

## SINDROMUL EHLERS-DANLOS - CAZ CLINIC

FEKETE G. L.<sup>1</sup>, FEKETE Júlia Edit<sup>2</sup>

1.- Clinica Dermatologie Tîrgu Mureş,, 2 -Centrul de Sănătate Publică Tîrgu Mureş

**Rezumat** Sindromul Ehlers-Danlos cuprinde o serie de boli genetice rare, studiate și grupate de Ehlers și Danlos la începutul secolului trecut, care afectează mai ales țesutul conjunctiv dar și alte țesuturi, sisteme și organe. Cele mai importante semne clinice ale bolii sunt hiperelasticitate cutanată, fragilitatea pielii, hiperlaxitate articulară și fragilitate vasculară. Etiopatogenia bolii are la bază tulburări genetice în sinteza collagenului sau mutații pe genele care codifică enzimele care sunt incriminate în sinteza sau transformarea collagenului. Au fost descrise XI forme clinice ale bolii. Prezentăm cazul unui băiat în vârstă de 10 ani, suferind de sindromul Ehlers-Danlos.

**Summary** Ehlers-Danlos syndrome is rare genetic disease studied by Ehlers and Danlos at the beginning of the last century. The diseases affect mostly the conjunctive tissue but other tissues and organs are affected too. The most important clinical signs are: skin hiperelasticity, articular hiperlaxity, dermatorexis, vascular fragility and others. The pathological feature of the disease is based on disorders of collagen synthesis caused by a genetic background. It was described XI clinical forms of the disease. We present a clinical case of a 10 year old boy, suffering of Ehlers-Danlos syndrome.

### Introducere

Sindromul Ehlers-Danlos cuprinde o serie de boli genetice rare, studiate și grupate de Ehlers și Danlos la începutul secolului trecut, care afectează mai ales țesutul conjunctiv dar și alte țesuturi, sisteme și organe. Ambele sexe sunt afectate aproximativ în mod egal. Incidența nu este cunoscută exact, variând între 1/5000 și 1/10000 de nașteri.<sup>(5)</sup>

### Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui băiat în vârstă de 12 ani, care se prezintă la consultație pentru o altă boală dermatologică banală. Examenul clinic pe aparate și sisteme, precum și examenul clinic dermatologic pune în evidență o piele fină, subțire cu hiperelasticitate marcată pe aproape toate regiunile corpului dar mai ales pe membre, gât și abdomen. (Fig.1) Totodată s-a putut observa și o hiperlaxitate articulară, cu mișcări extreme ale articulațiilor falangelor, ale articulațiilor mâinilor ( Fig. 2) precum și a altor articulații și a coloanei vertebrale dând aspectul „omului de cauciuc“. (Fig. 3) Părinții ne relatează că de la vârstă mică au observat hiperlaxitatea articulară și hiperelasticitatea cutanată dar nu au dat importanță acestor semne. Din anamneză mai aflăm că în urmă cu doi ani băiatul a suferit o entorsă a gleznei cu hemoragie intrarticulară severă după un traumatism minor. În familie nimeni nu a suferit de această boală. În rest nu s-a găsit nimic patologic. Subiectiv fără acuze deosebite. Analizele biologice uzuale efectuate au fost negative. Diagnosticul pozitiv s-a pus pe baza hiperelasticității cutanate și hiperlaxității articulare, catalogând cazul ca tipul II de boală, forma cu leziuni de intensitate medie. Este cea mai frecventă formă clinică întâlnită în practică.



Figura nr. 1 Hiperelasticitate cutanată



Figura nr. 2 Hiperlaxitate articulară



Figura nr. 3 „Omul de cauciuc”

*Satu Mare – Studii și Comunicări Seria Științele Naturii*  
Vol VIII (2007) pp: 112 - 115

## Discuții

Este o afecțiune rară congenitală și familială a țesutului conjunctiv și elastic, caracterizat prin patru anomalii majore ca: hiperelasticitate cutanată, fragilitatea pielii, hiperlaxitate articulară și fragilitate vasculară. Mai pot apărea și alte semne clinice cum ar fi dureri cronice ale articulațiilor cu semne de artrozare precoce, hernii care pot să apară la orice vârstă, precum și apariția de deformări ale coloanei de tipul cifo-scoliozei, mai ales la copii, ca și alte leziuni viscerale de o mai mică importanță. Semnele clinice ale bolii sunt următoarele <sup>(3,8)</sup>

- **Hiperelasticitatea cutanată** se manifestă printr-o piele subțire, fină, catifelată la palpare, ce se lasă foarte mult întinsă, iar după eliberare revine imediat la poziția inițială (caracter elastic). Această proprietate a pielii poate fi întâlnită pe toată suprafața cutanată, dar se observă în special pe unele zone: fața posterioară a brațelor, coate, gât, obraji, coapse genunchi, etc.<sup>(6,12)</sup>
- **Hiperlaxitatea articulară** este cel mai caracteristic semn al bolii. Interesează toate articulațiile. Este mai accentuată la nivelul articulațiilor mâinilor, permițând mișcări neobisnuite ale falangelor. Uneori afectează coloana vertebrală, hiperlaxitatea coloanei dând aspectul “omului de cauciuc”. Pot să apară luxații recidivante ale articulațiilor medii și mari ce pot constitui o adevărată infirmitate. Aceste luxații pot cauza osteoartrite sau hematoame intraarticulare recidivante sau pot duce, la instalarea unei cifoscolioze severe.
- **Fragilitatea cutanată** (dermatorexia) apare ca o consecință a anomaliilor colagene și este responsabilă pentru formarea de plăgi cutanate la cele mai mici traumatisme. Plăgile au localizare în special pe zonele expuse traumatismelor cum ar fi coate, genunchi etc. Posttraumatic cicatricile pot avea aspect de coajă de ceapă sau foiță de țigară, deseori inestetice. Rareori aceste cicatrici se pot calcifica.<sup>(16)</sup>
- **Fragilitatea vasculară** explică ușurința bolnavilor de a face hemoragii și hematoame. Tot din această cauză pot să apară și varicele membrelor inferioare.
- **Alte manifestări** sunt legate tot de deficiența țesutului elastic și conjunctiv: hernii ombilicale, hiatale sau inghinale frecvente, inversarea pleoapei superioare, epicanthus, exostoze, megaesofag,

megacolon, diverticuloză, pneumothorax spontan, emfizem mediastinal, manifestării oculare, cheloide, osteogeneză imperfectă, pseudoxantom elastic, etc.<sup>(1,15)</sup>

Examenul histopatologic ne arată modificări ale fibrelor de colagen și ale țesutului elastic. Spațiile dintre benzile de colagen sunt lărgite, iar fibrele de colagen dezordonat aranjate și incorect dispuse în benzi. Fibrele elastice în aparență sunt normale; în unele zone apar fragmentate, cu dimensiuni crescute, astfel încât par hipertrofiate. În realitate, ele apar așa datorită colagenului. Capilarele au pereții subțiri și lumenul lărgit. <sup>(2,4)</sup>

Etiopatogenia bolii are la bază tulburări genetice în sinteza colagenului sau mutații pe genele care codifică enzimele care sunt incriminate în sinteza sau transformarea colagenului. În unele forme clinice au fost depistate deficite ale colagenului de tip III sau V. Au fost descrise afectări și a altor proteine în afară de colagen. În funcție de aceste tulburări au fost descrise XI forme clinice: <sup>(10,11)</sup>

**Tipul I – forma gravă.** Acest tip este cu transmitere autosomal dominantă. Pacienții prezintă hiperelasticitate, laxitate articulară și fragilitate capilară marcată. Ei pot prezenta nas cu bază lărgită, hipertelorism și epichantus. Pacienți sunt predispuși la hernieri și varicozitate.

**Tipul II – forma cu leziuni de intensitate medie** cu transmitere dominantă autosomală, defectul biochimic fiind necunoscut. Leziunile cutanate și articulare sunt minime.

**Tipul III – forma benignă, hipermobilă** cu transmitere dominantă autosomală, cu fenomene cutanate minime dar cu afectări articulare severe.<sup>(13)</sup>

**Tipul IV – forma echimotică (tipul Sack-Barabas),** cu transmitere dominantă autosomală sau recesivă. Prezintă o piele hiperextensibilă foarte fragilă, fină, palidă cu vizualizarea vaselor. După traume apar hemoragii iar leziunile se pot vindeca cu cheloide. Poate să apară ruptura vaselor mari. Pacienți sunt de statură mică. Are la bază un deficit al colagenului de tip III.

**Tipul V – forma transmisibilă recesiv legată de cromosomul X.** Clinic se aseamănă tipului II. Pielea este fragilă, articulațiile hipermobile, apar hemoragii, cheloide. La o parte din pacienți sa depistat o activitate scăzută a liziloxidazei.

**Tipul VI – tipul ocular** cu transmitere autosomal recesivă. Apar hemoragii intraoculare, sclera și corneea sunt foarte fragile. Hiperelasticitatea cutanată și flexibilitatea articulară sunt moderate. Și la acest tip se găsește o activitate scăzută a liziloxidazei.

**Tipul VII – arthrochalis multiplex congenita,** cu transmitere dominantă autosomală și recesivă. La forma dominantă găsim hiperelasticitate

cutanată și hipermobilitate articulară accentuată. Cauza se presupune a fi structura deteriorată a lanțului alfa<sub>2</sub> I a procolagenului de tip I. La forma recesivă găsim statură mică, luxații congenitale, laxitate cutanată severă. Există un deficit de procolagen n-peptidază.

**Tipul VIII – tipul periodontozic**, cu transmitere dominantă autosomală, caracterizat prin deficiența ligamentelor dentare cu pierderea precoce a dinților.

**Tipul IX – forma transmisibilă recesiv legată de cromosomul X cu afectarea sistemului osos.** Apare îndoirea oaselor lungi, cu exostoze multiple și laxitate articulară. Se găsește o deficiență în metabolismul cuprului și a ceruloplasminei. Pot apare diverticuli și hernii.

**Tipul X – forma cu tulburări de hemostază și laxitate cutanată și articulară**, transmisă autosomal recesiv, cu deficiență de fibronectină.

**Tipul XI – forma cu instabilitate articulară familială**, transmis autosomal dominant. Este caracterizat prin piele intactă și hipermobilitate articulară. Poate să mai apară osteogeneză imperfectă și pseudoxantom elastic.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe examenul clinic și semnele subiective.

Acesta poate fi susținut pentru anumite tipuri de biopsia cutanată, examenul electronmicroscopic și cultivarea fibroblaștilor. O anchetă genetică familială este necesară. Transmiterea bolii este cel mai frecvent dominantă, mai rar recesivă și legată de cromosomul X. În unele cazuri, poate fi vorba despre o mutație izolată, dar care va putea ulterior să fie transmisibilă.<sup>(7,14)</sup> Prognosticul este în general bun. Este necesar ca tipul IV să fie ferit de traumatisme, iar tipurile I, VI și VII de eforturi fizice mari.<sup>(9)</sup>

Tratament. Nici o metodă de tratament nu a dat rezultate. În cazurile cu deformări articulare severe pot fi practicate intervenții chirurgicale, ortopedice. Se vor evita mișcări care pot agrava luxațiile. Se pot efectua exerciții fizice pentru întărirea mușchilor stabilizatorii ale articulațiilor.

#### **Particularitatea cazului**

Constă în lipsa acestei boli în familie, majoritatea cazurilor fiind transmise dominant sau recesiv. Considerăm cazul ca o mutație izolată, cu posibilitatea de a fi transmisibilă.

#### **Concluzie**

Este o afecțiune rară congenitală și familială a țesutului conjunctiv și elastic, caracterizat prin patru anomalii majore ca hiperelasticitate cutanată, fragilitatea pielii, hiperlaxitate articulară și fragilitate vasculară, dar și alte manifestări. Etiopatogenia

bolii are la bază tulburări genetice în sinteza colagenului sau mutații pe genele care codifică enzimele care sunt incriminate în sinteza sau transformarea colagenului. În funcție de aceste tulburări au fost descrise XI forme clinice, majoritatea cazurilor fiind transmise dominant sau recesiv. În unele cazuri pot apare mutații izolate. Prognosticul este în general bun. Este necesar ca toate tipurile să fie ferite de traumatisme, iar tipurile I, IV, VI și VII de eforturi fizice mari. Nici o metodă de tratament nu a dat rezultate.

#### **Bibliografie**

1. Almana C., R. Torró Muvale 2007. Accidente laboral en paciente con síndrome de Ehlers Danlos Dermatologia 22, 26-30.
2. Aparecida Machado De Moraes, Maria Leticia Cintra, Sebastião de Almeida Prado Sampaio 2000. The Ultrastructural and Histophotometric Study of Elastic and Collagen Fibers in Type II Ehlers-Danlos Syndrome and Subclinical Forms. Journal Ultrastructural Pathology Med. Research Issue Volume 24, Number 3/May 1, 129-134.
3. Biró Judit, Soós Gyöngyvér 1994. Bőrgyógyászati betegségek, Editura Springer Hungarica. Budapest.
4. Bucur Gh. et al. 2002. Boli Dermatovenerice Enciclopedie, Editura Medicală Națională. București.
5. Constantinescu R. 2004. Sindromul Ehlers-Danlos. Rev. Medic.ro. 8 22-23.
6. C. Eisenbeiss, A. Martinez, M. Hagedorn-Greiwe, D.P. Reinhardt, B. Bätge, 2003. Reduced skin thickness: a new minor diagnostic criterion for the classical and hypermobility types of Ehlers-Danlos syndrome. British Journal of Dermatology 149 (4) 850.
7. Diaconu J. D.: Popescu A.; Fratea C. 1999. Dermato-Venerologie. Editura Didactică și Pedagogică, București.
8. Dimitrescu A.2002. Dermatologie, Ediția a II-a Editura Național, București.
9. Dobozy A. et al 2004. Bőrgyógyászat, Editura Eklektikon Budapest.
10. Hogan P. A., Krafchik B. R. 1991. Ehlers-Danlos syndrome. Pediatric Dermatol. 8 350.
11. Maurizia Valli 2007. Pseudoxanthoma elasticum e sindrome di Ehlers-Danlos: Diagnosi molecolare. 12 27-31.

12. Owen S.M., Duet R. D.1984. Ehlers-Danlos syndrome simulating child abuse. *Arch. Dermatol.* 120, 97-98.
13. Stefano Iurassich, Daniela Rocco, Anna Aurilia, 2001. Type III Ehlers-Danlos syndrome: correlations among clinical signs, ultrasound, and histologic findings in a study of 35 cases. *International Journal of Dermatology* 40 (3), 175–178.
14. Török Éva; Rutkai Krisztina 1995. *Gyermekbőrgyógyászat*, Editura Medicina R.T., Budapest.
15. Török L.2006: A börtűnetek általános diagnosztikai jelentősége, Editura Medicina Kiadó, Budapest.
16. Wertelecki W.et al.1992: Initial observations of human dermatosparaxis: Ehlers-Danlos syndrome typ VII/c. *Pediatrics.* 121 558.