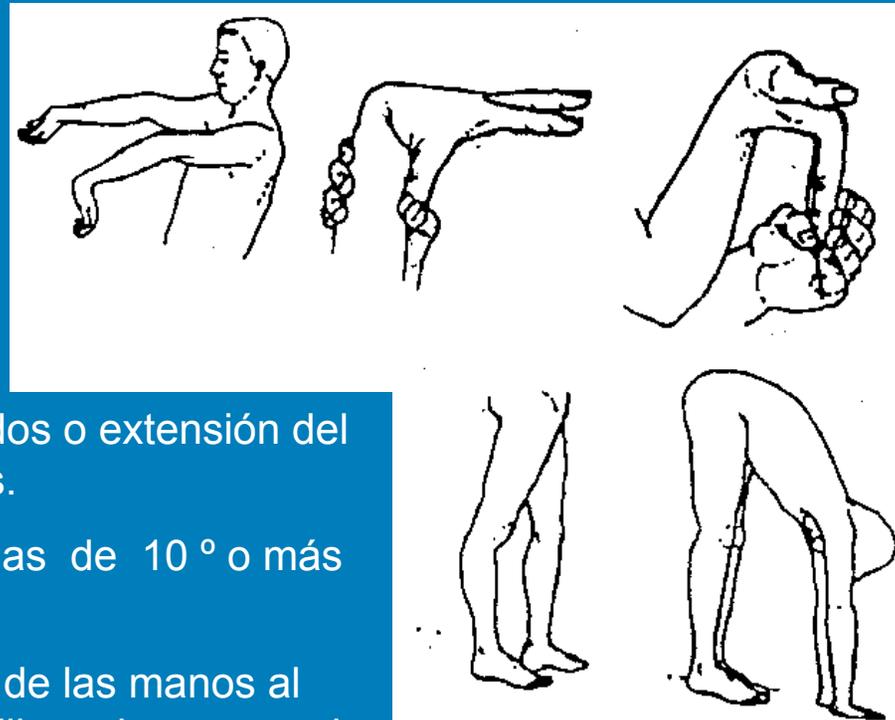
- Estudios bioquímicos (a partir de una gota de sangre).
- Estudios moleculares (a partir de una biopsia de la piel).

➤ Del Síndrome de Marfan:

- El diagnóstico sigue siendo clínico.
- Se requiere que además del compromiso músculo-esquelético, haya compromiso vascular u ocular (Ectopia lentis).

Score de Beighton

- 1.- Hiper-extensión de los codos de más de 10° .
- 2.- Tocar, en forma pasiva, el antebrazo con el pulgar, teniendo la muñeca en flexión, ahora o en el pasado.
- 3.- Extensión pasiva de los dedos o extensión del dedo meñique a 90° o más.
- 4.- Hiper-extensión de las rodillas de 10° o más (genu-recurvatum).
- 5.- Tocar el suelo con la palma de las manos al agacharse sin doblar las rodillas, ahora o en el pasado.



Nota: El Score de Beighton en el adulto es positivo con una puntuación de 4/5 o mayor.

Score de Beighton



Criterio de Brighton

Criterios mayores :

- 1.- Puntuación de Beighton mayor de 4/9 (tanto sea en la actualidad o en el pasado).
- 2.- Artralgias de más de tres meses de duración en cuatro o más articulaciones.

Criterios menores :

- 1.- Puntuación de Beighton de 1, 2 o 3/9 (en mayores de 50 años se anota 1 punto aunque tengan 0).
- 2.- Artralgias de 1 a 3 articulaciones (durante más de 3 meses) o dolor de espalda (más de 3 meses), o espondilosis, espondilolisis o espondilolistesis.

Nota: Los criterios mayores 1 y 2 son excluyentes con los menores 1 y 2.

Criterio de Brighton (cont.)

- 3.- Dislocación/subluxación de más de una articulación, o en una articulación en más de una ocasión.
- 4.- Tres o más lesiones en tejidos blandos (por ej. epicondilitis, tenosinovitis, o bursitis).
- 5.- Hábito Marfanoide (alto, delgado, relación envergadura/altura mayor de 1.03; relación segmento superior/inferior menor de 0.89. En la práctica, que la envergadura sea 8 cm mayor que la altura. Aracnodactilia.
- 6.- Piel anormal: estrías, hiperextensibilidad, piel delgada, transparente, cicatrices papiráceas o queloides.
- 7.- Signos oculares: párpados caídos, miopía o hendidura palpebral antimongólica.
- 8.- Venas varicosas, hemorroides, hernias o prolapso uterino o rectal.

Nota: **El Criterio de Brighton es positivo con:** Validado para 16 años y más.
2 criterios mayores, con 1 mayor y 2 menores o con 4 menores.
Se excluye en presencia de Ehlers-Danlos vascular.

Síndrome de Ehlers-Danlos Clásico

(antiguamente llamado SED tipo I-II)

Es poco frecuente y se caracteriza por lo siguiente:

- Hiper movilidad extrema de las articulaciones, artralgias y subluxaciones frecuentes.
- Extrema hiper-extensibilidad de la piel, piel delgada, con estrías atróficas (papiáceas), hematomas y mala cicatrización de las heridas.
- Escoliosis, osteoporosis y tendencia a las fracturas.
- Prolapso de la válvula Mitral.
- Hernias, divertículos, prolapso rectal o uterino.
- Escleras normales o azuladas.

Herencia Autosómica dominante. Gen alterado: COL5A1

SED CLÁSICO (SED tipo I-II)



Piel muy laxa

Extrema movilidad articular

Subluxación voluntaria del hombro



Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular (SEDV)

- Es poco frecuente, pero es la forma más grave de SED, ya que puede presentar ruptura arterial, pulmonar, intestinal o uterina.
- Tiene herencia Autosómica dominante.
- Se debe a una alteración del colágeno tipo III, por una mutación del gen COL3A1 o del COL3A2.
- El diagnóstico se puede confirmar por estudios bioquímicos y genético moleculares (son caros y sólo se hacen en el extranjero).
- Debido a que no se le busca diligentemente, el diagnóstico por lo general se hace después de una complicación grave o en la autopsia.
- Se puede sospechar por la Facies típica o en familiares de un caso ya diagnosticado.

Criterio diagnóstico del Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular (SEDV)

➤ Signos mayores:

- Piel delgada y transparente (se ven las venas).
- Aneurismas , disección arterial o ruptura arterial, intestinal o uterina.
- Hematomas espontáneos, frecuentes.
- Cara con características típicas (cara triangular, ojos hundidos (ojerosa) , labio superior delgado, falta de tejido adiposo de la cara).

Se requieren dos signos mayores para el diagnóstico clínico. Los signos menores ayudan al diagnóstico.

Criterio diagnóstico del SEDV o SED tipo IV (cont.)

➤ Signos menores:

- Manos avejentadas (Acrogeria).
- Hiper movilidad sólo de las pequeñas articulaciones de los dedos. *
- Ruptura de tendones o músculos.
- Pie equino varo.
- Várices precoces.
- Fístulas arteriovenosas.
- Neumotórax espontáneo.
- Historia familiar de muerte súbita de algún familiar cercano joven, sin causa aparente.

* Por lo general estos enfermos son poco laxos, y pueden presentar solamente facilidad para hiper-extender los dedos.

Facies típica de Ehlers-Danlos Vascular o SED tipo IV

Cara
típica de
SEDV,
tomada
de la
literatura



Con la edad la cara triangular es menos notoria.

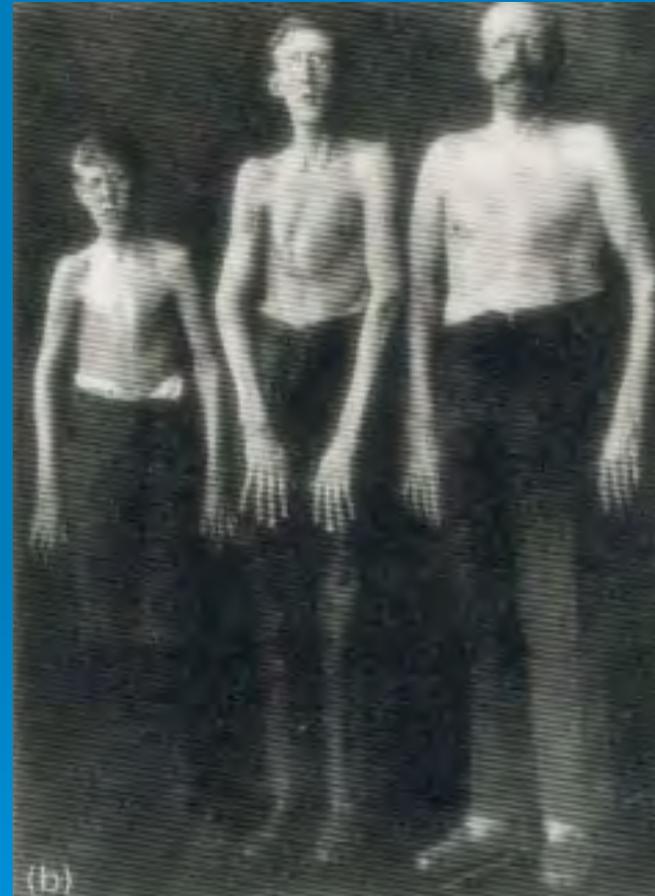
SINDROME DE MARFAN

- Es poco frecuente, pero de pronóstico grave, por la posible disección y ruptura de la arteria aorta. También puede causar neumotórax espontáneo.
- Tiene herencia Autosómica dominante.
- Es causado por innumerables mutaciones del gen de la Fibrillina -1 (FBN1).
- Su característica clínica más notable es el hábito Marfanoide, pero cuidado, ya que éste también existe en el SHA.
- Al igual que las otras AHFC tiene hipermovilidad articular.
- Fuera de las manifestaciones músculo-esqueléticas cabe destacar la Sub-luxación del cristalino (no es patognomónica), la que asociada al hábito Marfanoide permite el diagnóstico.

SINDROME DE MARFAN



POSICION "ARRANADA"



PADRE E HIJOS

Criterio diagnóstico del Síndrome de Marfán

- 1.- Altura excesiva.
- 2.- Extremidades largas y delgadas, con una envergadura (distancia de una mano a la otra) que excede en 8 cm a la altura.
- 3.- Extremidades inferiores más largas que el tronco (distancia pubis-talón 5 cm. más larga que distancia pubis-cabeza).
- 4.- Aracnodactilia (dedos y orfejos largos). Aparecen en el 90 % de los casos, pero no son, por si solos, diagnósticos de esta afección.
- 5.- Anormalidades esqueléticas (escoliosis, pectus excavatum o carinatum, costillas prominentes).

Criterio diagnóstico del Síndrome de Marfán (Cont.)

- 6.- Alteraciones oculares (sub-luxación del cristalino hacia arriba).
- 7.- Características orales (paladar ojival, dientes amontonados).
- 8.- Alteraciones vasculares (Dilatación, disección o ruptura de la arteria aorta).
- 9.- Alteraciones pulmonares (bulas y neumotórax espontáneo).
- 10.- Problemas obstétricos.

Se requiere que las alteraciones afecten por lo menos dos sistemas del organismo, como ser el sistema músculo-esquelético y el vascular u ocular.

Referencia : DePaepe A, Devereus RB, Dietz H, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan Síndrome. Am J Med Genet 1996, 62: 417-426.

SINDROME DE MARFAN

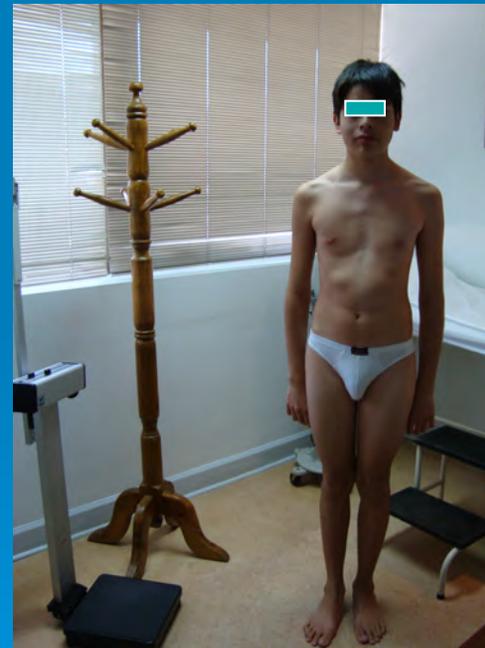
2 enfermos altos y uno bajo



Paciente junto a su madre y hermano.



El y sus dos hermanos tienen ruptura de la arteria aorta.



Este enfermo es fácil confundirlo con SHA con hábito Marfanoide, pero tiene dilatación aórtica.

Osteogénesis Imperfecta

- Es una de las enfermedades Hereditarias de los Tejidos Conectivos, causada por alteración del Colágeno tipo 1, por mutaciones de los genes COL1A1 o COL1A2.
- Existen varios tipos (Clasificación de Sillence): formas leves, formas graves con múltiple fracturas que causan deformaciones óseas y baja estatura e incluso formas letales. Se caracteriza además, por tener escleras azules (al igual que el SHA), pero no en todos los casos. Hay que recordar de que la presencia de escleras azules no es patognomónico de OI.
- Es frecuente que tengan hiperlaxitud articular, escoliosis y fragilidad capilar (hematomas) y fragilidad de la piel (mala cicatrización). Algunos tienen dentinogénesis imperfecta o/y pérdida de la audición y alteraciones neurológicas.

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA



Ambos pacientes de la izquierda tienen escleras blancas y deformidades del tórax . Los tres tienen deformidades de las extremidades debido a fracturas y baja estatura. Los tres son Tipo III de la Clasificación de Sillence.

Osteogénesis Imperfecta

Clasificación de Sillence

- Tipo I: Esta es la forma más frecuente. Tiene herencia autosómica dominante y se caracteriza por escleras azules y bajo número de fracturas, por lo que estos enfermos tienen poca deformidad y poca alteración del crecimiento y podrían en algunos casos confundirse con el SHA.
- Tipo II: Este tipo también tiene herencia autosómica dominante, pero es la forma letal de la enfermedad, debido a poco desarrollo del pulmón, causado por fracturas de las costillas.

Osteogénesis Imperfecta

Clasificación de Sillence (Cont.)

- Tipo III: Puede tener herencia autosómica dominante o recesiva y es la forma no letal más grave. Tiene escleras blancas, facies triangular y las frecuentes fracturas producen deformidades progresivas y baja estatura.
- Tipo IV: Tiene herencia autosómica dominante y generalmente escleras blancas, baja estatura, deformaciones esqueléticas menos marcadas que las del tipo III. El tipo IV es el grupo más heterogéneo, ya que incluye a los pacientes que no cumplen los criterios de los otros tipos.
- Tipo V: Se caracteriza por callos óseos hipertróficos, los que a veces se confunden con osteosarcomas, pudiendo haber osificación de las membranas interóseas. El tipo V no parece relacionado a la alteración de los genes COL1A1 o COL1A2, como los otros tipos.

Ref. D. Sillence, A. Senn and D. Danks, Genetic heterogeneity in Osteogenesis Imperfecta.
J Med Genet 16 (1979), pp. 101-106.

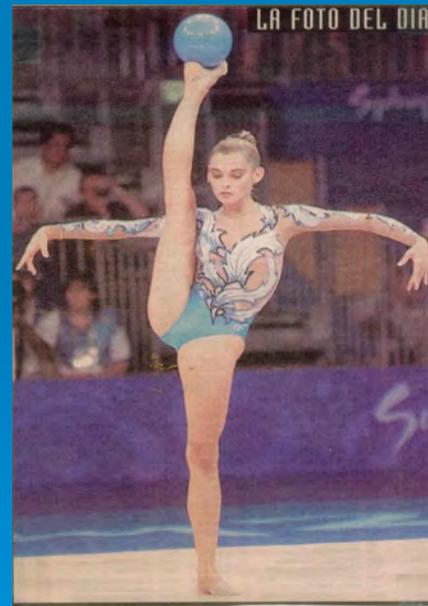
La hipermovilidad puede ser una ventaja



Nadador olímpico
(Marfanoide)



Bailarina de
ballet



Contorsionistas



Michel Petrucciani,
Osteogénesis Imperfecta



Enfermo mío con SHA y
hábito Marfanoide

Piano virtuosos como Rachmaninov y
violinistas como Paganini tenían Marfán.

La hipermovilidad puede ser una ventaja (cont.)



Agilidad en la vejez



Madonna



John Lennon



Marilyn
Monroe.

Laxitud sólo
de muñecas



Marcelo Salas
“ El Matador ”

