

Claude Hamonet [1,2]
Lucette Ducret [2]
Khaled Layadi [3]
Carolina Baeza-Velasco [4]

Historia y Actualidad del Síndrome de Ehlers-Danlos-Tschernogobow.

Ehlers-Danlos-Tschernogobow syndromes: Historical and current aspects.

História e Atualidade da síndrome de Ehlers-Danlos-Tschernogobow.

[1] Facultad de Medicina, Universidad Paris-Est Créteil, Créteil, Francia.

[2] Unidad Ehlers-Danlos, Hospital Hôtel Dieu de Paris, Paris, Francia.

[3] Servicio de Medicina Física y Readaptación, Hospital Universitario de Oran, Oran, Argelia.

[4] Instituto de Psicología, Universidad Paris Descartes, Boulogne-Billancourt, Francia.

RESUMEN

El síndrome d'Ehlers-Danlos (SED) es un trastorno hereditario del tejido conectivo clínicamente identificado hace más de un siglo por los dermatólogos. Posteriormente reumatólogos y genetistas se implicaron en su descripción. Hoy en día y pesar de su alta frecuencia, el SED es sub-diagnosticado debido al desconocimiento de su presentación clínica. Erróneamente es generalmente descrito insistiendo en aspectos espectaculares tales como el estiramiento cutáneo y las contorsiones excesivas, pasando así por alto las manifestaciones multi-sistémicas que componen el cuadro descrito en la actualidad y que afectan severamente la salud física y psicológica de quienes lo padecen. La historia del SED ha conocido un destino paradójico. Conocer estos aspectos históricos puede ayudar, por una parte, a comprender

la falta de reconocimiento actual de esta entidad clínica, y por otra parte, a concientizar a los profesionales de la salud de la importancia de su diagnóstico.

Palabras clave: síndrome de Ehlers-Danlos, hiperlaxitud articular, trastornos hereditarios del tejido conectivo, historia médica.

ABSTRACT

The Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is an inherited disorder of connective tissue clinically identified more than a century ago by dermatologists. Later, rheumatologists and geneticists got involved in their description. Despite its high frequency, EDS is an underdiagnosed condition due to the lack of knowledge of its clinical presentation. Erroneously, EDS is generally described insisting on spectacular aspects such as skin hyperextensibility and excessive contortions, and the multisystemic manifestations that really composing the clinical picture, and that severely affect the physical and psychological health of those who suffer are neglected. The history of EDS has known a paradoxical fate. Knowing these historical aspects can help understand the current lack of recognition of this clinical entity and to

raise awareness among health professionals of the importance of their diagnosis.

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome, joint hypermobility, hereditary disorders of the connective tissue, historical aspects.

RESUMO

A síndrome d'Ehlers-Danos (SED) é um transtorno hereditário do tecido conectivo clinicamente identificado há mais de um século pelos dermatólogos. Posteriormente reumatólogos e geneticistas se implicaram em sua descrição. Hoje em dia e apesar de sua alta frequência, a SED é subdiagnosticada devido ao desconhecimento de sua apresentação clínica na comunidade médica. Erroneamente é geralmente descrita insistindo em aspectos espetaculares tais como o alongamento cutâneo e as contorsões excessivas, passando assim por alto as manifestações multissistêmicas que compõem o quadro descrito na atualidade e que afetam severamente a saúde física e psicológica de quem a padece. A história da SED conheceu um destino paradoxo, conhecer estes aspectos históricos pode ajudar, por uma parte, a

compreender a falta de reconhecimento atual desta entidade clínica, e por outra parte, a conscientizar os profissionais da saúde da importância de seu diagnóstico.

Palavras-chave: síndrome de Ehlers-Danos, articulações hiper móveis, transtornos hereditários do tecido conectivo, história médica.

Agradecimientos:

Los autores agradecen a Flora Sandoval por su colaboración en la traducción de este artículo.

Grande es nuestra falta si el origen de la miseria de nuestros pobres no viene de las leyes naturales sino de nuestras instituciones.

Charles Darwin

El peso histórico de la etiqueta de “curiosidad”

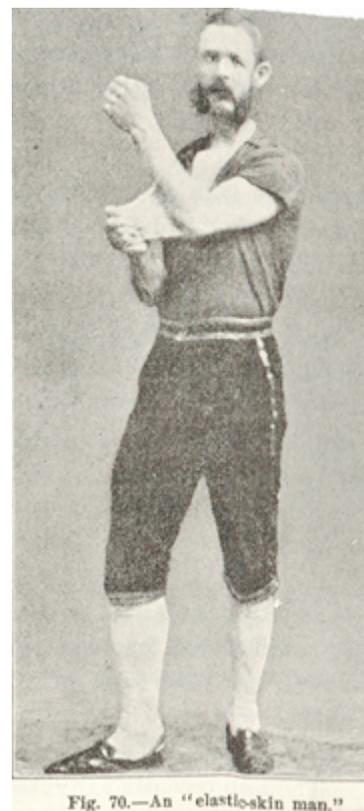
El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) ha conocido un destino paradójico. Clínicamente identificado hace 123 años (Liakat Parapia & Jackson, 2008) es en realidad un cuadro simple a reconocer y a diagnosticar. A pesar de ello, la comunidad médica lo conoce poco y mal, provocando así un retardo importante en el diagnóstico y en el tratamiento.

El SED es frecuentemente considerado más bien como una curiosidad. Esto principalmente por la hipermovilidad de las articulaciones que evoca rápidamente el contorsionismo, o por la piel demasiado elástica que nos recuerda a Jorge Albes, paciente español de 23 años presentado a la academia de Leyden en 1657 en Amsterdam por el cirujano holandés Job van Meek'ren (Van Meeckeren, 1682). Albes podía estirar la piel de su hombro derecho llevándola con su mano izquierda hasta la boca. Podía también cubrirse el rostro con la piel de su mentón y estirla hacia su pecho, así como llevar hacia su muslo la piel de sus rodillas.

La correspondencia legítima de este caso con el SED puede ser puesta en duda. Es posible hipotetizar que este paciente padecía más bien de un pseudoxantoma elástico (Hamonet et al., 2016).

Gould y Pyle (1897) en su libro “Anomalías y curiosidades en medicina” mencionan a un hombre de Budapest, que se presentaba bajo el nombre de “Elastic-Skin man” (figura 1) y que exhibía un estiramiento importante de la piel de todo su cuerpo y una nariz igualmente elástica. Estos autores reproducen además una fotografía de un exhibicionista llamado Feliz Wehrle, quien podía estirar ampliamente la piel así como doblar sus dedos con gran facilidad.

Figura 1. Elastic-skin man, Gould y Pyle (1897) en “Anomalías y curiosidades en medicina”.



La asimilación de estas características a una curiosidad, o incluso a una monstruosidad, fascina e inquieta a la vez y opera como mecanismo de exclusión de estas personas consideradas “anormales, marginales, extrañas e inquietantes”. como refiere el antropólogo Gould (1983) en su remarcable obra “La mal-mesure de l’homme”. Hoy en día, es en la televisión en donde podemos observar a estas personas en medio de acrobacias y trucos de magia en ciertos programas especializados. Así, ciertas imágenes históricas del síndrome destacan ese lado visible y exagerado, obstaculizando así la difusión del conocimiento del verdadero cuadro clínico.

En este contexto, muchos médicos tienden a considerar esta “curiosidad” como una “enfermedad menor, una enfermedad desdeñable” (Grahame, 2016). Según el relato de pacientes, algunos médicos concluyen sus consultas diciendo: “*Usted debería trabajar en un circo*”, poniendo atención únicamente a los dos signos que han marcado desde el principio la historia del SED (hipermovilidad y estiramiento cutáneo), pasando por alto la multiplicidad de síntomas que acompañan esta condición multi-sistémica que concierne el sostén de nuestro cuerpo: el tejido conectivo.

Es necesario entonces reconstruir esta historia llena de vicisitudes que desgraciadamente ha contribuido a la falta de reconocimiento actual del SED. Esta reconstrucción se asemeja al ensamblaje de un rompecabezas. Esta misma imagen es frecuentemente evocada de manera espontánea por nuestros pacientes, al descubrir en el examen clínico que los signos y síntomas experimentados corresponden a esta afección, teniendo así la sensación de “se reconstruir”.

Piel estirable y articulaciones demasiado móviles: el inicio de la historia

Estas manifestaciones que sobresalen en el SED: extensibilidad de la piel e hipermovilidad, llamaron naturalmente la atención de la dermatología, una de las primeras especialidades médicas a identificarlo. Así los primeros descriptores conocidos son los dermatólogos Tschernogobow (Rusia), Ehlers (Dinamarca) y Danlos (Francia), que introdujeron estos dos signos que han marcado hasta la actualidad la historia de este síndrome.

La importancia atribuida a la extensibilidad de la piel y a la movilidad excesiva de las articulaciones tendrá consecuencias adversas para las personas afectadas. En primer lugar porque en su ausencia se descartan auténticos casos de SED, y en segundo lugar porque se minimizan o se pasan por alto otros signos y síntomas que son causa frecuente de incapacidad funcional.

En 1891 el dermatólogo ruso Alexandre Nicolaiev Tschernogobow (escrito también Chernogobov o Csernogobov), presentó dos pacientes a la Sociedad de Dermatología y de Venereología de Moscú. El primero de ellos era un joven de 17 años que presentaba luxaciones repetidas, nódulos cutáneos, piel frágil e hiperextensible, múltiples cicatrices como consecuencia de traumatismos banales, dificultades de cicatrización y pseudotumores moluscoides en las rodillas, en los codos y en otras partes del cuerpo. Tschernogobow atribuía las lesiones observadas a un trastorno del tejido conectivo. La segunda paciente de 57 años, había sido operada de varios tumores y presentaba problemas de cicatrización graves (Liakat-Parapia & Jackson, 2008). Más tarde en 1900, otro caso fue presentado por Sir Malcolm Morris a la Sociedad de Dermatología de Londres (Weber, 1936).

La primera descripción completa se atribuye al médico danés Edvard Lauritz Ehlers (1863-1937) (Figura 2). El 15 de diciembre de 1900 (Ehlers, 1901), Ehlers presenta a los médicos de la Sociedad Danesa de Dermatología y Sífilografía en Copenhague, el caso de un estudiante de Derecho de 21 años, originario de la isla de Borholm (Golfo de Bosnia). Ehlers solicita en esta ocasión ayuda a sus colegas para interpretar un cuadro clínico desconocido hasta ese momento. Su presentación se titula “*Cutis laxa, tendencia a hemorragias de la piel, laxitud de varias articulaciones (caso para diagnóstico)*” y será publicada en alemán. En esta presentación, además del estiramiento y la hipermovilidad, Ehlers evoca una buena parte de las manifestaciones clínicas del SED actualmente descritas tales como las hemorragias, la fragilidad cutánea, las luxaciones y la disautonomía:

“El paciente sufrió hasta los 8 años de hematomas producidos por traumatismos mínimos... Los dedos son el centro de subluxaciones externas casi en ángulo recto. El paciente sufre frecuentemente de luxaciones espontáneas de las rodillas que debe corregir caminando... Hay un aumento de la sudoración. La

marcha es un poco atáxica y titubeante. El paciente tiene la sensación permanente de frío cutáneo en las extremidades”.

Ehlers sugiere además el carácter hereditario del síndrome, al mencionar que el padre de su paciente presentaba diferentes manifestaciones articulares

Figura 2. Edvard Lauritz Ehlers (1863-1937)



denominadas “crisis de gota”, lo que era un diagnóstico banal en esa época. Podríamos pensar que se trataba de la expresión de crisis articulares dolorosas del SED que conocemos bien hoy en día.

En 1907, Cohn presenta el caso de un enfermo “*con piel de caucho (cutis laxa)*” en el IX° Congreso de la Sociedad Alemana de Dermatología. Esta presentación pasara desapercibida. En 1908, Henri Alexandre Danlos, físico y dermatólogo francés (el primero en haber introducido las agujas de radio en casos de cáncer de piel) asociado a M. Pautrier, presenta a la Sociedad Francesa

de Dermatología y de Sifilografía de París “*un caso de cutis laxa con tumores por contusiones crónicas en los codos y rodillas*”. Danlos destaca dos signos: la delgadez anormal de la piel y su estiramiento extraordinario que él compara a la de “*una delgada capa de caucho*”.

El énfasis puesto en el hiper estiramiento cutáneo tendrá consecuencias negativas en la actitud de médicos frente de este síndrome, ya que muchos descartan el diagnóstico en ausencia de “estiramiento extraordinario” de la piel. Hoy en día sabemos que en realidad en ciertas formas del SED el estiramiento es moderado y puede estar incluso ausente.

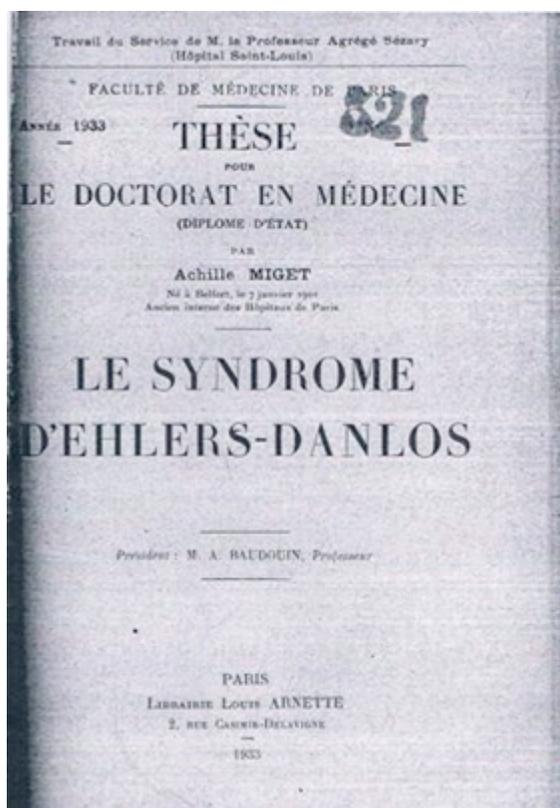
Las remarcas de Archille Miget (1933) en su tesis de medicina realizada en el hospital Saint-Louis de Paris (figura 3), en relación a la singularidad de la piel del paciente de Danlos (que además de ser estirable conserva la elasticidad, lo que no se observa frecuentemente en el SED), llevan a pensar que lo que Danlos describió es probablemente un caso de pseudoxantoma elástico. A pesar de este hecho, Miget reunirá en el mismo epónimo Ehlers y Danlos, siguiendo la proposición que Schulmann y Levy Coblentz habían hecho en 1932 (Schulman & Lévy-Coblentz, 1932) de dar este nombre a esta nueva enfermedad. Esto es confirmado en 1936 por Frédérick Parkes-Weber quién sugiere también la denominación del síndrome de Ehlers-Danlos.

El SED en reumatología y en genética

La historia continúa con la implicación de dos disciplinas médicas: la reumatología y la genética.

Lamentablemente, se atribuyó al síndrome el carácter de benigno, como lo señala Grahame (2016) cuando habla del “*síndrome de hiper movilidad articular*”, que es la denominación que los reumatólogos dan al SED de tipo hiper móvil. Se puede considerar benigno en comparación a otros tipos de SED que tienen riesgo vital, pero este adjetivo minimiza las consecuencias de los síntomas en la vida de los pacientes en términos

Figura 3. Tesis de Medicina de Achille Miget. Paris, 1933.



de discapacidad. Reumatólogos como Grahame en Inglaterra (1999) y Bravo en Latinoamérica (2009) han hecho considerables avances en la descripción clínica enriqueciendo la lista de síntomas: dolores, fatiga, problemas digestivos, disautonomía, etc. (Gazit, Nahir & Grahame, 2003). Grahame desarrolla los criterios diagnósticos según Brighton (Grahame, Bird & Dolan, 2000), para el síndrome de hiper movilidad articular, que comporta dos criterios principales: un puntaje superior a 4 en el score de Beighton (Beighton et al., 1973) y dolores articulares desde hace 3 meses, y dolores de 4 o más articulaciones. Los criterios menores incluyen las estrías,

epicondilitis, luxaciones, etc. Finalmente, estos criterios reúnen las descripciones históricas y se aproximan a las observaciones que serán hechas por los genetistas.

La genética se implica a partir de 1949. La característica familiar es demostrada por Johnson y Falls (1949) quienes prueban el carácter hereditario dominante del síndrome a partir de un árbol genealógico de 123 personas en 6 generaciones. Además, Jansen (1955) demuestra que el entrelazamiento de las fibras de colágeno es menos ajustada en la piel de una persona con SED que en la piel de una persona control, explicando así las manifestaciones clínicas.

En 1966, Mc Kusick evoca la heterogeneidad genética del síndrome y lo incluye como un nuevo desorden hereditario del tejido conectivo. Él lo clasifica en el mismo grupo que el síndrome de Marfan, la ostogénesis imperfecta y el síndrome de Hurler (Mac Kusick, 1998).

En 1977, una primera clasificación del SED es propuesta por Barrabas (1967; 1972). Esta clasificación comporta 3 tipos: clásica, varicosa y arterial. El tipo arterial es el mismo descrito en 1932 por Sack que la había denominado "*status dysvascularis*" (Sack, 1935-1936). Es el síndrome de Sack-Barrabas convertido en el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV, caracterizado por la mutación del COL3A1 (Pope, Martin & Lichtenstein, 1975).

En 1968, una transmisión ligada al cromosoma X es puesto en evidencia por Beighton. En 1969, basado en la observación de 100 pacientes este mismo investigador propone cinco formas distintas clínicamente identificables: el tipo *gravis* o tipo I, el tipo *mitis* o tipo II, el tipo hiper móvil o tipo III, el tipo equimótico o tipo IV correspondiente al tipo arterial de Barrabas y el *X-linked syndrome* o tipo V (Beighton, 1969).

Beighton dará su nombre al test de hiper movilidad o score de Beighton de 9 puntos (Beighton, 1973). Este método servirá de referencia para muchos clínicos. Beighton y su escuela establecen una clasificación basada en las mutaciones del colágeno. Esta clasificación

que comienza con once tipos en Berlín (Beighton et al. 1986), es reducida a seis tipos en la última versión de Villefranche (Beighton, De Paepe, Steimann, Tsipouras & Wenstrup, 1998). En la práctica se observan principalmente tres: forma clásica, hiper móvil y vascular. Esta última forma preocupa muchos a los pacientes ya que ha sido descrita como precozmente letal (40 años) con el riesgo de ruptura de aneurisma y el rasgamiento grave de órganos (ruptura del útero por ejemplo). Este cuadro clínico felizmente es raro. En los criterios de la clasificación de Villefranche (Beighton et al., 1998) faltan la mayoría de los síntomas del SED tales como son actualmente descritos, lo que constituye un obstáculo a su utilización para diagnosticarlo y crea muchas confusiones que perjudican a los pacientes. Al parecer, como lo indica Tinkle (Tinkle, Bird, Grahame, Lavalley, Levy & Silence, 2009), el síndrome de hiperlaxitud articular descritos por los reumatólogos y el síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil de los genetistas son una sola entidad clínica que requieren de las mismas prevenciones y contra indicaciones especialmente frente a los riesgos iatrogénicos. Esta unicidad semiológica debe darse a conocer para hacer evolucionar el desconocimiento y la incertidumbre existente en el plano médico y en el plano social. Según Grahame (2016) *“desafortunadamente los pacientes que sufren de SED no son bien tratados por los médicos. No son ni escuchados, ni creídos, ni bien diagnosticados, ni correctamente tratados”*.

El SED en la actualidad

El SED es una condición frecuente (un millón de personas afectadas en Francia, Hamonet et al. 2014) y no debería seguir encerrada en un estrecho marco de enfermedades raras y huérfanas. Es una enfermedad hereditaria, autosómica, ampliamente transmisible: la observación atenta de las familias de nuestros pacientes, nos muestra que en la casi totalidad de los casos, en una familia, todos los hijos sufren el síndrome si uno de los

padres lo presenta. A veces, son los dos padres que son afectados, haciendo notar así la alta prevalencia de esta afección.

Las mujeres consultan más (80%) ya que las manifestaciones clínicas son más severas en ellas, debido al factor hormonal que acentúa el progreso de su enfermedad (pubertad, ciclos, embarazos, partos, menopausia).

El retraso en el diagnóstico es importante, (hasta 23 años de retraso en promedio en nuestra cohorte en Francia). En este contexto los pacientes están expuestos a errores médicos, a riesgos iatrogénicos inducidos por los tratamientos (quirúrgicos, medicamentosos, osteopáticos, psiquiátricos con internamientos abusivos, etc.). El desconocimiento médico o la banalización de los síntomas (frecuencia de dolores y de la hiperestesia difusa), orientan el diagnóstico frecuentemente hacia la fibromialgia, cuadro que hoy en día “domina la escena reumatológica” (Grahame, 2008). Frente a la sospecha de fibromialgia, el SED debe de ser sistemáticamente considerado en el diagnóstico diferencial. Nuestra experiencia en cerca de 2.500 pacientes, es que muchos de ellos han sido primeramente diagnosticados de fibromialgia recibiendo tratamientos infructuosos o que han deteriorado su estado.

El diagnóstico del SED es estrictamente clínico y basado en el reagrupamiento de diferentes manifestaciones en diferentes zonas del cuerpo (cutáneas, buco-dentales, musculo-articulares, vasculares, respiratorias, digestivas, urinarias, otorrinolaringológicas, oftalmológicas, vestibulares, ginecológicas, neurovegetativas, distónicas, cognitivas). Esta multiplicidad no debe sorprender. Desgraciadamente los pacientes tienden a no ser tomados en serio. La evocación del síndrome de Munchausen no es rara.

Las manifestaciones clínicas, pueden experimentarse desde el nacimiento (eje.: luxación de la cadera) o comenzar desde los primeros meses de vida (eje.: constipación, reflujo, equimosis, otitis) o en los primeros

años (eje.: hipermovilidad, piel delgada y frágil, cansancio importante, inestabilidad de la marcha con caídas repetidas, dolores abdominales fuertes, hinchazón del estomago, dolores musculo-articulares generalizados, migrañas, bronquitis, bloqueos respiratorios llamados asmatiformes, esguinces, extremidades frías, problemas de la deglución, cansancio visual, miopía, híperacusia, hiperosmia, dentición anárquica, paladar ojival, signo de Gorlin, etc.). Durante la infancia, se puede observar una tendencia a la hiperactividad con dificultades de atención. Por otro lado, la inteligencia suele ser aguda, con un buen rendimiento en el colegio. A pesar de, o gracias a la hipermovilidad, las habilidades deportivas tienden a ser buenas (eje.: danza, gimnasia, etc.). Al llegar a la adolescencia las habilidades escolares persisten, pero las habilidades deportivas tienden a disminuir considerablemente. Los dolores son mayores y más frecuentes lo que causa el alejamiento del deporte. La astenia se instala acompañada de migrañas y problemas importantes de sueño, lo que perturba de manera considerable la vida escolar y social del adolescente. La disautonomía se manifiesta primordialmente con hipotensión, desmayos, crisis de taquicardia, escalofríos, sudores abundantes. El impacto de los síntomas en la esfera educacional y profesional puede ser importante con una restricción considerable de las actividades.

Un diagnóstico adecuado del SED requiere una lista de síntomas evocadores además de la evaluación de la severidad. La tabla 1 muestra la lista de síntomas utilizada en nuestro centro. Esta ha sido objeto de una primera validación con un grupo control de pacientes sin la enfermedad de Ehlers-Danlos (Hamonet et al., 2015).

Según Hamonet et al., (2014), todo el cuerpo es doloroso. Estos dolores son: articulares y peri-articulares, (98%, muy intensos en 82% de los casos), musculares (82%), abdominales (77%), torácicos (71%), genitales (75%), migrañas (84%), hiperestesia cutánea (39%). La fatiga también es muy frecuente (96%), así

como los problemas de propiocepción y del control del movimiento: pseudo-esguinces (86%), dislocaciones (90%), hipermovilidad (97%). Entre las alteraciones de la piel encontramos: delgadez (91%), fragilidad (87%), estrías (64%), retraso de la cicatrización (85%). Las hemorragias las encontramos en 92% de los pacientes. Las manifestaciones gastrointestinales como el reflujo gastroesofágico son muy prevalentes (80-85%). El "bloqueo" respiratorio con sensación de ahogamiento se observa en 65% de nuestros pacientes. Frecuentes son también las complicaciones bucodentales (81%), las manifestaciones del oído: híperacusia, sordera (57%), tinitus (69%), hiperosmia (69%), vértigos (80%). Los problemas oftalmológicos: fatiga visual (86%), miopía (56%) son comunes. Entre las manifestaciones ginecológicas y obstétricas encontramos principalmente: reglas abundantes (76%), dismenorrea (72%), dispareunia (43%) y una alta frecuencia de abortos espontáneos (Hugon-Rodin et al., 2016). La disautonomía se manifiesta con: friolerosidad (77%), sudoraciones abundantes (74%), pseudo síndrome de Raynaud (74%) y una aceleración del ritmo cardíaco (66%). Los problemas cognitivos incluyen: alteración de la memoria de trabajo, de la atención y de la cognición espacial (Baeza-Velasco et al., 2016). También se pueden añadir las distonías (Hamonet & César, 2014).

El carácter familiar (incluyendo las formas ligeras, incompletas o parciales), contribuyen ampliamente al diagnóstico de una enfermedad hereditaria. Esto en la ausencia actualmente de test genéticos en las formas comunes que representan la inmensa mayoría de los casos encontrados.

Aspectos fisiopatológicos y de tratamiento

El SED es una enfermedad del colágeno, es decir del entrelazamiento de todos los tejidos conjuntivos que constituyen nuestro cuerpo. En este sentido hay que considerar el rol del tejido conjuntivo en la resistencia de

Tabla 1. Lista de signos de síntomas del SED, Hôtel Dieu de Paris.

Control médico y Certificado Médico Syndrome de Ehlers-Danlos Hôtel Dieu de Paris		0: ausente 1: poco importante 2: medianamente importante 3: importante 4: muy importante	
Apellidos:			
Nombres:			
Sexo: F/M	Fecha de Nacimiento:		
Lateralidad:			
Talla:	Peso:		
Edad de diagnóstico:			
Edad de primeros síntomas:			
Edad del último control:			
Casos en la familia: si no			
Actividad:			
Fecha del examen:			
Apellido del evaluador:			
Dolores:			
Articulares o peri articulares	0 1 2 3 4		
Musculares	0 1 2 3 4		
Abdominales	0 1 2 3 4		
Genitales	0 1 2 3 4		
Caja torácica	0 1 2 3 4		
Híper estesia cutánea	0 1 2 3 4		
Migrañas y/o cefaleas	0 1 2 3 4		
Cansancio	0 1 2 3 4		
Problemas del sueño	0 1 2 3 4		
Desordenes articulares y locomotores			
Híper movilidad articular	0 1 2 3 4		
Puntaje de Beighton	0 1 2 3 4		
Examen de Cypel	0 1 2 3 4		
Retracciones isquiotibiales	0 1 2 3 4		
Esguinces o pseudo esguinces	0 1 2 3 4		
Subluxaciones – luxaciones			
Crujidos-----	0 1 2 3 4		
Problemas de propiocepción	0 1 2 3 4		
Escoliosis	0 1 2 3 4		
Retracción plantaria	0 1 2 3 4		
Distonia	0 1 2 3 4		
Manifestaciones cutáneas			
Fineza y transparencia de la piel	0 1 2 3 4		
Cicatrización difícil	0 1 2 3 4		
Estrías	0 1 2 3 4		
Híper estirabilidad	0 1 2 3 4		
Disautonomía			
Frialdad	0 1 2 3 4		
Intolerancia al calor	0 1 2 3 4		
Fiebre inexplicable	0 1 2 3 4		
Sudoración abundante	0 1 2 3 4		
Sequia conjuntiva	0 1 2 3 4		
Sequia bucal	0 1 2 3 4		
Taquicardias	0 1 2 3 4		
Hipotensión	0 1 2 3 4		
Trastornos vasculares de las extremidades	0 1 2 3 4		
Modificaciones cardiovasculares			
Modificación morfo-cardíaca	0 1 2 3 4		
Alteraciones de las arterias	0 1 2 3 4		
Hemorroides	0 1 2 3 4		
Sintoma(s) dominante(s)			
Índice de severidad			
		Manifestaciones hemorrágicas	
		Hemorragias cutáneas	0 1 2 3 4
		Hemorragias nasales	0 1 2 3 4
		Hemorragias gingivales	0 1 2 3 4
		Hemorragias genitales	0 1 2 3 4
		Manifestaciones digestivas y parietales	
		Constipación	0 1 2 3 4
		Hinchazón	0 1 2 3 4
		Atragantamientos	0 1 2 3 4
		Disfagia	0 1 2 3 4
		Cálculos biliares	0 1 2 3 4
		Reflujo gastroesofágico	0 1 2 3 4
		Hernias de la pared abdominal	0 1 2 3 4
		Cirugía del abdomen	0 1 2 3 4
		Estado vesico-esfinterial y perineal	
		Disuria (disminución o no necesidad)	0 1 2 3 4
		Incontinencia e imperiosidad de la necesidad de orinar	0 1 2 3 4
		Prolapso	0 1 2 3 4
		Infecciones urinarias	0 1 2 3 4
		Manifestaciones buco-dentales	
		Temporo-maxilares	0 1 2 3 4
		Dientes	0 1 2 3 4
		Encillas y mucosa bucal	0 1 2 3 4
		Ortodoncia	0 1 2 3 4
		Manifestaciones otorrinolaringológicas	
		Hiperacusia	0 1 2 3 4
		Disminución de la audición	0 1 2 3 4
		Percepción bilateral	0 1 2 3 4
		Acufenos	0 1 2 3 4
		Hiperosmia	0 1 2 3 4
		Vértigos	0 1 2 3 4
		Manifestaciones oftalmológicas	
		Miopía	0 1 2 3 4
		Fatiga visual	0 1 2 3 4
		Diplopía	0 1 2 3 4
		Manifestaciones respiratorias	
		Bloqueos	0 1 2 3 4
		Dificultad para respirar	0 1 2 3 4
		Bronquitis a repetición	0 1 2 3 4
		Afecciones de las vía aérea superior	0 1 2 3 4
		Disfonía	0 1 2 3 4
		Sexualidad y reproducción	
		Dispareunia	0 1 2 3 4
		Dificultades de erección	0 1 2 3 4
		Procreación, alumbramiento	0 1 2 3 4
		Abortos espontáneos	0 1 2 3 4
		Manifestaciones de la espera cognitiva	
		Memoria de trabajo	0 1 2 3 4
		Atención	0 1 2 3 4
		Concentración	0 1 2 3 4
		Orientación espacial	0 1 2 3 4
		Orientación temporal	0 1 2 3 4
		Emotividad	0 1 2 3 4
		Ansiedad	0 1 2 3 4
		Fobia	0 1 2 3 4
		Firma y sello	

los tejidos y como soporte de los captosres que proveen a los centros de la regulación consciente, automática y vegetativa, las informaciones necesarias a una buena regulación de nuestra economía humana. Esta percepción, que Sherrington (1906) llama propiocepción, es un verdadero sexto sentido, ya que nos informa en permanencia de lo que pasa en nuestro cuerpo (interna y externamente) y sobre la relación de nuestro cuerpo con el medio ambiente. El SED es una enfermedad de la propiocepción, lo que permite interpretar sus manifestaciones y dar una línea de acción a sus tratamientos. La eficacia de estos, sirven como argumento terapéutico para el diagnóstico.

La mejora en el conocimiento clínico del SED, que va más allá de las descripciones propuestas por los genetistas, ha permitido establecer relaciones entre los síntomas, muchos de ellos ignorados en las clasificaciones establecidas. Este conocimiento resulta en una hipótesis explicativa única de la variedad de síntomas: la alteración de la percepción del cuerpo debido a los cambios en la reactividad de los tejidos conectivos en la que están situados los diversos captosres. Esta sería responsable del dolor, de los trastornos de control motor, voluntario y automático, así como de la regulación de las funciones vegetativas. La disautonomía generalizada ayuda a entender las dificultades de orden vascular de entrega de oxígeno a los tejidos, principalmente cerebrales y musculares al origen de la fatiga y del síndrome ortostático postural. Estas interpretaciones reciben el apoyo de la respuesta positiva de nuestros pacientes a tratamientos tales como las órtesis propioceptivas (eje.: vestimentas compresivas) y la oxigenoterapia. Las técnicas de posturología y ortóptica aportan el uso de prismas, aparatos ortopédicos y bucales.

Esta orientación terapéutica es recomendada según nuestra experiencia clínica, en combinación a la exclusión de tratamientos con posibles efectos iatrogénicos (eje.: corticoides, morfina, anti-inflamatorios sin protección gastrointestinal, cirugía ortopédica). Hay que añadir

los efectos beneficiosos que hemos observado de la L-DOPA en la distonía, de la melatonina en el sueño, de la L-carnitina para la fatiga, de las inyecciones locales (musculares, tendinosas) de lidocaína y de los métodos de reeducación propioceptiva incluyendo el Tai Chi, la natación y el mantenimiento de la actividad física para solicitar constantemente a los centros reguladores. Las dificultades cognitivas necesitan de reeducación específica (trabajo con neuropsicólogo). Los partos deben ser particularmente supervisados. La psicoterapia es recomendada para la gestión del dolor y los problemas emocionales. Adicionalmente hemos visto algunas mejorías con el uso de cámaras hiperbáricas y simuladores de ingravidez.

Conclusión

Nuestra experiencia que se apoya en una cohorte de 2500 pacientes vistos en 17 años, nos indica la existencia de una entidad clínica homogénea, expresión clínica polimorfa de un síndrome de la propiocepción global. Los dolores difusos, la fatiga extrema, los problemas de la locomoción, la tendencia a la hemorragia, la disautonomía, la fragilidad cutánea, la hipersensorialidad (dolores, audición, olfacción, equilibrio), los problemas cognitivos y la constatación de manifestaciones idénticas en los miembros de una misma familia permiten orientar el diagnóstico.

A pesar de algunas resistencias, la doctrina que se impone, es aquella de la semejanza del síndrome de hiperlaxitud articular de los reumatólogos y el SED tipo III o hiper móvil descrito por los genetistas. Nosotros vamos más lejos y pensamos que el cuadro clínico del SED es único, solo que con formas clínicas variadas. Existe una enfermedad de Ehlers-Danlos y no "varios síndromes de Ehlers-Danlos".

La hiper movilidad articular, que es muy frecuente en el SED, es lejos de ser el signo más importante de esta patología. La hiper movilidad no es la responsable de las

dificultades funcionales observadas, y no es suficiente (incluso no es necesaria) para el diagnóstico. El lugar que se le dio es excesivo, como la de su correspondiente semiológico tradicional: la hiperestirabilidad de la piel. En este sentido, es fundamental establecer una nueva descripción del SED que permita dimensionar que se trata de un problema importante de salud pública, tanto por su alta frecuencia como por el descuido del que es objeto. 

Received: 28/05/2016

Accepted: 10/09/2016

REFERENCIAS

- Baeza-Velasco, C., Bourdon, C., de Jouvencel, M., Brock, I., & Hamonet, C. (2-5 Mayo, 2016). *Cognitive function in females with Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome hypermobility type*. (Poster). Ehlers-Danlos International Symposium, New York, USA.
- Barrabas, A.P. (1967). Heterogeneity of the Ehlers-Danlos syndrome: description of three clinical types and a hypothesis to explain the basic defect(s). *British Medical Journal*, 2, 5552.
- Barrabas, A.P. (1972). Vascular complications in the Ehlers-Danlos syndrome: with special reference to the "arterial type" or Sack's syndrome. *Journal of Cardiovascular Surgery*, 13, 160-167.
- Beighton, P., De Paepe, A., Steimann, B., Tsipouras, P. & Wenstrup, R.J. (1998). Ehlers-Danlos syndrome: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *American Journal of Medical Genetics*, 77, 31–37.
- Beighton, P., De Paepe, A., Danks, D., Finidori, G., Gedde-Dahl, T., Goodman, R., et al. (1988). International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *American Journal of Medical Genetics*, 29:581–594.
- Beighton, P., Solomon, L., & Soskolne, C. (1973). Articular mobility in an African population. *Annals of the Rheumatic Diseases* 32, 413Y8.
- Beighton, P. (1969). Price A., Lord J., Dickson E. Variants of the Ehlers-Danlos syndrome : clinical, biochemical, haematological, and chromosomal features of 100 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 28, 228-245
- Beighton, P. (1970). *The Ehlers-Danlos Syndrome*. William Heinemann, Medical Books.
- Bravo, J.F. (2009). Ehlers-Danlos syndrome (EDS), with special emphasis in the joint hypermobility syndrome. *Revista Médica de Chile*, 137, 1488-1497.
- Chernogobov, N-A (1891). Über *einen Fall von Cutis laxa*. (Presentation at the first meeting of Moscow Dermatologic and Venerologic Society, Nov 13, 1891.) Monatshefte für praktische. Dermatologie, Hamburg, 1892, 14: 76.
- Cohn, P. (1907). Présentation d'un malade avec peau en caoutchouc (cutis laxa) avec des modifications circonscrites de la peau sous formes d'encoures, brun-rouge répressibles (IXe congrès des sociétés allemandes de dermatologie, P. 107, P. 415.
- Danlos, A. (1908). Un cas de cutis laxa avec tumeurs par contusion chronique des coudes et des genoux (xanthome juvénile pseudo-diabétique de MM Hallopeau et Macé de Lépinay) *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie*, 19,70-72
- Ehlers, E. (1901). *Cutis laxa. Neigung zu Haemorrhagien in der Haut, Lockering mehrerer Artikulationen*. Dermatologische Zeitschrift, Berlin, 8, 173-174.
- Gazit, Y., Nahir, AM, Grahame, R., al. (2003). Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *The American Journal of Medicine*, 115, 33-40.
- Gould, G.M. & Pyle, W.L. (1897). *Anomalies and Curiosities of Medicine*. W.B. Saunders & Co., Philadelphia.
- Gould, S.J. (1983). *La mal-mesure de l'Homme*. Editions Ramsay, Paris.

- Grahame R. (1999). Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? *Archives of Disease in Childhood*, 80, 188–91.
- Grahame R., Bird HA., Dolan, AL., et al. (2000). The revised Brighton (1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome. *Journal of Rheumatology*, 27, 1779, 2000.
- Grahame, R. (2008). Hypermobility: an important but often neglected area within rheumatology. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 4, 522- 524.
- Grahame, R. (2016). Le syndrome d'hypermobilité. Introduction du premier colloque international francophone «Les traitements du syndrome d'Ehlers-Danlos» du 7 mars 2015). *Journal de Réadaptation Médicale*, 36, 7-8.
- Hamonet, Cl., Gompel, A., Raffray, Y., Zeitoun, J.D., Delarue, M., Vlamynck, E., Haidar, R., & Mazaltarine, G. (2014). Les douleurs multiples du syndrome d'Ehlers-Danlos. proposition d'un protocole thérapeutique. *Docteurs*, 15, 264-277.
- Hamonet, C., Gompel, A., Mazaltarine, G., Brock., Baeza-Velasco, C., Zeitoun, J.D., Bienvenu, B., (2015). Ehlers-Danlos Syndrome or Disease. *Journal of Syndromes*. 2,(1)5.
- Hamonet, C., Ducret, L., Baeza-Velasco, C., Layadi, K. (2016). Ehlers-Danlos-Tschernogobow : Le refus médical actuel conséquence de l'histoire contrariée de cette maladie. *Histoire de Sciences Médicales. Histoire de Sciences Médicales*, 50, 29-41.
- Hamonet, C., Césaró, P. (2014). Ehlers-Danlos and dystonia. Positive effects of amantadine. *Presse Médicale*, 43, 1017-8.
- Hugo-Rodin, J., Lebégue, G., Becourt, S., Hamonet, C., Gompel, A. (2016). Gynecologic symptoms and the influence on reproductive life in 386 women with hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome : a cohort study. *Orphanet Journal of Rare Disease*, 11, 124.
- Jansen, L.H. (1955). The structure of the connective tissue, an explanation of the symptoms of the Ehlers-Danlos syndrome. *Dermatologica*, 110, 108-120
- Johnson S.A.M. & Falls H.F., (1949). Ehlers- syndrome. A clinical and genetic study. *Archives of Dermatology and Syphilology*, 60, 82-105
- Liakat-Parapia, A. & Jackson, C. (2008). Ehlers-Danlos syndrome—a historical review. *British Journal of Hematology*, 141, 32–35.
- Mac Kusick, V.A. (1998). *Mendelian inheritance in Man. A catalog of genes and genetics disorders*. 12th ed. Baltimore & London: The John Hopkins University Press.
- Miget, A. (1933). *Le syndrome d'Ehlers-Danlos*. Thèse Médecine, Paris.
- Pope, F.M., Martin, G.R., Lichtenstein, J.R., et al. (1975). Patients with Ehlers-Danlos type IV lack type III collagen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the Unites States of America*, 72, 1314-1316.
- Sack, G. (1935-1936). Status dysvascularis, ein Fall von besonderer Zeereislichkeit der Blutgefäße. *Deutsches Archiv für klinische Medizin, Leipzig*, 178: 663-669.
- Sherrington, C. (1906). *The Integrative Action of the Nervous System*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

- Schulman E., Lévy-Coblentz G. (1932). Hyperelasticité cutanée (cutis laxa) et laxité articulaire avec fragilité anormale de la peau et tumeurs molluscoïdes post-traumatiques (syndrome de Danlos). *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie*, 39, 1252-1256.
- Tschernogobow, A. (1892) Cutis Laxa (Presentation at first meeting of Moscow). Dermatologic and Venereology Society, Nov 13, 1891). *Monatshefte für Praktische Dermatologie*, 14, 76.
- Tinkle, BT., Bird, HA., Grahame, R., Lavalley, M., Levy, HP., & Sillence, D. (2009). The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome). *American Journal of Medical Genetics A*. 149A, 2368–70.
- Van Meeckeren, JA. (1682). *De dilatabilitate extraordinaria cutis*. En observations mediochirurgicae. Amsterdam.
- Weber, F.P. (1936). The Ehlers-Danlos syndrome. *British Journal of Dermatology and Syphilis*, 48, 609.