

Trastornos hereditarios de la fibra colágena

Inherited disorders of collagen fiber

Dra. Norma Elena de León Ojeda^I, Dra. Dunia Castillo González^{II}

^I Hospital Pediátrico Docente "William Soler", La Habana, Cuba.

^{II} Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

Al Director:

A propósito de la publicación en esta revista del artículo titulado "Evaluación de la hemostasia en niños con síndrome de Ehlers-Danlos tipo III" de los autores Mirta C. Campo Díaz y col^I, tenemos a bien comentar algunos de los tópicos que en este se abordan.

Los trastornos hereditarios del tejido conectivo incluyen al síndrome Ehlers Danlos como una de las entidades con signos clínicos de hipermovilidad articular, que no es privativa de este síndrome genético, pero como condición genética constituye un espectro con sobrelapamiento clínico y molecular difícil de diferenciar.²⁻⁴

La prevalencia de hipermovilidad articular como condición genética, que ha ido perdiendo el atributo de benigna, se estima en el 3 - 30 %, y la del Ehlers Danlos, en general es de 1/5 000.⁵⁻⁷

Beighton revisó la nosología de la reunión de Villafranche de 1997 y unificó la terminología para la investigación y la clínica. Fue así que la clasificación se simplificó en 6 formas clínicas: la variante clásica (anteriormente I y II), la variante hiper móvil (anteriormente tipo III), la forma vascular (anterior IV), además de la cifoescoliótica (VI), artrocalásica y dermatosparáxica (VII).⁸ Así, en la literatura de referencia para genética clínica comienza a utilizarse esta terminología en lugar de la numeración. En el caso de las variantes hiper móvil, cifoescoliótica, así como la hiper movilidad articular aislada no sindrómica, no existen fronteras bien definidas

clínicamente ni reglas de oro o elementos diferenciales absolutos para definir uno u otro diagnóstico, como tampoco hay una correlación clara fenotipo-genotipo.⁸⁻¹¹

Los criterios que se emplean en este estudio para incluir los casos como Ehlers Danlos utilizan como elemento diferencial el *genus recurvatum*, como refiere Tofs, pero este signo clínico forma parte del puntaje de Beighton. Los criterios mayores del Ehlers Danlos tipo hipermóvil incluyen la afectación de otras articulaciones como la temporomandibular, hombros y rótula, además de la ectasia aórtica como criterio menor; que no se refieren entre los criterios de inclusión.^{1, 7-9}

Esto hace surgir algunas interrogantes acerca de cómo diferenciaron los pacientes con síndrome Ehlers Danlos hipermóviles o "tipo III" de las hipermovilidades articulares aisladas no sindrómicas, según los criterios definidos por los autores, y cuáles fueron los criterios genéticos para etiquetar estos diagnósticos si la menor cantidad de casos incluidos fue remitida por genética, según el gráfico 1 (7,1 - 8,3 %). Teniendo en cuenta las frecuencias de los síndromes referidos podríamos estar en presencia de un sesgo de selección si no se acota el tiempo de realización del estudio, pues solo en muchos años pudiera compilarse una nutrida muestra con este diagnóstico (a menos que el estudio sea en un centro de referencia nacional o haya un efecto fundador en la población estudiada).

Tal vez esta muestra podría representar a pacientes definidos con un término más general, como alteraciones hereditarias de la fibra colágena o hipermovilidad articular como signo clínico, no como síndrome genético.^{12,13}

Respecto al uso de antihistamínicos sería relevante conocer cuántos de los casos que tuvieron manifestaciones hemorrágicas tenían trastornos de función asociados, conocido su efecto disfuncional de la función plaquetaria. En estos casos, el trastorno de base pudiera estar potenciado y hacerse sintomático con la acción del medicamento, lo que explica las manifestaciones de sangramiento.

Coincidimos con la apreciación de que se puede infraestimar el diagnóstico de hipermovilidad articular, como también se puede sobrestimar el de Ehlers Danlos y también podría considerarse la hipermovilidad articular, en ausencia de síndrome genético asociado, como aislada no sindrómica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campo Díaz MC, Hernández González JL, Gato Santiesteban Y, Valdés Sojo C, Fortún Prieto A. Evaluación de la hemostasia en niños con Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. (revista en la Internet) 2014 abr-jun (citado 2014 mayo 20); 30(2): Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/120/117>
2. Tofts LJ, Elliott EJ, Munns C, Pacey V, Sillence DO. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2009 Jan; 7: 1. doi: 10.1186/1546-0096-7-1.
3. Ritelli M, Dordoni Ch, Venturini M, Chiarelli N, Quinzani S, Traversa M, et al. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Apr 12; 8:58. doi: 10.1186/1750-1172-8-58.

4. Castori M. Surgical recommendations in Ehlers-Danlos Syndrome(s) need patient classification: the example of Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type (a.k.a. joint hypermobility syndrome). *Dig Surg*. 2012;29(6):453-5. doi: 10.1159/000346068.
5. Smits-Engelsman B, Klerks M, Kirby A. Beighton score: a valid measure for generalized hypermobility in children. *J Pediatr*. 2011 Jan;158(1):119-23. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.07.021.
6. Parapia LA, Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome – a historical review. *Br J Haematol*. 2008 Apr;141(1):32-5. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.06994.x.
7. Ross J, Grahame R. Joint hypermobility syndrome. *BMJ*. 2011 Jan 20;342:c7167. doi: 10.1136/bmj.c7167.
8. 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.
9. Jones KL. Smith's recognizable Patterns of Human malformations. 6 th Ed Montreal: Elsevier, 2006.
10. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet*. 2012 Jul;82(1):1-11. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x.
11. Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, Lavalley M, Levy HP, Sillence D. The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome). *Am J Med Genet A*. 2009 Nov;149A(11):2368-70. doi: 10.1002/ajmg.a.33070.
12. Scheper MC, Engelbert RHH, Rameckers EAA, Verbunt J, Remvig L, Juul-Kristensen B. Children with generalised joint hypermobility and musculoskeletal complaints: state of the art on diagnostics, clinical characteristics and treatment. *Biomed Res Int*. 2013;2013:121054. doi: 10.1155/2013/121054.
13. Byers PH, Murray ML. Heritable collagen disorders: the paradigm of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Invest Dermatol*. 2012 Nov 15;132(E1):E6-11. doi: 10.1038/skinbio.2012.3.

Recibido: Mayo 30, 2014.

Aceptado: Junio 12, 2014.

Dra. Norma Elena de León Ojeda. Dpto. de Genética. Hospital Pediátrico Docente "William Soler". La Habana, Cuba. Correo electrónico: norma.deleon@infomed.sld.cu
