

Ehlers-Danlos tipo IV con complicaciones vasculares precoces. Descripción de un caso y revisión bibliográfica

R. Jiménez, J.A. Miñano-Pérez, J. Bercial-Arias,
 M.A. González-Gutiérrez, F. Morant-Gimeno,
 I. Seminario-Noguera, A. Moreno-De Arcos,
 E. Sansegundo-Romero

*TYPE IV EHLERS-DANLOS SYNDROME WITH EARLY
 VASCULAR COMPLICATIONS. DESCRIPTION OF A CASE
 AND REVIEW OF THE LITERATURE*

Summary. Introduction. *Ehlers-Danlos Syndrome is a congenital mesenchymal dysplasia characterised by skin and joint laxity. Many clinical types have been described, one of the most notable being the vascular-ecchymotic type IV Ehlers-Danlos because of the risk of arterial, intestinal and uterine rupture, which shortens the life of patients. Arterial ruptures occur mainly in the visceral aorta and arteries, and to a lesser extent in cervical and intracranial arteries or those in the limbs; they appear with minimum traumatic injury. The surgical treatment of these arterial ruptures is complicated owing to the fragility of the arteries and for this reason conservative treatment is preferred.* Case report. We describe the case of a female patient previously diagnosed as suffering from Ehlers-Danlos syndrome who, at the early age of 11 years, had a spontaneous retroperitoneal haematoma, as well as ruptures (with the subsequent pseudoaneurysms) of the superficial femoral and brachial arteries with no history of traumatic injury, and another post-catheterisation pseudoaneurysm of the common femoral artery. All of them responded well to medical treatment. Conclusions. When faced with an arterial rupture or aneurysm in young patients, a disease of the connective tissue must be taken into account. Conservative treatment is preferable to a high risk surgical intervention. If surgery is carried out, we recommend the use of simple techniques rather than complex reconstructions. [ANGIOLOGÍA 2004; 56: 521-7]

Key words. Aneurysm. Arterial rupture. Ehlers-Danlos. Intestinal rupture. Ischemia. Retroperitoneal haematoma. Uterine rupture.

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, España.

Correspondencia:

Dr. Roberto Jiménez Gil.
 Hospital General Universitario de Alicante.
 Avda. Pintor Baeza, s/n.
 E-03010 Alicante. E-mail:
 jimenez_rob@gva.es

© 2004, ANGIOLOGÍA

Introducción

El Ehlers-Danlos es un grupo heterogéneo de trastornos del tejido conectivo, transmitidos mayoritariamente de forma dominante y algunas variantes de forma recesiva, que se caracteriza por hiperex-

tensibilidad cutánea, hipermovilidad de las articulaciones y fragilidad tisular.

Hay una clasificación con los tipos de Ehlers-Danlos [1] (Tabla), pero el tipo IV o síndrome de Sacks-Barabas es particularmente importante, ya que es la forma asociada a elevado riesgo de

Tabla. Tipos de Ehlers-Danlos.

| | Modo de herencia | Defecto molecular | Hallazgos clínicos mayores |
|---|---------------------|---|--|
| I. Clásico grave | AD | Mutación gen <i>COL5A1</i> Alteración del colágeno V | Grave hiperlaxitud articular y cutánea Facilidad para equimosis y cicatrices Prolapso mitral ocasional Roturas arteriales infrecuentes |
| II. Clásico menos grave | AD | Mutación gen <i>COL5A2</i> | Similar al tipo I, pero menos grave |
| III. Hipermóvil | AD | Sustituciones de glicina en colágeno tipo III | Grave hiperlaxitud articular Escasas alteraciones cutáneas |
| IV. Acrogericovascular o equimoticovascular | AD | Mutación gen <i>COL3A1</i> Alteración del colágeno III | Piel fina y translúcida Equimosis con facilidad Envejecimiento prematuro de extremidades Cara fina, nariz afilada, ojos prominentes Rotura arterial, intestinal, uterina frecuente |
| V. Ligado cromosoma X | Recesivo ligado a X | Desconocido | Similar al tipo II |
| VI. Oculoescoliótico | AR | Alteración de la lisil-hidroxilasa | Similar al tipo I + hábito marfanoide Escoliosis Complicaciones oculares |
| VII A, VII B. Artroachalasia múltiple congénita | AD | Mutación gen <i>COL1A1</i> y <i>COL1A2</i> , respectivamente Alteración del colágeno I | Estatura corta Luxación congénita de cadera Luxaciones recurrentes |
| VII C. Dermatosparaxis | AR | Deficiencia de procolágeno-peptidasa | Fragilidad cutánea Piel laxa |
| VIII. Periodontal | AD | Ocasionalmente déficit de colágeno III | Similar al tipo II Pérdida prematura de dientes Placas cutáneas pretibiales |
| IX. Cutis laxa (actualmente no considerado Ehlers-Danlos) | Recesivo ligado a X | Defecto de transporte de cobre | Clavículas grandes Húmeros cortos Exostosis occipitales |
| X. Anormalidad de fibronectina | AR | Deficiencia de fibronectina | Manifestaciones clásicas, pero con textura cutánea normal Disminución de agregación plaquetaria |

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo.

muerte temprana debido a rotura arterial, gastrointestinal o uterina. El tipo IV tiene una prevalencia estimada de 1/100.000 y constituye el 4% del total de casos de Ehlers-Danlos, y tiene una tasa de mortalidad por complicaciones

vasculares del 63% [2]. El patrón de herencia es autosómico dominante, aunque hay una alta tasa de mutaciones espontáneas (casi la mitad de los casos) [2].

Dado que el Ehlers-Danlos tipo IV es un trastorno del tejido conectivo de

espectro clínico variado, el diagnóstico puede ser difícil. Los pacientes tienen escasa hiperlaxitud articular y cutánea –que es típica de otros tipos de Ehlers-Danlos– y suelen presentar un dimorfismo facial característico. Además, tienen facilidad de sufrir equimosis y la piel translúcida, con venas visibles en tórax y hombros; también se puede observar piel papirácea y cicatrices en codos y rodillas, así como envejecimiento de la piel en manos y pies (acrogeria) [3].

Cerca del 25% de las complicaciones afectan al tracto gastrointestinal y la mayoría de las perforaciones afectan al colon sigmoide, y la tasa de mortalidad es del 12% [2,3]. Durante el embarazo –generalmente en el tercer trimestre–, y durante el parto, hay un riesgo de rotura uterina y muerte del 12%; también hay mayores tasas de parto prematuro y hemorragia posparto [2].

Presentamos un caso clínico interesante por la presencia de complicaciones vasculares múltiples de inicio temprano, que evolucionaron de forma favorable con tratamiento conservador. Se realiza una revisión actualizada del tema, y aunque en pacientes jóvenes hay descritos casos con aneurismas intracraneales, no hemos encontrando en la literatura otro caso con parecidas complicaciones arteriales fuera del cráneo a una edad tan temprana.

Caso clínico

Se trata de una niña de 11 años, diagnosticada de Ehlers-Danlos a los 3 años de edad. Al nacimiento se ingresó por

prematuridad, distrés de adaptación y neumonía en lóbulo medio; con posterioridad, se controla por acortamiento de extremidad inferior, escoliosis compensadora y marcha en báscula, así como *hallux valgus* radiológico.

Sin antecedente traumático previo presenta dolor brusco de aparición nocturna en región interna de muslo izquierdo, asociado a mareos y dolor abdominal difuso. En el examen físico se observa hiperelasticidad cutánea leve, piel fina papirácea con cicatrices queloideas en codos y rodillas, envejecimiento cutáneo en dorso de pies y manos, visualización de red venosa a través de la piel del tórax y equimosis en miembros inferiores, sin apreciarse claro fenotipo facial dimórfico. Se observa una tumefacción en zona superointerna del muslo izquierdo con dolor a la movilización.

Al realizar un eco-Doppler se aprecia un seudoaneurisma en tercio superior de arteria femoral superficial izquierda, y una ecografía abdominal demuestra una masa hipoecoica que afecta al psoas izquierdo y se extiende hasta la pelvis comprimiendo la vejiga. Se intenta realizar una arteriografía con punción femoral derecha, donde se produce al instante otro seudoaneurisma, por lo que se hace una angiorresonancia que confirma el seudoaneurisma sacular de 3,5 cm de femoral superficial izquierda y el de la femoral común derecha (Fig. 1), así como el hematoma retroperitoneal izquierdo que desplaza la vejiga (Fig. 2). En la hematología se aprecia anemización, con leve trombocitosis, pero sin alteración de la coagulación; en un ecocardiograma se detecta prollapso de válvula mi-

tral, y en el fondo de ojo no se encuentran hallazgos patológicos. La paciente evoluciona favorablemente, desaparece el dolor y no aumentan los seudoaneurismas en los controles con angiorresonancia, motivo por el que se decide tratamiento conservador dado el elevado riesgo quirúrgico.

A los dos meses vuelve a ingresar por tumefacción y dolor en brazo izquierdo tras mínimo traumatismo; se detecta en la exploración un empastado de la musculatura braquial con parestesias y disminución de sensibilidad en cuarto y quinto dedos. Un eco-Doppler constata un seudoaneurisma de la arteria humeral izquierda, que mejora clínicamente con tratamiento conservador. Actualmente, tras dos años de seguimiento no ha presentado nuevos eventos reseñables.

Discusión

Las complicaciones vasculares en el Ehlers-Danlos tipo IV se desarrollan en un 25% a los 20 años y en un 80% a los 40 años, y es la principal causa de muerte, con una mediana de supervivencia en los 48 años [2,3]. Cerca de la mitad de las roturas arteriales afectan a tórax y abdomen [4-7], y el resto se reparten por igual entre las arterias del cuello y de las extremidades [8-10]; en nuestro caso hay que señalar el inicio precoz de las complicaciones, y sigue un patrón característico. La lesión más común del sistema nervioso central es la fistula carotidocavernosa, aunque puede haber dissección de carótida, aneurisma y rotura arterial [11]. También se ha descrito in-

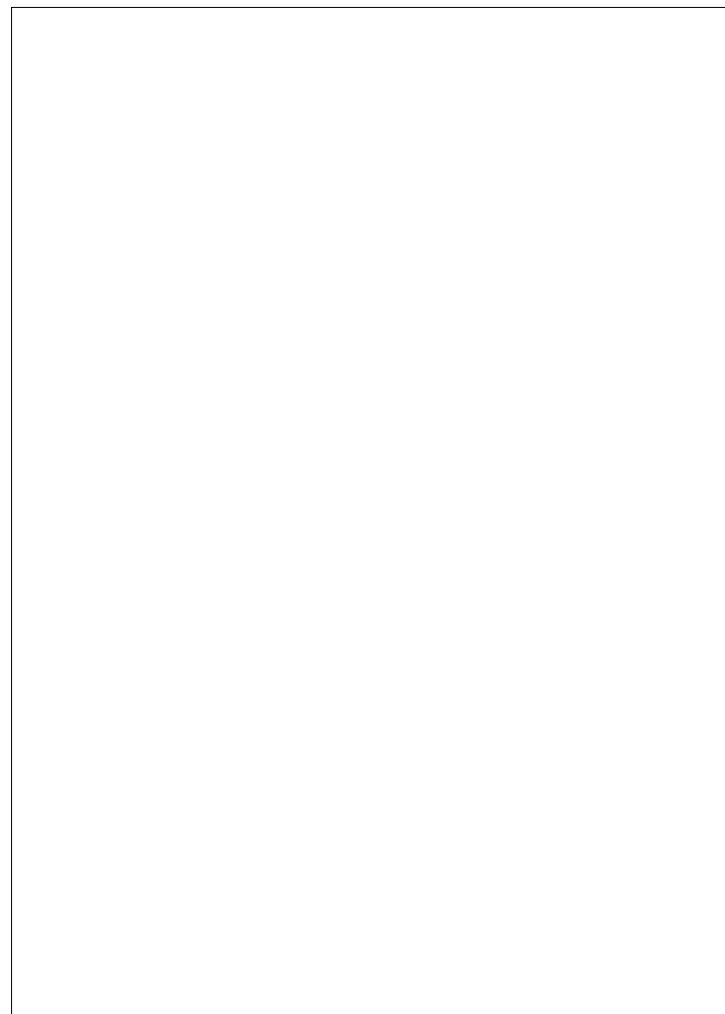


Figura 1. Seudoaneurismas de femoral común derecho y femoral superficial izquierdo.

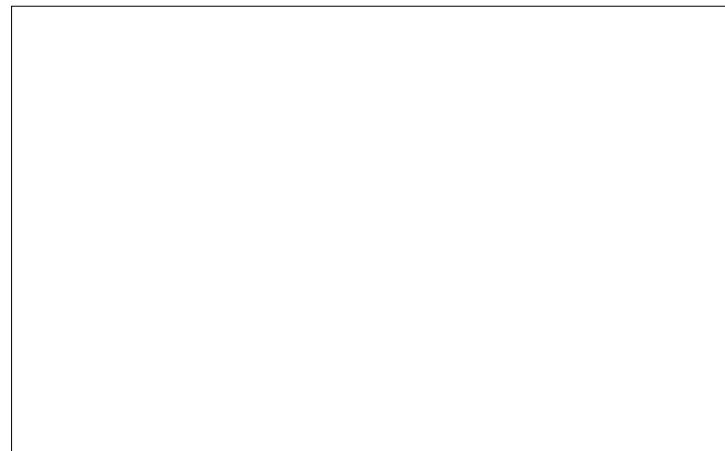


Figura 2. Hematoma retroperitoneal que comprime la vejiga.

farto de miocardio por a disección o rotura coronaria [12].

El diagnóstico se realiza sobre la base de encontrar al menos dos de estos cuatro criterios clínicos: fenotipo facial típico, fácil equimosis, piel translúcida con venas visibles, y rotura arterial, uterina o intestinal. El diagnóstico clínico se confirma con la demostración de la síntesis de fibras de procolágeno tipo III anormal en cultivos de fibroblastos dérmicos, o con la detección de mutaciones en el gen *COL3A1* —que codifica para la cadena $\alpha 1$ del procolágeno tipo III— en el ADN extraído de los fibroblastos cultivados [2]. La paciente, en nuestro caso, no facilitó la realización de la biopsia cutánea para detectar las alteraciones del colágeno tipo III, pero cumplía con claridad los criterios clínicos.

El examen anatopatológico de las arterias afectadas muestra una disminución en el número, así como fragmentación de las fibras elásticas de la lámina elástica interna, acompañada de degeneración, del componente muscular de la capa media. Cambios similares se detectan en una biopsia de piel o intestino. Al microscopio electrónico se observa un déficit de fibrillas de colágeno tipo III con diámetro irregular y desorganizadas [13].

Se debe evitar la arteriografía para diagnosticar las complicaciones vasculares dado el riesgo de hemorragia incontrolada, rotura arterial o formación de seudoaneurisma, como ocurrió en nuestro caso, que requirió de compresión prolongada; esta técnica se ha asociado a una tasa de complicaciones del 67% y a una mortalidad del 17% [14]. Sin embargo, se recomiendan los métodos de imagen

no invasivos, como la ecografía Doppler, la angiorresonancia y la tomografía axial computarizada (TAC) [5,8,14], que pueden mostrar imágenes de aneurismas saculares, como ocurre en nuestro caso.

Cuando sea posible, el tratamiento de la rotura arterial en el Ehlers-Danlos tipo IV debe ser conservador, y se debe limitarse al control farmacológico de la tensión arterial, la compresión sobre los puntos de hemorragia que estén accesibles y la reposición de volemia [6, 15,16]. La rotura de una arteria en un espacio confinado puede sellarse por taponamiento, y en estos casos la cirugía se contraíndica, mientras que la rotura en una cavidad pone en riesgo la vida del paciente y puede necesitar cirugía. En nuestro caso, a pesar de tener un hematoma retroperitoneal con anemización, éste permaneció contenido, sin repercusión hemodinámica, y se resolvió sin necesidad de cirugía. Una alternativa terapéutica es la embolización con *coils* o la implantación de *stent* recubierto [8,17]. Los aneurismas diagnosticados antes de la rotura se suelen manejar con tratamiento conservador, a menos que se compliquen [6,8,18-20].

En caso de realizar una cirugía, el procedimiento de elección es la ligadura, cuando es posible, y la reconstrucción se realiza sólo cuando es imprescindible; se prefieren los procedimientos simples a las técnicas complejas que resultan en mayor lesión y hemorragia. La técnica quirúrgica es difícil, ya que las paredes de los vasos se comportan como ‘papel mojado’; por ello, se ha de cuidar el control no traumático de los vasos con *clamps* forrados o catéteres con balón

intraluminales, con el empleo de una disección delicada y sutura con puntos sueltos y soportadas con parches de teflón [20,21]; a pesar de todo, tiene una elevada mortalidad, hasta un 63% [5,8].

En resumen, ante una rotura arterial o un aneurisma en pacientes jóvenes e incluso en niños hay que tener presente la posibili-

lidad de una enfermedad del tejido conectivo. Salvo que la vida del paciente esté en riesgo inminente, se prefiere un tratamiento conservador a una cirugía sin garantías, por el elevado riesgo de mayor rotura arterial y hemorragia incoercible. En caso de realizar una cirugía, se recomienda el uso de técnicas sencillas más que complejas reconstrucciones.

Bibliografía

1. Beighton P, De Paepe A, Danks A. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin 1986. *Ann J Med Genet* 1988; 77: 31-7.
2. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000; 342: 673-80.
3. Germain DP, Herrera-Guzmán Y. Vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Genet* 2004; 47: 1-9.
4. Hassan I, Rasmussen TE, Schwarze U, Rose PS, Whiteman DA, Glovizki P. Ehlers-Danlos syndrome type IV and a novel mutation of the type III procollagen gene as a cause of abdominal apoplexy. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 861-3.
5. Jazayeri S, Gómez MC, Tatou E, Saleh M, Parthiot JP, Brenot R, et al. Fatal cardiovascular complications in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type IV and dextrocardia. *Cardiovasc Surg* 2002; 10: 640-3.
6. Koh JH, Kim JS, Hong SC, Choe YH, Do YS, Byun HS, et al. Skin manifestations, multiple aneurysms, and carotid-cavernous fistula in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Circulation* 1999; 100: 57-8.
7. Karkos CD, Prasad V, Mikhopadhyay U, Thomson GJ, Hearn AR. Rupture of the abdominal aorta in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Vasc Surg* 2000; 14: 274-7.
8. Maltz SB, Fantus RJ, Mellet MM, Kirby JP. Surgical complications of Ehlers-Danlos syndrome type IV: case report and review of the literature. *J Trauma* 2001; 51: 387-90.
9. Sayin AG, Bozkurt AK, Cangel U, Koksal C, Oz B. A brachial aneurysm in childhood caused by Ehlers-Danlos syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; 42: 687-9.
10. Habib K, Memon MA, Reid DA, Fairbrother BJ. Spontaneous common iliac arteries rup-ture in Ehlers-Danlos syndrome type IV: report of two cases and review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl* 2001; 83: 96-104.
11. Kurata A, Oka H, Ohmomo T, Ozawa H, Suzuki S, Fujii K, et al. Successful stent placement for cervical artery dissection associated with the Ehlers-Danlos syndrome: case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2003; 99: 1077-81.
12. Nishiyama Y, Nejima J, Watanabe A, Sakai N, Hatamochi A, Shinkai H, et al. Ehlers-Danlos syndrome type IV with a unique point mutation in COL3A1 and familial phenotype of myocardial infarction without organic coronary stenosis. *J Intern Med* 2001; 249: 103-8.
13. Pope FM, Narcisi P, Nicholls AC, Germaine D, Pals G, Richards AJ. COL3A1 mutations cause variable clinical phenotype including acrogeria and vascular rupture. *Br J Dermatol* 1996; 135: 163-81.
14. Hocowitz MB, Purdy PD, Valentine RJ, Morrill K. Remote vascular catastrophes after neurovascular interventional therapy for type IV Ehlers-Danlos syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 974-6.
15. Collins MH, Schwarze U, Carpentieri DF, Kaplan P, Nathanson K, Meyer JS, et al. Multiple vascular and bowel ruptures in an adolescent male with sporadic Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 86-93.
16. Oyen O, Clausen OP, Brekke IB, Bakka A, Pope FM. Spontaneous rupture of the renal artery in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 509-12.
17. Sugawara Y, Ban K, Imai K, Okada K, Watari M, Orihashi K, et al. Successful coil embolization for spontaneous arterial rupture in association with Ehlers-Danlos type IV: report of a case. *Surg Today* 2004; 34: 94-6.
18. Parfitt J, Chalmers RT, Wolfe JH. Visceral

- aneurysms in Ehlers-Danlos syndrome: case report and review of the literature. *J Vasc Surg* 2000; 31: 1248-51.
19. Witz M, Lehmann JM. Aneurismal arterial disease in a patient with Ehlers-Danlos syndrome: case report and literature review. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1997; 38: 161-3.
 20. Imamura A, Nakamoto H, Inoue T, Yamada H, Okuno M, Takai S. Ruptured dissecting aneurysm in bilateral iliac arteries caused by Ehlers-Danlos syndrome type IV: report of a case. *Surg Today* 2001; 31: 85-9.
 21. Rossi PI, Scher LA, Friedman SG, Hall MH, Boxer RA, Bialer MG. Subclavian artery pseudoaneurysm in type IV Ehlers-Danlos syndrome. *J Vasc Surg* 1998; 27: 549-51.

EHLERS-DANLOS TIPO IV CON COMPLICACIONES VASCULARES PRECOCES. DESCRIPCIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Resumen. Introducción. *El síndrome de Ehlers-Danlos es una displasia mesenquimatosa congénita caracterizada por laxitud cutánea y articular. Se han descrito muchos tipos clínicos; de ellos destaca el Ehlers-Danlos tipo IV equimoticovascular por el riesgo de rotura arterial, intestinal y uterina, que acorta la vida de los pacientes. Las roturas arteriales ocurren sobre todo en aorta y arterias viscerales, menos en arterias de las extremidades, cervicales e intracraneales, y aparecen con mínimos traumatismos. Estas roturas arteriales tienen un tratamiento quirúrgico complicado por la fragilidad de las arterias; por eso, se prefiere un tratamiento conservador. Caso clínico. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada previamente de Ehlers-Danlos, que a la temprana edad de 11 años tuvo un hematoma retroperitoneal espontáneo, así como roturas (con consecuentes seudoaneurismas) de femoral superficial y humeral sin antecedente traumático, y otro seudoaneurisma de femoral común poscateterismo; todas ellas evolucionaron favorablemente con tratamiento médico. Conclusión. Ante una rotura arterial o un aneurisma en pacientes jóvenes hay que pensar en una enfermedad del tejido conectivo. Se prefiere un tratamiento conservador a una cirugía de elevado riesgo. En caso de realizar una cirugía, se recomienda el uso de técnicas sencillas a complejas reconstrucciones. [ANGIOLOGÍA 2004; 56: 521-7]*

Palabras clave. Aneurisma. Ehlers-Danlos. Hematoma retroperitoneal. Isquemia. Rotura arterial. Rotura intestinal. Rotura uterina.

EHLERS-DANLOS TIPO IV COM COMPLICAÇÕES VASCULARES PRECOCES. DESCRIÇÃO DE UM CASO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Resumo. Introdução. *A síndrome de Ehlers-Danlos é uma displasia mesenquimatosa congénita caracterizada por laxidão cutânea e articular. Foram descritos muitos tipos clínicos, entre os quais destaca-se o Ehlers-Danlos tipo IV equimótico-vascular devido ao risco de rotura arterial, intestinal e uterina, que encarta a vida dos doentes. As roturas arteriais ocorrem sobretudo na aorta e nas artérias viscerais, menos nas artérias das extremidades, cervicais e intra-crânicas, e aparecem para traumatismos mínimos. Estas roturas arteriais têm um tratamento cirúrgico complicado devido à fragilidade das artérias; por isso, prefere-se um tratamento conservador. Caso clínico. Apresentamos o caso de uma doente previamente diagnosticada com Ehlers-Danlos, que na idade precoce de 11 anos teve um hematoma retroperitoneal espontâneo, assim como roturas (com consequentes pseudoaneurismas) da femoral superficial e umeral sem antecedente traumático, e outro pseudoaneurisma da femoral comum após cateterismo; todas evoluíram favoravelmente com tratamento médico. Conclusão. Perante uma rotura arterial ou um aneurisma em doentes jovens deve pensar-se numa doença do tecido conjuntivo. Prefere-se o tratamento conservador a uma cirurgia de elevado risco. No caso de cirurgia, recomenda-se o uso de técnicas simples a reconstruções complexas. [ANGIOLOGÍA 2004; 56: 521-7]*

Palavras chave. Aneurisma. Ehlers-Danlos. Hematoma retroperitoneal. Isquemia. Rotura arterial. Rotura intestinal. Rotura uterina.