

En <http://www.genetests.org/query?dz=eds>

SÍNDROME DE EHLERS DANLOS TIPO CLÁSICO: REVISIÓN

(Síndrome de Ehlers-Danlos tipo clásico.

Incluye síndrome de Ehlers-Danlos tipo I y síndrome de Ehlers-Danlos tipo II)

Richard Wenstrup, MD. División de Genética Humana.

Fundación para la Investigación del Hospital de Niños. Cincinnati (EEUU)

Anne De Paepe, MD, PhD. Centro de Genética Médica

Hospital Universitario de Ghent (Bélgica)

29 October 2003

RESUMEN

Características de la enfermedad

El síndrome de Ehlers Danlos (SED) tipo clásico es una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por hiperextensibilidad de la piel, anomalías en la curación de las heridas e hiperlaxitud articular. Previamente se reconocieron dos subtipos, SED tipo I y SED tipo II cuya diferencia estaba solamente en la severidad del fenotipo; actualmente es evidente que forma un continuo de manifestaciones clínicas. La piel es hiperelástica, por ejemplo se extiende fácilmente y una vez que se suelta, vuelve a su lugar fácilmente (al contrario que la piel redundante y laxa que se ve en la cutis laxa). La piel es suave y aterciopelada al tacto; es muy frágil como se manifiesta por la rotura de la dermis como consecuencia de traumatismos relativamente pequeños, especialmente en los puntos de presión (espinillas, frente, mentón) o en zonas propensas a los traumatismos (rodillas, codos). También son características del SED tipo clásico que las heridas tardan en curar y que las cicatrices se estiren después de que se han cerrado aparentemente con éxito. Asimismo pueden presentarse complicaciones de la hiperlaxitud articular, tales como dislocaciones de los hombros, rótula, dedos, cadera, radios, y clavículas pero generalmente se resuelven espontáneamente o bien la persona afectada las puede reducir fácilmente.

Diagnóstico/Pruebas

El diagnóstico de SED tipo clásico se establece por la historia familiar y la exploración física. Los estudios cualitativos y cuantitativos de las cadenas de colágeno tipo V no son, habitualmente, útiles para confirmar el diagnóstico. Se sabe que genes que codifican el colágeno tipo V, *COL5A1* y *COL5A2*, están asociados con el tipo clásico del SED. Aproximadamente un 50% de las personas con el SED tipo clásico tienen una mutación identificable en el gen *COL5A1* o *COL5A2*. Actualmente se puede llevar a cabo un análisis de la secuencia pero solamente se realiza con fines de investigación. En aproximadamente el 20-25% de las personas con SED tipo clásico las pruebas genéticas detectan un alelo nulo ("null") *COL5A1*, y esto también se puede analizar, pero solamente en base a la clínica.

Consejo genético.

El SED tipo clásico se hereda de forma autosómica dominante. Se estima que, aproximadamente, un 50% de las personas afectadas han heredado la mutación en el gen de uno de sus padres que también está afectado, y acerca del 50% las personas afectadas tienen una mutación nueva ("*de novo*"). Cada hijo de una persona con SED tipo clásico tiene un 50% de posibilidades de heredar la mutación. Se dispone de pruebas prenatales para familias en las cuales se ha identificado la mutación que está causando la enfermedad (la mutación se ha encontrado en la persona afectada con motivo de alguna investigación en algún laboratorio de investigación o clínico).

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

El diagnóstico de SED tipo clásico se establece por la historia familiar y el examen clínico. Un grupo de genetistas, reunidos en Villefranche (Francia) en 1997, realizaron un conjunto de criterios diagnósticos (mayores y menores) y una clasificación actualizada de los síndromes de

Ehlers Danlos (Beighton et al., 1998). La conferencia de Villefranche se realizó gracias a subvenciones de la Fundación Ehlers-Danlos de Estados Unidos (EDNF) y del Grupo de Ayuda Mutua de Ehlers-Danlos de Gran Bretaña (Ehlers-Danlos Support Group). En esta conferencia los antiguos Síndrome de Ehlers-Danlos tipo I y Síndrome de Ehlers-Danlos tipo II se reclasificaron como el subtipo "clásico" del SED y se establecieron unos criterios diagnósticos que presentamos más adelante. La combinación de tres criterios diagnósticos mayores tiene una alta especificidad para diagnosticar SED tipo clásico. La presencia de uno o más criterios menores contribuyen al diagnóstico de SED tipo clásico, pero por sí mismos, no son suficientes para establecer un diagnóstico.

Criterios diagnósticos mayores del SED tipo clásico

Hiperextensibilidad de la piel. La hiperelasticidad de la piel se debe medir en una zona neutral, en la que no exista exceso de piel ni evidencia de un traumatismo previo, por ejemplo, la superficie volar del antebrazo. Se debe estirar la piel suavemente hasta que se encuentre resistencia. En niños pequeños la hiperextensibilidad de la piel es difícil de valorar debido a la abundante grasa subcutánea.

Amplias cicatrices atróficas (una manifestación de la fragilidad de los tejidos).

Hiperlaxitud articular. La hiperlaxitud articular depende de la edad, el género y los antecedentes familiares y étnicos. La hiperlaxitud articular en el SED tipo clásico es generalizada afectando tanto a las grandes como a las pequeñas articulaciones. Generalmente se nota cuando el niño empieza a andar. Debería ser valorada usando la puntuación de Beighton (Beighton et al., 1988) que es la escala más aceptada para la semicuantificación objetiva de la hiperlaxitud articular (ver tabla 1).

Tabla 1. Criterios de Beighton para la hiperlaxitud articular

Articulación/Hallazgo	Negativo	Unilateral	Bilateral
Dorsiflexión pasiva de cada dedo meñique mayor de 90 grados	0	1	2
Aposición pasiva del pulgar a la cara interna del antebrazo	0	1	2
Hiperextensión de cada rodilla mayor de 10 grados	0	1	2
Hiperextensión de cada codo mayor 10 grados	0	1	2
Habilidad de poner las palmas de la mano en el suelo con las rodillas estiradas	0	1	2
Una puntuación de 5 ó más define hiperlaxitud articular			

Historia familiar positiva

Criterios diagnósticos menores del SED tipo clásico

- ✓ Piel suave y aterciopelada
- ✓ Pseudotumores moluscoides: lesiones carnosas, apiladas asociadas a cicatrices en puntos de presión como las rodillas y los codos.
- ✓ Esferoides subcutáneos: nódulos pequeños, como quistes, que se mueven con facilidad en el bajo la piel sobre las prominencias de los huesos de las piernas y los brazos. Aparecen en aproximadamente un tercio de las personas afectadas, son numerosos y semejan granos de arroz o de maíz. Se pueden ver en las radiografías. Los esferoides representan glóbulos de grasa subcutánea que han perdido el riego sanguíneo y se han fibrosado y calcificado.
- ✓ Complicaciones de la hiperlaxitud articular (por ej. esguinces, dislocaciones/subluxaciones, pies planos).
- ✓ Hipotonía muscular y retraso en el desarrollo motor.
- ✓ Facilidad para las equimosis (cardenales, hematomas, negrones)
- ✓ Manifestaciones de la extensibilidad y fragilidad de los tejidos, por ej., hernia de hiato, prolapso anal en la infancia e insuficiencia cervical.
- ✓ Complicaciones quirúrgicas (hernias postquirúrgicas).

Pruebas

Estudios ultraestructurales del SED tipo clásico mediante microscopio electrónico sugieren, a menudo, alteraciones en la fibrillogénesis del colágeno. Es característica una deformidad parecida a la "coliflor". De todas maneras, estas manifestaciones no son específicas del SED y, por lo tanto, no son diagnósticas. Además los cambios ultraestructurales, habitualmente más pronunciados en las partes centrales de la dermis reticular, pueden no verse si la biopsia de piel no tiene el espesor necesario.

Pruebas bioquímicas

Se pueden hacer en fibroblastos dérmicos cultivados. Las cadenas de colágeno tipo V se sintetizan por fibroblastos cultivados. De todas maneras, el colágeno tipo V se sintetiza por los fibroblastos a niveles muy bajos y, por lo tanto, es difícil llevar a cabo la cuantificación y la evaluación de alteraciones en la movilidad electroforética, lo que da como resultado que éste no sea un método adecuado para la evaluación diagnóstica de rutina. De forma más rara, a veces se detecta un patrón electroforético anormal del colágeno tipo I debido a la sustitución de una no-glicina en el gen *COL1A1* que codifica la cadena $\text{pro}\alpha 1$ del colágeno tipo I (Nuytinck et al., 2000).

Pruebas de genética molecular

Genes

Los genes que codifican el colágeno tipo V, *COL5A1* y *COL5A2*, están asociados con el SED tipo clásico. Se han identificado varios tipos de mutaciones en ambos genes, incluyendo saltos en el exon, mutaciones que dan como resultado sustituciones en la glicina, mutaciones en la región que controla el ensamblaje de la cadena y mutaciones que resultan en inestabilidad del mRNA (mutaciones nulas "null").

Aunque se ha identificado una mutación en el gen *COL1A1*, R134C, en 2 personas no relacionadas que padecían SED tipo clásico, las mutaciones en el *COL1A1* no pueden considerarse una causa importante de SED tipo clásico.

Pruebas de genética molecular: uso clínico

Se pueden utilizar para la confirmación de la pruebas diagnósticas.

Pruebas de genética molecular: métodos

Las pruebas de genética molecular para el SED tipo clásico se complican por el largo número de exones en las secuencias de codificación (66 en el gen *COL5A1*, y 52 en el gen *COL5A2*) de los genes y por la amplia distribución de las mutaciones.

Métodos clínicos

Prueba del alelo nulo *COL5A*. Se pueden usar marcadores polimórficos en la región expresada del DNA del genoma para determinar si ambos alelos del *COL5A1* tienen copias estables. Inicialmente la prueba determina si la persona es heterocigótica para uno de los varios marcadores polimórficos de los exones del gen *COL5A1* en el DNA genómico. Entonces se prueba el *COL5A1* cDNA para determinar si ambos alelos están presentes. Si solamente uno de los dos alelos *COL5A1* está presente en el cDNA se asume que el alelo ausente es nulo. La prueba del alelo nulo *COL5A1* requiere fibroblastos cultivados ya que se examinan tanto el DNA en el genoma como el cDNA. La prueba del alelo nulo *COL5A1* detecta un alelo nulo en aproximadamente un 20-25% de las personas afectadas por el SED tipo clásico, y dicha prueba está disponible sólo en base a una determinada clínica.

Análisis de enlace genético

Este tipo de análisis está disponible para el SED tipo clásico en base a una determinada clínica. Estos estudios del enlace genético se basan siempre en un diagnóstico clínico adecuado de SED tipo clásico en los miembros de la familia afectada y proporciona una mejor comprensión

de las relaciones genéticas en la familia. Además este análisis es dependiente de la disponibilidad y la voluntad de los miembros de la familia para hacerse la prueba, y de la presencia de marcadores polimórficos informativos. Con el fin de alcanzar un resultado concluyente, deberían analizarse al menos siete parejas informativas, incluyendo al menos tres, que conduzcan a un descendiente afectado.

Investigación

Análisis de la secuencia

Aproximadamente un 50% de las personas con SED tipo clásico tienen una mutación identificable en el gen *COL5A1* o *COL5A2*. El análisis de la secuencia está normalmente disponible sólo en base a la investigación.

La tabla 2 resume las pruebas de genética molecular para esta enfermedad.

Tabla 2. Pruebas de genética molecular usadas en el SED tipo clásico

Método	Mutaciones detectadas	Detección de la mutación	Pruebas
Análisis secuencia	<i>COL5A1</i> o <i>COL5A2</i>	Proporción ±50%*	Disponibilidad Sólo investigación
Prueba alelo nulo	Alelo <i>COL5A1</i> funcional	±20-25%**	Clínica

* Basado en hallazgos de los autores.

** Tal como se cita en las listas de los laboratorios del Directorio de Genetest

Enfermedades genéticamente relacionadas

No se han encontrado otros fenotipos asociados con mutaciones en los genes *COL5A1* y *COL5A2*.

DESCRIPCIÓN CLÍNICA

Historia natural

El síndrome de Ehlers-Danlos tipo clásico es una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por hiperextensibilidad de la piel, curación anormal de las heridas e hiperlaxitud articular. Previamente se habían reconocido dos subtipos, el SED tipo I y el SED tipo II que se diferenciaban solamente por la severidad del fenotipo. Actualmente es evidente que ambos forman un continuo en las manifestaciones clínicas.

Piel. La hiperextensibilidad de la piel es uno de los principales rasgos del SED en general y del SED tipo clásico en particular. La piel es hiperextensible, por ej. cuando se tira de ella se extiende fácilmente, y, también vuelve a su sitio fácilmente (al contrario que la piel redundante y laxa que se ve en la cutis laxa). La piel es suave y aterciopelada; es frágil, lo que se manifiesta por roturas fáciles de la dermis debidas traumatismos relativamente mínimos, especialmente en puntos de presión (rodillas, codos), y en zonas propensas a traumatismos (frente, espinillas, mentón). Son característicos el retraso en la curación de las heridas y el estiramiento de las cicatrices después de que las heridas se han cerrado aparentemente con éxito. Las cicatrices se vuelven amplias, parecidas al papel de cigarrillo o con una apariencia papirácea. Otras características dérmicas en el SED tipo clásico incluyen pseudotumores moluscoides, esferoides subcutáneos, pápulas piezogénicas (pequeñas hernias, dolorosas, reversibles de tejido adiposo subyacente a través de la fascia dentro de la dermis, como por ej. en las zonas mediales y centrales de los pies cuando soportan peso, es decir, aparecen cuando se está de pie, con el pie en alto no se notan), elastosis perforans serpiginosa (una condición rara de la piel de etiología desconocida que se presenta como una especie de sarpullido característico que forma un círculo con los bordes elevados y ásperos, y un centro claro; suele aparecer en la base del cráneo, en el cuello y las flexuras), acrocianosis (una enfermedad no dolorosa causada por la construcción o la adelgazamiento de los pequeños vasos sanguíneos de la piel afectando principalmente las manos; las zonas afectadas se vuelven azules, frías, sudorosas y, a veces, también presentan hinchazón localizada) y

sabañones (lesiones debidas al frío caracterizadas porque la piel se pone roja e inflamada; al tacto son lesiones tiernas, calientes y pueden picar; pueden aparecer si la piel se expone al frío menos de 2 horas).

Articulaciones. Complicaciones de la hiperlaxitud articular tales como dislocaciones del hombro, rótula, dedos, cadera, radio y clavículas, generalmente se resuelven espontáneamente o la persona afectada las puede reducir con facilidad. Algunas personas con el SED tipo clásico pueden sufrir dolor crónico articular y dolor de las extremidades a pesar de que las radiografías esqueléticas son normales. Otros problemas relacionados con la hiperlaxitud articular son la inestabilidad articular, las deformidades en los pies, tales como pie plano, pie equinovaro, las efusiones articulares y la osteoartritis.

Hallazgos neurológicos. Puede presentarse hipotonía muscular primaria que puede causar retraso en el desarrollo motor, problemas con la deambulación y alteraciones motoras moderadas. La fatiga y los calambres musculares también son relativamente frecuentes.

Facilidad para las equimosis. La facilidad para las equimosis es un hallazgo frecuente y se manifiesta por equimosis espontáneas, frecuentemente recurrentes en las mismas zonas causando una característica decoloración de la piel, especialmente en las zonas expuestas tales como el mentón o las espinillas. Hay una tendencia a un tiempo prolongado de sangrado a pesar de un estado normal de la coagulación.

Fragilidad de los tejidos. Las manifestaciones de la extensibilidad y fragilidad generalizada de los tejidos, observada en múltiples órganos, incluye: insuficiencia cervical, hernias inguinal y umbilical, hernias hiatales e incisionales, prolapso rectal recurrente en la infancia, y dehiscencias de las suturas realizadas en la piel o en las mucosas.

Cardiovascular. Las malformaciones cardíacas estructurales no son frecuentes en el SED tipo clásico. Pueden presentarse prolapso de la válvula mitral y, con menos frecuencia, prolapso la válvula tricúspide; se pueden diagnosticar mediante un ecocardiograma, una resonancia magnética o una tomografía. Deben usarse criterios rígidos para el diagnóstico del prolapso de la válvula mitral. Recientemente se ha descubierto que la dilatación de la raíz aórtica es más frecuente de lo que se pensaba. De forma menos habitual puede presentarse rotura espontánea de las arterias, por ejemplo un aneurisma intracraneal o una fístula arteriovenosa, en personas con formas severas de SED tipo clásico.

El embarazo en una mujer con SED tipo clásico conlleva un riesgo tanto para el recién nacido como para la madre. La ruptura prematura de membranas si el feto está afectado y la prematuridad son frecuentes. En la forma severa de SED tipo clásico, la prematuridad se produce en, aproximadamente, un 50% de los casos; en la forma leve, la prematuridad ocurre en la misma proporción que en la población normal. Debido a la hipotonía, la presentación de nalgas es más frecuente y si el bebé está afectado puede que se produzca, en el recién nacido, dislocación de la/s cadera/s o de los hombros. En la mujer afectada pueden presentarse, después del parto, extensión de la episiotomía, rotura de la piel del periné si se aplican fórceps, y prolapso del útero o de la vejiga. Generalmente estas complicaciones se presentan con más frecuencia en personas con SED tipo clásico que en la población normal pero de todas maneras, es difícil cuantificar la incidencia de cada complicación en las personas con SED tipo clásico ya que no existen buenos estudios al respecto.

Correlaciones genotipo-fenotipo

El número de individuos descritos con mutaciones en los genes *COL5A1* y *COL5A2* es relativamente pequeño. Aunque puede haber alguna variabilidad en la severidad fenotipo, no se han encontrado, hasta el momento, correlaciones genotipo-fenotipo. En particular no se han encontrado diferencias en la severidad que presentan individuos con una mutación nula ("null") en el *COL5A1* comparados con los individuos con una mutación estructural o con aquellos cuya mutación no se ha detectado.

Prevalencia

La prevalencia del SED tipo I ha sido estimada en 1/20.000 nacimientos. De todas maneras, es probable que algunas personas con manifestaciones leves de la enfermedad, clasificadas previamente con el diagnóstico de SED tipo II no busquen atención médica y, por lo tanto, no

se detecten. (En Europa, la frecuencia estimada del SED tipo clásico es de 20/100.000 nacimientos, nota de la traductora).

Diagnóstico diferencial

Deberían considerarse otras formas de SED en personas con facilidad para las equimosis, hiperlaxitud articular y dislocaciones crónicas. Estas enfermedades, cuyas manifestaciones clínicas se solapan con el SED tipo clásico, incluyen las siguientes:

SED tipo hiperlaxitud (tipo III). La hiperlaxitud articular es la manifestación clínica principal. Se pueden encontrar anomalías de la piel tales como la hiperextensibilidad variable, y la piel suave y aterciopelada, pero la presencia de cicatrices atróficas en las personas con hiperlaxitud articular sugiere el diagnóstico de SED tipo clásico.

Deficiencia de tenascina X. Se han identificado mutaciones homocigóticas en el gen de la tenascina X (TNX), que codifica la proteína tenascina X, en cinco personas con un fenotipo de SED autosómico recesivo caracterizado por hiperlaxitud articular moderada, sin hiperextensibilidad de la piel, ni cicatrices atróficas. Heterocigotos para la misma mutación, especialmente mujeres, parecen tener un fenotipo hiperlaxitud.

Síndrome de hiperlaxitud articular familiar y otros síndromes en los cuales se encuentra hiperlaxitud articular. Éstos síndromes comparten con el SED tipo clásico la hiperlaxitud articular, pero la ausencia de hiperextensibilidad de la piel y de cicatrices atróficas excluye el diagnóstico de SED tipo clásico.

La fragilidad los tejidos y la facilidad para las equimosis son rasgos del **SED tipo cifoescoliosis** con herencia autosómica recesiva (tipo VI) pero este subtipo de SED se caracteriza por una progresiva escoliosis y una hipotonía severa al nacimiento y puede acompañarse de fragilidad del globo ocular.

El SED tipo Artrocalasia se distingue por la severa hiperlaxitud articular al nacimiento y por la dislocación congénita de caderas bilateral.

El SED tipo dermatoparaxis es una condición autosómica recesiva rara, que se caracteriza por una extrema fragilidad la piel e hiperlaxitud articular, pero la piel tiene una apariencia caída y redundante. Otros rasgos distintivos son el retraso en el cierre de las fontanelas, una facies característica, edema de los párpados, escleróticas azules, hernia umbilical, dedos cortos y baja estatura.

El SED tipo clásico muestra un solapamiento limitado con otras enfermedades del tejido conectivo, incluyendo variantes del **síndrome de Marfan, osteogénesis imperfecta y el síndrome de Larsen**, pero estas enfermedades se diferencian por otros rasgos clínicos distintivos.

La hiperelasticidad de la piel, que se ve en el SED tipo clásico, debe distinguirse de la hiperelasticidad de la piel que se observa en los **síndromes cutis laxa, síndrome de Barys, y enfermedades relacionadas con el transporte de cobre ATP7A** (enfermedad de Menkes y síndrome del cuerno occipital); en estos síndromes la redundante piel presenta arrugas flácidas y además vuelve muy lentamente a su posición inicial. Además, en estos síndromes la piel no es frágil y la curación de las heridas es normal.

El síndrome del cuerno occipital es una enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X, alélica al síndrome de Menkes pero más leve. Se caracteriza por hernia inguinal, divertículos en la vejiga, laxitud de la piel y anomalías esqueléticas. Un rasgo importante de cara al diagnóstico es la ocurrencia de protuberancias óseas en el occipucio, los llamados cuernos occipitales, que comienzan a manifestarse en la adolescencia. La articulaciones son hiperlaxas pero generalmente las personas afectadas no presentan facilidad para las equimosis o fragilidad de la piel.

Tratamiento

La intervención médica está limitada al tratamiento sintomático, medidas profilácticas y asesoramiento. Para una revisión detallada de las complicaciones y su tratamiento, ver Wenstrup y Hochstetter (2001). Los niños muy pequeños con pronunciada fragilidad de la piel pueden llevar protecciones en forma de vendajes sobre las espinillas, las rodillas... a fin de evitar las roturas de la piel y las consecuentes cicatrices. Los niños mayores que son activos pueden utilizar por ejemplo, rodilleras como las que llevan los ciclistas, protecciones de las que

se utilizan en el fútbol... Generalmente conforme crecen, las personas afectadas eligen, a menudo, evitar los deportes de contacto. Las heridas dérmicas deben cerrarse sin tensión preferiblemente en dos capas. Se deben aplicar generosamente puntos profundos. Los puntos cutáneos deben dejarse en la zona el doble del tiempo que necesitaría una persona sin SED; una adicional fijación de la piel adyacente con tiras adhesivas puede ayudar a prevenir el estiramiento posterior de la cicatriz.

En niños con hipotonía y retraso en el desarrollo motor, un programa fisioterapéutico es importante. Ejercicio muscular, sin soportar peso como nadar, puede ser muy útil para promover el desarrollo muscular y la coordinación. Se aconseja no realizar deportes que supongan estrés para las articulaciones tales como los deportes de contacto, lucha, fútbol... Las personas con hipotonía muscular e inestabilidad articular con dolor crónico deben adaptar su estilo de vida y su elección profesional a estas circunstancias. El apoyo emocional y la terapia psicológica puede estar indicada con el fin de que la persona afectada acepte la discapacidad y se sepa enfrentar a ella de la mejor manera posible.

Las personas con regurgitación de la válvula mitral requieren profilaxis antibiótica para la endocarditis bacteriana, siguiendo las indicaciones que se prescriben habitualmente. Se recomienda realizar un ecocardiograma de base con medida del diámetro de la aorta antes de los diez años con estudios de seguimiento según se encuentren o no, medidas anormales. Las drogas antiinflamatorias (AINES) pueden ayudar a las personas con dolor articular.

El ácido ascórbico puede ayudar a evitar la facilidad para las equimosis, pero no cambia el cuadro clínico.

CONSEJO GENÉTICO

El consejo genético es el proceso de proporcionar, a las personas afectadas y a sus familias, información sobre la naturaleza, herencia e implicaciones de las enfermedades genéticas para ayudarlos a realizar decisiones médicas informadas y personales. La sección siguiente trata de la valoración del riesgo genético, del uso de la historia familiar y de las pruebas genéticas para clarificar el estado genético de los miembros de una determinada familia. Esta sección no cubre todos los temas personales, culturales o éticos a los que los individuos deben enfrentarse y no sustituye la consulta con un genetista profesional.

Modo de herencia

El SED tipo clásico se hereda de manera autosómica dominante.

Riesgo en los miembros de la familia

Padres de la persona afectada

Se estima que aproximadamente el 50% de las personas afectadas con un SED tipo clásico han heredado la mutación del gen de un padre afectado y cerca del 50% de las personas afectadas tienen la enfermedad causada por una mutación *de novo*.

Aproximadamente el 50% de las personas diagnosticadas con el tipo clásico del síndrome de Ehlers-Danlos tienen uno de sus padres afectado. La proporción de casos causados por mutaciones *de novo* es aproximadamente del 50%.

Los padres de la persona afectada con una mutación aparentemente *de novo* deberían ser evaluados mediante una exploración física de la piel poniendo especial atención en el retraso en la curación de las heridas, la facilidad para las equimosis, la hiperlaxitud articular con las dislocaciones recurrentes, y el dolor articular crónico.

Aunque la mitad de las personas afectadas con SED tipo clásico tienen un padre afectado, la historia familiar puede ser negativa debido al fallo en reconocer la enfermedad en otros miembros de la familia.

Hermanos de la persona afectada

El riesgo de los hermanos de la persona afectada depende del estado genético los padres de la persona afectada. Si uno de los padres de la persona afectada está asimismo afectado, el riesgo de que los hermanos lo estén es del 50%.

Aunque no se ha determinado mosaicismo de la línea germinal, en una minoría de los casos, es una posibilidad teórica.

Descendencia de la persona afectada.

Cada hijo de una persona con SED tipo clásico tiene un 50% de posibilidades de heredar la mutación.

Otros miembros de la familia.

El riesgo de que otros miembros de la familia estén afectados depende del status genético de los padres y de la persona afectada. Si uno de los padres está afectado, los miembros de su familia presentan riesgo de estarlo también.

Temas relacionados con el consejo genético

Predicción del fenotipo

Debido a la variabilidad intrafamiliar clínica no es posible predecir el fenotipo en los miembros la familia que han heredado la mutación de la enfermedad.

Consideraciones en familias con mutaciones aparentemente de novo.

Cuando ninguno de los padres de la persona afectada con la condición autosómica dominante presenta evidencia clínica de la enfermedad es probable que la persona afectada tenga una mutación *de novo*, pero la frecuencia del mosaicismo parental no se conoce. En este caso podrían buscarse explicaciones adicionales incluyendo la paternidad alternativa o la adopción.

Planificación familiar.

El momento óptimo para la determinación del riesgo genético es antes del embarazo.

Banco de ADN. Debido a que es probable que la metodología de las pruebas genéticas y nuestra comprensión de los genes, mutaciones y enfermedades se mejorarán en el futuro, se ha decidido crear los bancos de ADN que son lugares donde se almacena el ADN (extraído generalmente de leucocitos en sangre) para un futuro uso. Se debería tener en cuenta la idea de almacenar ADN de personas afectadas con SED tipo clásico y otros tipos. El almacenamiento de ADN es particularmente relevante en situaciones en las cuales el gen causa mutaciones que no han sido identificadas. Una lista de bancos de almacenamiento de ADN se puede ver en:

<http://genetests.org/servlet/access?prg=j&db=genestar&id=8888890&fcn=c&res=9999&key=Pf3oVr2ndK8Xv&qry=2561>.

Pruebas prenatales

No existen laboratorios que ofrezcan pruebas de genética molecular para el diagnóstico prenatal del SED tipo clásico. De todas maneras, se puede disponer de estas pruebas para familias en las que se ha identificado la mutación que ha causado la enfermedad en un miembro afectado en base a la investigación.

Las peticiones de pruebas prenatales para condiciones tales como el SED tipo clásico que no afectan el intelecto o la esperanza de vida no son frecuentes. Con respecto al uso de estas pruebas prenatales, pueden existir perspectivas diferentes entre los profesionales médicos y las familias, particularmente si las pruebas tienen como propósito, más que un diagnóstico precoz, la terminación del embarazo. Aunque la mayoría de los centros considerarían que las decisiones acerca de las pruebas prenatales es una elección de los padres, es importante una cuidadosa discusión de estos temas.

GENÉTICA MOLECULAR

Genética molecular el síndrome de Ehlers Danlos, tipo clásico		
Símbolo del gen	Localización cromosómica	Nombre de la proteína
<i>COL5A1</i>	9q34.2-q34.3	Colágeno cadena alfa 1(V)
<i>COL5A2</i>	2q31	Colágeno cadena alfa 2(V)

Los datos fueron recogidos de las siguientes referencias estándar: símbolo genético de HUGO; locus cromosómico, nombre localización, región crítica, complementación de OMIM; nombre de la proteína de Swiss-Prot.

Entradas OMIM para el síndrome de Ehlers Danlos tipo clásico	
120190	COLAGENO, TIPO V, CADENA ALFA-2; COL5A2
120215	COLÁGENO, TIPO V, CADENA ALFA-1; COL5A1
130000	SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS, TIPO I; SED1
130010	SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS, TIPO II; SED2

BASES DE DATOS GENOMICAS PARA EL SED TIPO CLÁSICO

Símbolo Gen	Entrada Gen	HGMD	Tarjeta Gen	GDB	Atlas Gen
<i>COL5A1</i>	120215	131457	<i>COL5A1</i>	131457	<i>COL5A1</i>
<i>COL5A2</i>	120190	119064	<i>COL5A2</i>	119064	<i>COL5A2</i>

PATOGENESIS MOLECULAR GENETICA

En alrededor de la mitad de las familias, el gen mutante es el *COL5A1* o el *COL5A2*; otros loci no son frecuentes.

Variantes alélicas habituales: El *COL5A1* cDNA comprende 66 exones distribuidos sobre más de 150kb del DNA del genoma. El *COL5A2* cDNA comprende 51 exones distribuidos sobre más 67kb.

BIBLIOGRAFÍA

- Beighton P (1988) Hypermobility scoring. *Br J Rheumatol* 27:163.
- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ (1998) Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 77:31-7.
- Burrows NP, Nicholls AC, Richards AJ, Luccarini C, Harrison JB, Yates JR, Pope FM (1998). A point mutation in an intronic branch site results in aberrant splicing of *COL5A1* and in Ehlers-Danlos syndrome type II in two British families. *Am J Hum Genet* 63:390-8.
- Byers PH (2001) Disorders of collagen biosynthesis and structure. In: Scriver, Beaudet, Sly, Valle (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 1065-81
- De Paepe A, Nuytinck L, Hausser I, Anton-Lamprecht I, Naeyaert JM (1997). Mutations in the *COL5A1* gene are causal in the Ehlers-Danlos syndromes I and II. *Am J Hum Genet* 60:547-54.
- Giunta C, Nuytinck L, Raghunath M, Hausser I, De Paepe A, Steinmann B (2002). Homozygous Gly530Ser substitution in *COL5A1* causes mild classical Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet* 109:284-90.
- Giunta C and Steinmann B (2000). Compound heterozygosity for a disease-causing G1489E [correction of G1489D] and disease-modifying G530S substitution in *COL5A1* of a patient with the classical type of Ehlers-Danlos syndrome: an explanation of intrafamilial variability? *Am J Med Genet* 90:72-9.

- Hausser I and Anton-Lamprecht I (1994). Differential ultrastructural aberrations of collagen fibrils in Ehlers- Danlos syndrome types I-IV as a means of diagnostics and classification. *Hum Genet* 93:394-407.
- Michalickova K, Susic M, Willing MC, Wenstrup RJ, Cole WG (1998). Mutations of the alpha2(V) chain of type V collagen impair matrix assembly and produce Ehlers-Danlos syndrome type I. *Hum Mol Genet* 7:249-55.
- Nicholls AC, Oliver JE, McCarron S, Harrison JB, Greenspan DS, Pope FM (1996). An exon skipping mutation of a type V collagen gene (COL5A1) in Ehlers-Danlos syndrome. *J Med Genet* 33:940-6.
- Nuytinck L, Freund M, Lagae L, Pierard GE, Hermanns-Le T, De Paepe A (2000.). Classical Ehlers-Danlos syndrome caused by a mutation in type I collagen. *Am J Hum Genet* 66:1398-402.
- Richards AJ, Martin S, Nicholls AC, Harrison JB, Pope FM, Burrows NP (1998). A single base mutation in COL5A2 causes Ehlers-Danlos syndrome type II. *J Med Genet* 35:846-8.
- Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, Dean WB, Taylor G, van Vlijmen IM, van Haren B, Miller WL, Bristow J (2001). A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Engl J Med* 345:1167-75.
- Schwarze U, Atkinson M, Hoffman GG, Greenspan DS, Byers PH (2000). Null alleles of the COL5A1 gene of type V collagen are a cause of the classical forms of Ehlers-Danlos syndrome (types I and II). *Am J Hum Genet* 66:1757-65.
- Schwarze U, Schievink WI, Petty E, Jaff MR, Babovic-Vuksanovic D, Cherry KJ, Pepin M, Byers PH (2001). Haploinsufficiency for one COL3A1 allele of type III procollagen results in a phenotype similar to the vascular form of Ehlers-Danlos syndrome, Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Am J Hum Genet* 69:989-1001.
- Wenstrup RJ, Florer JB, Willing MC, Giunta C, Steinmann B, Young F, Susic M, Cole WG (2000). COL5A1 haploinsufficiency is a common molecular mechanism underlying the classical form of EDS. *Am J Hum Genet* 66:1766-76.
- Wenstrup RJ, Hoehstetter LB (2001). The Ehlers-Danlos syndromes. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds) Management of Genetic syndromes. Wiley-Liss, Inc, New York
- Wenstrup RJ, Langland GT, Willing MC, D'Souza VN, Cole WG (1996). A splice-junction mutation in the region of COL5A1 that codes for the carboxyl propeptide of pro alpha 1(V) chains results in the gravis form of the Ehlers-Danlos syndrome (type I). *Hum Mol Genet* 5:1733-6.
- Wenstrup RJ, Meyer RA, Lyle JS, Hoehstetter L, Rose PS, Levy HP, Francomano CA (2002). Prevalence of aortic root dilation in the Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med* 4:112-7.