

# **Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular (SEDV). Antes llamado SED tipo IV**

Dr. Jaime Bravo Silva

Abstract. The Vascular Ehlers-Danlos Syndrome (VEDS) is a rare but important to know 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, spontaneous pneumothorax and uterine rupture during labor). Like other types of EDS it can have lax skin, arthralgias and joint hypermobility, but to a lesser degree. . Since this is an infrequent disease and not well known by physicians, the diagnosis in most cases is not made until a severe complication occurs. Knowing the diagnosis in advance can save the patient's life.

El colágeno es una proteína que forma la matriz extra-celular que es la que le da solidez a los tejidos. Las Alteraciones Hereditarias de la Fibra Colágena (AHFC) alteran el colágeno produciendo síntomas que afectan tanto al sistema musculoesquelético como a muchos otros órganos.

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

El SEDV es extremadamente poco frecuente, pero por su gravedad es necesario tenerlo presente y especialmente si existe algún familiar con esta enfermedad. Muchos síntomas son semejantes a los del Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA), que es muy frecuente (40% de los chilenos) y no es grave. El diagnóstico de SEDV debe ser hecho por un médico que este familiarizado con estas enfermedades. Para poner la frecuencia en perspectiva, baste con saber de que hemos visto 1.200 enfermos con SHA y sólo 60 con SEDV y 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. La diferencia con el Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA) radica en que es de mayor gravedad, ya que hay mayor tendencia a la ruptura de arterias y órganos. La piel es suave y transparente, con gran tendencia a los hematomas, pueden tener una facie característica (cara triangular, ojos hundidos, labio superior fino y falta de tejido adiposo facial) y gran fragilidad de las arterias, intestino y útero. Estos enfermos son poco laxos, presentando solo hiper-extensibilidad de los dedos. Debido a la fragilidad arterial suelen presentar aneurismas, disección o ruptura arterial.

**Tabla 1. Clasificación de las Alteraciones Hereditarias de la Fibra Colágena (AHFC) (1)**

**A) SINDROME DE EHLERS-DANLOS (SED):**

Los 10 tipos iniciales se han reducido a 6 :

SED Clásico (SEDC)	Antes llamado SED tipo I-II
Síndrome de Hiper movilidad Articular (SHA)	Antes llamado SED tipo III
<b>SED Vascular (SEDV)</b>	<b>Antes llamado SED tipo IV</b>
SED tipo Cifo escoliosis	Antes llamado SED tipo VI
SED tipo Artro calasia	Antes incluido en el SED tipo VII
SED tipo Dermatoparaxis	Antes incluido en el SED tipo VII

**B) SINDROME DE MARFAN (SMF).**

**C) OSTEOGENESIS IMPERFECTA (OI).**

Por debilidad de los tejidos pueden tener ruptura del colon o del útero grávido. Las rupturas arteriales son más frecuentes durante el embarazo. También pueden tener otras complicaciones como problemas de columna, várices, hernias, escoliosis, pie plano, tendencia a la artrosis y osteoporosis a temprana edad, etc. En nuestro estudio publicado en el 2006 (2) encontramos Osteopenia u Osteoporosis en el 50% de nuestros enfermos con SEDV. Disautonomía (Fatiga crónica, mareos y a veces desmayos, debidos a hipotensión arterial) se encontró en el 39%, lo que les da una mala calidad de vida, la que de ser diagnosticada se puede tratar eficazmente.

El SEDV se debe a una alteración del colágeno tipo III, el que se encuentra en la piel, articulaciones y en especial en las arterias, en el colon y en el 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, del pulmón, del colon o del 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), quien ha colectado información sobre 400 casos de esta enfermedad, la frecuencia sería de sólo 1 en 50.000 a 100.000 personas. Mediante estudios a partir de una biopsia de la piel, se hace un cultivo de fibroblastos y mediante electroforesis de las proteínas se puede confirmar el diagnóstico de SEDV. Si este estudio es positivo se puede hacer un estudio genético molecular. Este consiste en identificar cual 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 USA), pero no para el SHA, ya que en esta enfermedad no se conoce todavía el gen causal. En el 50% de los casos el SEDV tiene herencia Autosómica Dominante y en los otros aparece como una enfermedad sin antecedentes familiares (“Forma esporádica del SEDV”), el que de ahí en adelante sigue siendo familiar(4). Tiene herencia Autosómica Dominante por lo que 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%) de 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. (Fig. 1).

**Figura 1. Facie Típica de Ehlers-Danlos Vascular**



Articulaciones: Estos enfermos no son muy laxos, a diferencia con el 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 sub-luxaciones articulares.

Ruptura de vasos sanguíneos: Debido a la fragilidad capilar, tienen hematomas importantes y frecuentes, sin golpes o con traumas pequeños. Lo grave es de 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 cardio-vasculares: Suelen haber arritmias, prolapso de la válvula mitral, he incluso muerte súbita.

Alteración del sistema nervioso autónomo: Puede haber Disautonomía (5), caracterizada por fatiga crónica, mareos y pre-síncope 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 espontáneo, sin mediar trauma alguno. En ciertos casos pueden pre-existir 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 sub-luxación de la cadera y ocasionalmente sin pared abdominal, lo que asociado a criptorquidea 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, pueden 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, facie 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 o/y 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.
- Facie típica de SEDV (cara triangular, con ojos hundidos, el labio superior delgado y con falta de tejido adiposo de la cara) (Fig.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. Para confirmar el diagnóstico son necesarios 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 sub-luxaciones recurrentes o a voluntad. Hay que recordar que en varios tipos de SED pueden 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, este no cambiará a SEDV, ni viceversa. Puede 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 “Cuando 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 cardio-vasculares 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 ocurren 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 éstos 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 éstos 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, aún 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 que 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 éstos 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 fundamental 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 echo el diagnóstico de SEDV es necesario prevenir complicaciones graves, por lo que hay que estudiar las arterias, en busca de posibles aneurismas o disecciones arteriales. Para esto el ideal es hacer una ecografía del corazón, de las carótidas y de las extremidades inferiores y un scanner 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 hemiplegia (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 esta 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 tóraco-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 vaso-constrictores, 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 éstos 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 usar 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 hiperextender 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, de 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:

- 1.- Beighton P, DePaepe 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](http://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* 3d. 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](http://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.

Dr. Jaime Bravo Silva  
Departamentos de Reumatología  
Hospital San Juan de Dios y Clínica Arauco Salud.  
[jaime.bravos@gmail.com](mailto:jaime.bravos@gmail.com)  
[www.reumatologia-dr-bravo.cl](http://www.reumatologia-dr-bravo.cl)