

Síndrome de Ehlers-Danlos, variante clássica: apresentação de um caso e revisão da literatura

Ana Cláudia Cavalcante Espósito^I, Letícia Borin Coneglian^{II},
Marília Formentini Scotton Jorge^{III}, Luiz Antônio Jorge Júnior^{IV}, Hélio Amante Miot^V

Departamentos de Dermatologia da Faculdade de Medicina
de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (Unesp)

RESUMO

Contexto: Síndrome de Ehlers-Danlos compreende um grupo de doenças hereditárias caracterizadas pela fragilidade da pele, ligamentos, vasos sanguíneos e órgãos internos. Decorre de diferentes defeitos genéticos na via de biosíntese do colágeno, resultando em alterações na síntese e estrutura do tecido conjuntivo. Estima-se sua prevalência em 1:5.000 nascidos vivos. **Descrição do caso:** Mulher, de 24 anos, com aumento da mobilidade articular, da elasticidade cutânea e tendência à formação de cicatrizes atróficas após mínimos traumas desde a infância, tem avô com queixas semelhantes. Exame fundoscópico, cardiológico e ultrassonografia abdominal sem alterações. Estabeleceu-se o diagnóstico de síndrome de Ehlers-Danlos, variante clássica. **Discussão:** A classificação de Villefranche considera as alterações genéticas da síntese dos colágenos tipo I, III e/ou V, para subdividir a síndrome nas variantes: clássica, hiper mobilidade articular, vascular, cifoescoliose, artocalásia, dermatosparaxia. A variante clássica decorre de mutações no colágeno V e é caracterizada pela tríade de hiper mobilidade articular, hiperextensibilidade e cicatrizes atróficas, bem como apresentada pela paciente em questão. **Conclusões:** Cabe ao médico suspeitar e reconhecer a síndrome, uma vez que algumas variantes apresentam risco inclusive de morte. Esses pacientes necessitam de acompanhamento multiprofissional, com cardiologista, oftalmologista, dermatologista, reumatologista e fisioterapeuta, tendo em vista o comprometimento multissistêmico infligido pela doença.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Ehlers-Danlos, doenças do colágeno, tecido conjuntivo, colágeno, colágeno tipo V, instabilidade articular

INTRODUÇÃO

Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) engloba um grupo de doenças hereditárias, com diferentes padrões de segregação. É caracterizada por defeitos na biossíntese do colágeno.¹ Pode repercutir na pele, articulações, vasos sanguíneos e

órgãos internos, sendo que sua gravidade pode variar de leve até franca ameaça à vida.²

Deve-se suspeitar de SED quando, na ausência de outras etiologias, ocorrer hiper mobilidade articular, hematomas, sangramento anormal; ruptura/dissecção vascular, fragilidade cutânea, cicatrizes atróficas, hiperextensibilidade cutânea,

^IMédica dermatologista, mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (Unesp).

^{II}Aluna de graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (Unesp).

^{III}Residente de Dermatologia do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (Unesp).

^{IV}Médico radiologista do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (Unesp).

^VProfessor adjunto do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (Unesp).

Editor responsável por esta seção:

Hamilton Ometto Stolf. Professor Colaborador da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Endereço de correspondência:

Prof. Hélio Amante Miot

Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp – Botucatu (SP) – CEP 18618-00

Fone/FAX: +55 14 38824922

E-mail: heliomiot@fmb.unesp.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesse: nenhum declarado

Entrada: 18 de abril de 2016 — Última modificação: 9 de junho de 2016 – Aceite: 27 de junho de 2016

luxações articulares ou ruptura espontânea de órgãos ocos. O acometimento familiar pode fortalecer o diagnóstico.³

Pode ser subdividida nas variantes clássica, hipermobilidade articular, vascular, cifoescoliose, artocalásia, dermatosparaxia, tendo por base as diferentes alterações genéticas da síntese dos colágenos tipo I, III e/ou V. É fundamental o reconhecimento precoce da SED, já que algumas variantes apresentam risco de lesões físicas (rotura de ligamentos, luxação articular, padrão inestético de cicatrizes cutâneas) e, em variantes mais graves, há risco até de morte. Relatamos o caso de uma paciente com manifestações características da SED variante clássica, já tendo sido investigada quanto a possíveis complicações.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, de 24 anos, estudante de medicina, refere, desde a infância, aumento da mobilidade

articular, da elasticidade cutânea e tendência à formação de cicatrizes atróficas após mínimos traumas. Nega queixas cardiológicas, neurológicas, oculares, hematomas e sangramentos espontâneos ou luxações articulares. Avô paterno apresenta quadro semelhante. Na infância, fez seguimento com ortopedista devido a dores osteoarticulares e pé plano.

Ao exame físico, observaram-se palato ogival, hiperlordismo, *genu recurvatum*, pele fina sem estrias no quadril e mamas, hipercomplacente à tração (**Figura 1A**) e com hipertransparência, permitindo visualização de vasos subcutâneos. Observavam-se lesões cicatriciais de aspecto papiráceo, de dimensões variadas na região frontal (**Figura 1B**) e joelhos. Hiperextensão ($> 10^\circ$) nos joelhos e cotovelos, bilateralmente, assim como flexão passiva completa dos polegares em direção aos antebraços (**Figura 2A e B**) também foram identificadas ao exame físico.



Figura 1. A. Hiperextensibilidade da pele da face. B. Cicatrizes atróficas da fronte.



Figura 2. A. Hiperextensão do cotovelo $> 10^\circ$. B. Dorsiflexão passiva da quinta articulação metacarpofalangeana maior que 90° .

O exame ecocardiográfico não evidenciou regurgitação mitral, hipertrofia ou lesão aórtica. O eletrocardiograma e a fundoscopia ocular foram normais. Ultrassonografia abdominal não detectou a presença de aneurismas ou dissecação de aorta.

DISCUSSÃO

Frente à suspeita de SED, é essencial o exame físico completo, com avaliação de hiper mobilidade articular e

hiperextensibilidade da pele. O diagnóstico é favorecido pelo escore de mobilidade articular de Beighton.³⁻⁵

A divisão clássica dos subtipos de SED baseia-se nos achados clínicos.² Alternativamente, a classificação de Villefranche considera as alterações genéticas da síntese dos colágenos tipo I, III e/ou V (**Tabela 1**).^{5,6} Entre os subtipos, as formas clássica, vascular e hiper mobilidade articular são os mais prevalentes, sendo a forma vascular associada à mortalidade precoce, antes dos 50 anos de idade.^{5,7}

Tabela 1. Classificação da síndrome de Ehlers-Danlos e suas principais características clínicas e genéticas

Classificação	Principais características	Alteração genética	Características secundárias	Outros
Clássica	Tríade: hiper mobilidade articular, hiperextensibilidade e cicatrizes atróficas alargadas.	Mutações no colágeno tipo V; genes: COL5A1 e COL5A2 Condição hereditária autossômica dominante, com gravidade que pode variar dentro da mesma família.	Ausência de estrias; Hematomas, pseudotumores moluscoides nos cotovelos e joelhos. Microscopia eletrônica da pele: "flores de colágeno".	Avaliação cardiológica e ecocardiograma. Reumatologistas juntos com fisioterapia e terapia ocupacional para gerir a hiper mobilidade articular.
Vascular	Hematomas recorrentes em locais não propensos a traumas.	Condição autossômica dominante; mutação no gene COL3A1, que codifica o colágeno tipo III.	Pele fina, frágil e translúcida com vasos visíveis; hiper mobilidade articular nas mãos. Nariz fino e comprimido, olhos proeminentes e orelhas sem lóbulo. Acrogeria: aparência envelhecida prematuramente para mãos e pés. Pneumotórax. Microscopia eletrônica: variabilidade de diâmetro do colágeno.	Ruptura, dissecação e aneurisma arterial e ruptura de órgãos ocos em idade precoce. Cólon sigmoide é o mais comum local para ruptura intestinal. Complicações obstétricas: ruptura uterina e arterial; graves hemorragias pós-parto e lacerações no parto vaginal.
Hiper mobilidade articular	Hiper mobilidade e, dentro da mesma família, os membros podem ser variavelmente afetados.	Herança parece ser autossômica dominante, mas a base genética permanece desconhecida.	Dor crônica grave nas articulações. Sintomas de disfunção autonômica. Síndrome de taquicardia postural ortostática.	Essa condição é mais comum entre as mulheres. Não há risco de morte.
Cifoescoliose	Início precoce de cifoescoliose progressiva, hipotonia e atraso motor grave.	Condição autossômica recessiva com deficiência na enzima lisil hidroxilase 1. Mutação do gene PLOD1.	Hiper mobilidade articular, hiperextensibilidade da pele, hematomas recorrentes, cicatrizes atróficas e fragilidade da esclerótica com pressão intraocular elevada. Ruptura vascular.	Diagnóstico diferencial com doença neuromuscular primária.
Artrocalasia	Extremamente rara. Luxação congênita bilateral do quadril, hiper mobilidade articular grave com deslocamentos recorrentes, hiperextensibilidade da pele, hematomas recorrentes, cicatrizes atróficas, cifoescoliose e osteopenia.	Condição autossômica dominante. Mutações em colágeno tipo I; genes COL1A1, COL1A2.		
Dermatosparaxia	Extremamente rara. Flacidez, pele frágil, fechamento atrasado das fontanelas, esclera azulada, hérnia umbilical e baixa estatura.	Condição autossômica recessiva. Atividade deficiente da procolagênio-N-proteinase, codificada pelo gene ADAMTS2.	Microscopia eletrônica de pele: características "fibrilas hieroglíficas".	Diagnóstico confirmado através de testes genéticos de ADAMTS2.

Tabela 2. Resultados da busca sistematizada nas bases de dados eletrônicas realizada em 29 de abril de 2016

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados
LILACS (via BVS)	(Síndrome de Ehlers-Danlos) OR (Ehlers-Danlos Syndrome) type_of_study: "case_reports"	38
MEDLINE (via PubMed)	"Ehlers-Danlos Syndrome"[Mesh] Filters: Case Reports	1.263
Scopus	"Ehlers-Danlos Syndrome"[Mesh]	122

O diagnóstico é baseado nos achados clínicos e história familiar. A análise molecular, biópsia e cultura de fibroblastos só são realizadas em protocolos de pesquisa.⁸

São diagnósticos diferenciais da SED: osteogênese imperfeita, mucopolissacaridose, cutis laxa, pseudoxantoma elástico, síndrome de Loeys-Dietz.²

A busca sistematizada nas bases de dados médicas é apresentada na **Tabela 2**.

A paciente em questão se enquadra na variante clássica da SED, condição autossômica dominante, na qual há mutação nos genes COL5A1 e COL5A2, resultando em disponibilidade reduzida de colágeno tipo V.⁹ Clinicamente, é caracterizada pela tríade de hipermobilidade articular, hiperextensibilidade acentuada da pele e cicatrizes atróficas alargadas.¹⁰

CONCLUSÃO

Cabe aos médicos suspeitar e reconhecer precoce a SED, uma vez que algumas variantes apresentam risco de lesões ligamentares, luxação articular e de morte, especialmente após traumas, acidentes ou esportes de contato. Da mesma forma,

deve haver ponderação frente a indicações cirúrgicas, já que pode haver comprometimento do resultado estético da cicatriz.

Os pacientes com SED necessitam de acompanhamento multiprofissional, com cardiologista, oftalmologista, dermatologista, reumatologista e fisioterapeuta, tendo em vista o comprometimento multissistêmico infligido pela doença. A avaliação cardiológica detalhada pode ser fundamental, a depender da variante da SED, para o diagnóstico de prolapso valvar (principalmente mitral), aneurisma ou dissecação arterial. O exame oftalmológico deve incluir a medida da pressão intraocular, tendo em vista que, em algumas variantes, esta pode estar elevada. Dermatologistas podem auxiliar no diagnóstico precoce, orientar o seguimento clínico do paciente, realizar procedimentos a fim de melhorar a estética das cicatrizes já estabelecidas e orientar sobre o risco de novas cicatrizes com aparência indesejada. Fisioterapeutas e reumatologistas são fundamentais no manejo da dor osteoarticular, na prevenção de traumas, roturas ligamentares e luxações articulares, bem como na reabilitação, caso as mesmas ocorram. O aconselhamento genético deve ser considerado, especialmente no caso de SED vascular.

REFERÊNCIAS

- Pinto RJAO, Santos AA, Azevedo MC, Meira SS. Síndrome de Ehlers-Danlos associada a miocardiopatia hipertrófica obstrutiva [Ehlers-Danlos Syndrome associated with cardiomyopathy hypertrophic obstructive]. An Bras Dermatol. 2015;90(3 supl. 1):220-2.
- Sobey G. Ehlers-Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. Arch Dis Child. 2015;100(1):57-61.
- Fikree A, Aziz Q, Grahame R. Joint hypermobility syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2013;39(2):419-30.
- Bicca EBC, Almeida FB, Pinto GM, Castro LAS, Almeida Júnior HL. Síndrome de Ehlers-Danlos clássica: aspectos clínicos, histológicos e ultraestruturais [Classical Ehlers-Danlos syndrome: clinical, Histological and ultrastructural aspects]. An Bras Dermatol. 2011;86(4 supl 1):164-7.
- 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;77(1):31-7.
- Karaa A, Stoler JM. Ehlers Danlos Syndrome: An Unusual Presentation You Need to Know about. Case Rep Pediatr. 2013;2013:e764659.
- Sobey G. Ehlers-Danlos syndrome - a commonly misunderstood group of conditions. Clin Med (Lond). 2014;14(4):432-6.
- Nomura ML, Surita FGC, Parpinelli MA. Síndrome de Ehlers-Danlos e gravidez: relato de caso [Ehlers-Danlos syndrome and pregnancy: a case report]. Rev Bras Ginecol Obstetr. 2003;25(10):745-8.
- Symoens S, Syx D, Malfait F, et al. Comprehensive molecular analysis demonstrates type V collagen mutations in over 90% of patients with classic EDS and allows to refine diagnostic criteria. Hum Mutat. 2012;33(10):1485-93.
- Ritelli M, Dordoni C, Venturini 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;8:58.