

Nosologia Síndromes de Ehlers-Danlos (2017)

*Tradução: **Fernanda G. Martinez***

*Revisão: **Désirée Novaes***

Atenção: A nosologia de 2017 foi feita para auxiliar profissionais de saúde. Cada organismo é único e as condutas e protocolos do Brasil podem variar em relação a outros países.

Sumário

[Síndromes de Ehlers-Danlos](#)

[SED hiper móvel, exame físico e história familiar](#)

[Tipos de Síndrome de Ehlers-Danlos](#)

- [SED Clássica \(SEDc\)](#)
- [SED Classical-like \(SEDcl\)](#)
- [SED Cardíaca-valvular \(SEDcv\)](#)
- [SED Vascular \(SEDv\)](#)
- [SED hiper móvel \(SEDh\)](#)
- [SED Artrocalasia \(SEDa\)](#)
- [SED Dermatoparaxis \(SEDd\)](#)
- [SED Cifoesciolótica \(SEDk\)](#)
- [Síndrome da córnea frágil \(SCF\)](#)
- [SED Espondilodisplásica \(SEDep\)](#)
- [SED Musculocontratural \(SEDmc\)](#)
- [SED Miopática \(SEDm\)](#)
- [SED Periodontal \(SEDp\)](#)

[Mecanismos patogênicos subjacentes às Síndromes de Ehlers-Danlos](#)

[SEDh x Transtornos do espectro da hiper mobilidade: qual a diferença?](#)

Síndromes de Ehlers-Danlos

O diagnóstico das Síndromes de Ehlers-Danlos começa com a examinação. Isso inclui testes físicos:

1. Avaliação da hiper mobilidade articular através do “Score de Beighton” para observar intensidade e características adicionais da hiper mobilidade (generalizada, periférica);
2. Análise da presença de cicatrizes anormais, aparência da pele e sua extensibilidade;
3. Análise do histórico médico e familiar para procurar possíveis heranças e problemas associados às Síndromes de Ehlers-Danlos;
4. Testes físicos adicionais, de acordo com a necessidade.

Se você acredita que você ou alguém que conhece pode ter síndrome de Ehlers-Danlos (SED) ou transtorno do espectro de hiper mobilidade (TEH), você deve consultar seu médico para investigar de acordo com os critérios de diagnóstico.

Se um familiar foi diagnosticado com uma das síndromes de Ehlers-Danlos ou TEH, é importante que tenham uma avaliação médica, principalmente se forem sintomáticos e com comorbidades. **Se um diagnóstico de SED vascular foi feito, todos os membros da família também devem ser testados o mais rápido possível.**

A maioria dos médicos deveria ser capaz de diagnosticar SED/TEH. No entanto, como as síndromes de Ehlers-Danlos são transtornos genéticos, os médicos mais indicados para diagnóstico são os geneticistas. Os geneticistas têm experiência para determinar quais testes são necessários para diferenciar SED/TEH das mais de 200 outras doenças hereditárias do tecido conjuntivo.

No momento, SED e TEH não são curáveis, mas são tratáveis. O diagnóstico precoce é importante. Quando os pacientes e sua equipe médica sabem com que tipo de SED ou TEH estão lidando, podem determinar o tratamento mais adequado, terapia e ajustes no estilo de vida necessários para construir uma vida saudável, feliz e produtiva.

O diagnóstico de um subtipo SED é feito de acordo com o que mais corresponde aos sintomas do paciente. Existem critérios clínicos disponíveis neste documento, que ajudam a orientar o diagnóstico. Seus sinais e sintomas serão combinados com os critérios maiores e menores para identificar o subtipo que mais se enquadra.

Existe uma sobreposição substancial dos sintomas entre os subtipos SED e os outros distúrbios do tecido conjuntivo (incluindo TEH), existindo uma grande variabilidade entre eles. Portanto, um diagnóstico definitivo para todos os subtipos SED (com exceção da SED hiper móvel) exige confirmação por testes genéticos para identificar a variante responsável pelo

gene afetado em cada subtipo. Os resultados dos testes moleculares também fornecem a base para aconselhamento genético para as famílias, orientações sobre opções de tratamento para pacientes e ajudam a atingir os objetivos da pesquisa.

SED hipermóvel, exame físico e história familiar

O gene responsável pela SED hipermóvel ainda é desconhecido. Um diagnóstico de SEDh é baseado nos critérios, exame físico, e, muitas vezes, em um histórico familiar detalhado. Os critérios de 2017 para SEDh consideram fortemente a hipermobilidade articular, juntamente com todos os sintomas e condições relacionadas.

Tanto SEDh como TEH podem ter consequências, seja para sua saúde ou seu tratamento. À medida que mais pessoas são diagnosticadas, a SED ganhará a atenção necessária para aumentar a probabilidade de uma pesquisa expandida e eventualmente levar à descoberta da cura.

Tipos de Síndrome de Ehlers-Danlos

SED Clássica (SEDc)

Critérios maiores

1. Hiperextensibilidade da pele e/ou cicatrizes atróficas;
2. Hipermobilidade articular generalizada.

Critérios menores

1. Pele “aveludada”, macia;
2. Pseudotumores moluscoides;
3. Esferóides subcutâneos;
4. Complicações da hipermobilidade articular (ex: entorses, luxações/subluxações, pés planos);
5. Hipotonia muscular e/ou atraso do desenvolvimento motor;
6. Propensão a hematomas e contusões;

7. Manifestações de extensibilidade tecidual (ex: hérnia hiatal e anal, prolapsos na infância e insuficiência cervical);
8. Complicações cirúrgicas (ex: hérnias pós operatórias);
9. Histórico familiar positivo.

Padrões clínicos mínimos que sugerem SEDc são a presença dos dois critérios maiores ou pelo menos três critérios menores.

Um diagnóstico final requer confirmação por meio de testes moleculares. Mais de 90% das pessoas com SEDc possuem uma mutação heterozigótica em um dos genes que codificam o colágeno tipo V (COL5A1 e COL5A2). Raramente, mutações específicas nos genes que codificam o colágeno tipo I podem ser associadas às características da SEDc.

A SED clássica é herdada no padrão autossômico dominante.

Notas

- A pele hiperextensível é avaliada quando esticada sob um corte padronizado nas seguintes áreas: 1,5cm para a parte distal dos antebraços e do dorso das mãos; 3cm para pescoço, cotovelo e joelhos; 1cm para a palma da mão.
- A cicatrização anormal pode variar em gravidade. A maioria com SEDc tem extensas cicatrizes atróficas em vários pontos. Uma minoria é mais ligeiramente afetada. A relevância das cicatrizes cirúrgicas deve ser considerada com cautela na SED clássica. Elas podem parecer normais nestes pacientes, se bem cuidadas. As cicatrizes cirúrgicas atróficas podem ser encontradas na população em geral, devido a fatores mecânicos e ao local da incisão.
- A hiper mobilidade articular é avaliada de acordo com o escore de Beighton. Uma pontuação de Beighton maior que 5 é considerada positiva para a presença de hiper mobilidade articular generalizada. Como a hiper mobilidade das articulações diminui com a idade, os pacientes com pontuação de Beighton menor que 5 podem ser considerados positivos com base em suas observações históricas.

SED Classical-like (SEDcl)

Critérios maiores

1. Hiperextensibilidade da pele, com textura aveludada e ausência de cicatrização atrófica;

2. Hiper mobilidade articular generalizada com ou sem luxações recorrentes (mais frequentemente ombro e tornozelo);
3. Pele frágil e com hematomas espontâneos.

Critérios menores

1. Deformidades no pé (ex: pé largo, pé plano, braquidactilia com excesso de pele, joanetes, pápulas piezogênicas);
2. Edema nas pernas na ausência de insuficiência cardíaca;
3. Fraqueza muscular proximal e distal leve;
4. Polineuropatia axonal;
5. Atrofia muscular nas mãos e pés;
6. Acrogeria, dedo em martelo, clinodactilia, braquidactilia;
7. Prolapso vaginal/útero/retal.

Padrões clínicos mínimos que sugerem SEDcl são três critérios maiores, juntamente com histórico familiar compatível com a transmissão autossômica recessiva.

Um diagnóstico final requer testes moleculares. A SEDcl é causada por uma completa falta de Tenascin XB devido a mutações de TNXB bialélicas, que levam à decomposição de mRNA ou a exclusão bialélica de TNXB. TNXB é o único gene associado a SEDcl.

A SED classical-like é herdada no padrão autossômico recessivo.

Nota: A hiperextensibilidade da pele e hiper mobilidade articular são definidas como na SED clássica.

SED Cardíaca-valvular (SEDcv)

Critérios maiores

1. Problemas cardíaco-valvulares severos e progressivos de válvula aórtica, válvula mitral;
2. Hiperextensibilidade da pele, cicatrizes atróficas, pele fina e com surgimento de hematomas e contusões com maior facilidade;
3. Hiper mobilidade articular generalizada ou restrita a juntas menores.

Critérios menores

1. Hérnia inguinal;
2. Pectus excavatum;

3. Luxações articulares;
4. Deformidades nos pés (ex: pés planos, joanete).

Padrões clínicos mínimos que sugerem SEDcv são o primeiro critério maior, histórico familiar compatível com transmissão autossômica recessiva, juntamente com a presença do segundo ou terceiro critério maior ou pelo menos dois critérios menores.

Um diagnóstico final requer confirmação por testes moleculares. SEDcv é causada por uma falta completa do colágeno de cadeia tipo I devido a mutações de COL1A2 bialélicas, que levam à decomposição de mRNA. COL1A2 é o único gene associado a SEDcv.

A SED cardíaca-valvular é herdada no padrão autossômico recessivo.

SED Vascular (SEDv)

Critérios maiores

1. Histórico familiar de SEDv com documentação da variante do gene COL3A1;
2. Ruptura de artéria em idades jovens, perfuração espontânea do cólon sigmóide na ausência de doenças diverticulares ou outras patologias intestinais;
3. Ruptura uterina durante o terceiro trimestre de gravidez, na ausência de secção-C anterior e/ou alterações no períneo no peri-parto (desde o último mês de gravidez até cinco meses após o parto);
4. Formação de fístulas do sinus carotídeo-cavernoso na ausência de traumas.

Critérios menores

1. Hematomas não relacionados a traumas e/ou em lugares incomuns, como costas e bochechas;
2. Pele fina e translúcida com visibilidade de vasos sanguíneos;
3. Características faciais específicas (nariz e bocas finos, olhos grandes);
4. Pneumotórax espontâneo;
5. Acrogeria;
6. Talipes Equinovarus (pé torto congênito);
7. Luxação de quadril congênita;
8. Hiper mobilidade de pequenas articulações;
9. Ruptura de músculos e/ou tendões;
10. Ceratocone;
11. Retração e/ou sensibilidade gengival;
12. Aparecimento precoce de varizes (antes dos 30 anos para mulheres).

Padrões clínicos mínimos que sugerem SEDv são histórico familiar de SEDv, ruptura arterial ou dissecação em indivíduos com menos de 40 anos de idade, ruptura inexplicável do cólon sigmóide ou pneumotórax espontâneo na presença de outras características consistentes com SEDv. O diagnóstico também deve ser considerado na presença de uma combinação dos outros critérios menores.

Um diagnóstico final requer confirmação por meio de testes moleculares. Os pacientes com SEDv tipicamente têm uma mutação heterozigótica no gene COL3A1, com a rara exceção de mutações de substituição de arginina-cisteína heterozigóticas específicas em COL1A1, que também estão associadas à fragilidade vascular e imitam COL3A1-SEDv. Em casos muito raros, as variantes patogênicas bialélicas em COL3A1 podem ser identificadas.

A SED vascular é herdada no padrão autossômico dominante.

SED hiper móvel (SEDh)

O diagnóstico clínico de SEDh requer a presença simultânea dos critérios 1 e 2 e 3.

Critério 1

Score de Beighton maior ou igual a 6 para crianças e adolescentes, maior ou igual a 5 para homens e mulheres jovens até os 50 anos, maior ou igual a 4 para pessoas acima de 50 anos. Em indivíduos com limitações adquiridas (cirurgias, cadeiras de rodas, amputações, etc.) que afetam a pontuação do score, a avaliação deve incluir histórico antes das limitações.

Critério 2

Presença de duas ou mais características A, B e C devem estar presentes. Exemplo: A e B; A e C; B e C; A e B e C.

A: Manifestações sistêmicas e generalizadas de doenças do tecido conjuntivo (um total de 5 itens devem estar presentes).

1. Pele fina e aveludada;
2. Discreta hiperextensibilidade da pele;
3. Estrias inexplicadas, como estrias por distensão ou marcas lineares nas costas, virilhas, coxas, peitos e/ou abdômen em adolescentes, homens ou mulheres jovens sem histórico de ganho ou perda significativa de gordura corporal ou peso;
4. Pápulas piezogênicas bilaterais nos calcanhares;
5. Hérnias abdominais recorrentes ou múltiplas (umbilical, inguinal, crural);

6. Cicatrizes atróficas em 2 locais ou sem formação de aspecto “papel de cigarro” e/ou ciclos hemosidéricos (estes 2 são vistos na SEDc);
7. Prolapso pélvico, retal e/ou uterino em crianças, homens ou mulheres sem histórico de obesidade mórbida ou outra predisposição;
8. Dentes apinhados, palato alto ou estreito;
9. Aracnodactilia: sinal de Steinberg nas duas mãos (feche seu polegar na palma da mão e coloque os outros 4 dedos por cima, se a ponta do polegar sair da palma da mão, o sinal é positivo). Sinal de Walker nos dois lados (clássica medição da grossura do pulso de uma pessoa usando o polegar e o indicador. O sinal é positivo se conseguir fechar seus próprios dois dedos ao redor do pulso);
10. Envergadura maior ou igual que 1,05m;
11. Prolapso de válvula mitral discreto ou grave baseado e medido através de ecocardiograma;
12. Dilatação da raiz aórtica com score Z (relacionado ao diâmetro) maior que 2.

B: Histórico familiar positivo, com um ou mais parentes de primeiro grau (mãe biológica, irmão, irmã) independentemente se tiverem diagnóstico fechado para SEDh ou não.

C: Complicações musculoesqueléticas (pelo menos um dos itens abaixo deve estar presente).

1. Dor musculoesquelética em pelo menos dois lugares, recorrentes e por pelo menos 3 meses;
2. Dor crônica generalizada por 3 meses ou mais;
3. Deslocamentos (luxações) ou instabilidade articular recorrente na ausência de trauma, sendo:
 - Três ou mais luxações traumáticas na mesma articulação ou duas ou mais luxações traumáticas em duas articulações diferentes e que ocorreram em diferentes momentos.
 - Confirmação médica de instabilidade articular em mais de duas articulações não relacionadas a trauma.

Critério 3

Todos os itens a seguir devem estar presentes

1. Ausência de fragilidade unusual da pele (na presença de fragilidade exagerada deve-se considerar outros tipos de SED);
2. Exclusão de outras doenças hereditárias e adquiridas do tecido conjuntivo, incluindo doenças autoimunes reumatológicas. Em pacientes com doença do tecido conjuntivo adquirida (ex. Lúpus, artrite reumatoide, entre outras), o diagnóstico adicional de SED requer a presença obrigatória dos sinais A e B do critério 2 (a presença de dor crônica ou instabilidade não deve ser considerada, pois pode ser da natureza autoimune).
3. Exclusão de diagnósticos alternativos que podem incluir hipermobilidade articular, como hipotonia e/ou laxidade do tecido conjuntivo. Diagnósticos alternativos incluem, mas não

estão limitados a distúrbios neuromusculares (ex. SED miopática, miopatia de Bethlem), outros distúrbios hereditários do tecido conjuntivo (ex. outros tipos de SED, síndrome de Loye-Dietz, síndrome de Marfan) e displasias esqueléticas. Para exclusão dessas, pode ser utilizado como base o histórico, exame físico e/ou testes genéticos moleculares conforme indicado.

Comentários gerais

Muitos outros sinais são descritos em SEDh, mas muitos não são suficientemente específicos ou sensíveis para serem incluídos nos critérios diagnósticos no momento. Há outras relações não inclusas como: distúrbios do sono, fadiga, taquicardia postural ortostática, disfunção gastrointestinal, disautonomia, ansiedade e depressão. Estas são manifestações sistêmicas que podem causar mais debilidade do que sintomas articulares, frequentemente prejudicando a qualidade de vida e devem ser identificados em consultas clínicas. Embora estes sinais não façam parte do critério diagnóstico, devem ser considerados na SED hipermóvel e outros diagnósticos diferenciais.

SED Artrocalasia (SEDa)

Critérios maiores

1. Luxação bilateral do quadril congênita;
2. Hipermobilidade articular severa com múltiplas luxações/subluxações;
3. Hiperextensibilidade da pele.

Critérios menores

1. Hipotonia muscular;
2. Cifoescoliose;
3. Osteopenia leve;
4. Fragilidade da pele, incluindo cicatrização atrófica;
5. Propensão a hematomas e contusões.

Padrões clínicos mínimos que sugerem SEDa são a presença do primeiro critério maior, juntamente com o segundo ou terceiro critério maior e pelo menos dois critérios menores.

O diagnóstico final requer confirmação por exames moleculares. SEDa é causada pela mutação heterozigótica em COL1A1 ou COL1A2, que leva à perda total ou parcial do éxon 6 do respectivo gene. Nenhum outro gene está associado com SEDa. A ausência de mutação em algum dos genes que leva à deleção do éxon 6 exclui o diagnóstico de SED Artrocalasia.

SEDa é herdada no padrão autossômico dominante.

SED Dermatoparaxis (SEDd)

Critérios maiores

1. Fragilidade extrema da pele com lesões por fricção congênitas;
2. Características craniofaciais, evidentes no nascimento ou infância ou com evolução da adolescência;
3. Pele redundante e frouxa, com sobras excessivas nos pulsos e tornozelos;
4. Enrugamento palmar;
5. Contusões severas, com maior risco de hematomas e hemorragias;
6. Hérnia umbilical;
7. Retardo de crescimento em recém nascidos;
8. Membros, mãos e pés curtos;
9. Complicações perinatais.

Critérios menores

1. Pele macia e “aveludada”;
2. Hiperextensibilidade da pele;
3. Cicatrizes atróficas;
4. Hiper mobilidade articular generalizada;
5. Complicações de fragilidade visceral (ruptura de bexiga, ruptura de diafragma, prolapso retal);
6. Desenvolvimento motor atrasado;
7. Osteopenia;
8. Hirsutismo (excesso de pelos);
9. Anormalidades dentárias;
10. Problemas oculares (miopia, astigmatismo);
11. Estrabismo.

Padrões clínicos mínimos que sugerem SEDd incluem a presença dos dois critérios maiores de extrema fragilidade da pele e características craniofaciais ou três critérios menores.

O diagnóstico final requer confirmação pelo exame molecular. SEDd é causada pela mutação bialélica do gene ADAMTS2. Este é o único gene associado a SEDd.

SED Dermatoparaxis é herdado no padrão autossômico recessivo.

SED Cifoescoliótica (SEdk)

Critérios maiores

1. Hipotonia muscular congênita;
2. Cifoescoliose progressiva ou não, congênita ou precoce;
3. Hiper mobilidade articular generalizada com luxações (normalmente ombros, quadril e joelhos).

Critérios menores

1. Hiperextensibilidade da pele;
2. Propensão a hematomas e contusões;
3. Ruptura/aneurisma de artérias de calibre médio;
4. Osteopenia/osteoporose;
5. Esclera azulada;
6. Hérnia umbilical ou inguinal;
7. Deformidade pectus;
8. Hábito marfanoide;
9. Pé torto congênito;
10. Problemas oculares (miopia, hipermetropia).

Critério específico: Gene PLOD1

1. Fragilidade da pele (propensão a hematomas e contusões, má cicatrização, cicatrização atrófica);
2. Fragilidade ou ruptura ocular;
3. Micro córnea;
4. Dismorfia facial.

Critério específico: Gene FKBP14

1. Deficiência auditiva congênita (neurossensorial, condutiva ou mista);
2. Hiperqueratose folicular;
3. Atrofia muscular;
4. Divertículos na bexiga.

Padrões clínicos mínimos que sugerem SEDk são a presença do primeiro e segundo critérios maiores, somado ao terceiro critério maior ou três critérios menores (gerais ou de genes específicos).

O diagnóstico final requer confirmação por testes moleculares. A maior parte dos pacientes com SEDk possui mutação bialélica no gene PLOD1. Recentemente, mutações bialélicas foram identificadas no gene FKBP14 em pacientes que apresentam um fenótipo que se sobrepõe clinicamente em grande parte com a SEDk-PLOD1. A confirmação deve começar com um teste de urina usando cromatografia para avaliar a porção de reticulantes de lisil-piridinolina e hidroxipiridina. Uma porção normal é de ~0,2 enquanto a fama de SEDk-PLOD1 é de 2,0-9,0. Este método é rápido e econômico e também pode ser usado para determinar o estado patogênico de uma variante de significância incerta. A análise molecular pode ser feita se o teste de urina é normal. Considerando que a ausência de uma relação de LP/HP urinária anormal exclui o diagnóstico de SEDk-PLOD1, a ausência dos achados genéticos confirmatórios não exclui o diagnóstico de SEDk, pois outros genes ainda não descobertos podem estar associados a este fenótipo. No entanto, diagnósticos alternativos devem ser considerados na ausência de mutações PLOD1 ou FKBP14.

A SED cifoescoliótica é herdada no padrão autossômico recessivo.

Síndrome da córnea frágil (SCF)

Critérios maiores

1. Córnea fina, com ou sem ruptura (espessura menor de 400 μm);
2. Início precoce de ceratocone progressivo;
3. Início precoce de ceratoglobo;
4. Esclera azulada.

Critérios menores

1. Enucleação ou cicatrização da córnea como resultado de ruptura prévia;
2. Perda progressiva da profundidade estromal da córnea, especialmente na córnea central;
3. Miopia alta, com comprimento axial normal ou moderadamente aumentado;
4. Descolamento de retina;
5. Surdez, mista ou neurossensorial, progressiva (normalmente em frequências mais altas de som);
6. Tímpano hyper-compliant;
7. Displasia de quadril;

8. Hipotonia na infância, normalmente branda;
9. Escoliose;
10. Aracnodactilia;
11. Hiper mobilidade de articulações distais;
12. Pé plano, joanetes;
13. Contratura branda dos dedos;
14. Pele macia, “aveludada” e translúcida.

Padrões clínicos mínimos que sugerem SCF são a presença do primeiro critério maior e pelo menos outro critério maior ou três critérios menores.

O diagnóstico final requer confirmação com exames moleculares. SCF é causada pela mutação bialélica nos genes ZNF469 ou PRDM5. Pelo menos um familiar com fenótipo clínico de SCF não apresentou mutações nesses genes, sugerindo que pelo menos um outro gene pode estar associado a SCF.

A síndrome da córnea frágil é herdada no padrão autossômico recessivo.

SED Espondilodisplásica (SEDep)

Critérios maiores

1. Estatura baixa;
2. Hipotonia muscular (congenita, passa de severa para discreta com o passar do tempo);
3. Curvatura de membros.

Critérios menores

1. Hiperextensibilidade da pele, pele translúcida e macia;
2. Pé plano;
3. Desenvolvimento motor atrasado;
4. Osteopenia;
5. Desenvolvimento cognitivo atrasado.

Critério específico: Gene B4GALT7

1. Sinostose radioulnar;
2. Contratura ou limitação bilateral dos cotovelos;
3. Hiper mobilidade articular generalizada;
4. Prega palmar transversal única;

5. Características craniofaciais (face triangular, olhos com espaçamento aumentado, proptose, boca estreita, orelhas baixas, cabelo espesso, dentição anormal, face achatada, testa larga, esclera azul e fenda palatina);
6. Achados radiográficos típicos: sinostose radioulnar, osteopenia, subluxação ou luxação da cabeça do rádio e clavículas curtas com extremidades mediais largas;
7. Hipermetropia severa;
8. Córnea “nublada”.

Critério específico: Gene B3GALT6

1. Cifoesciose (congenita ou de início precoce, progressiva);
2. Hiper mobilidade articular, generalizada ou restrita a articulações distais, luxações;
3. Contraturas articulares (Congênita ou progressiva, especialmente nas mãos);
4. Característica dos dedos: delgado, afilado, aracnodactílico, espatulado, com falanges distais largas;
5. Pé torto congênito;
6. Características craniofaciais (hipoplasia da face média, mandíbula frontal, proptose ou olhos proeminentes, esclera azul, fissura palpebral descendente, ponte nasal deprimida, lábio superior longo, orelhas baixas, micrognatia, dentição anormal, fenda palatina, cabelos esparsos);
7. Descoloração ou displasia dos dentes;
8. Achados radiográficos típicos (*em breve*);
9. Osteoporose com múltiplas fraturas espontâneas;
10. Aneurisma de aorta ascendente;
11. Hipoplasia pulmonar, doença pulmonar restritiva.

Critérios específicos: Gene SLC39A13

1. Olhos protuberantes com esclera azulada;
2. Palma das mãos enrugadas;
3. Atrofia dos músculos tenares e dedos afilados;
4. Hiper mobilidade de articulações distais;
5. Achados radiológicos típicos (*em breve*).

Padrões clínicos mínimos que sugerem SEDep são o primeiro e segundo critérios maiores, juntamente com achados radiográficos anormais e pelo menos três critérios menores (gerais ou específicos de gene).

SED espondilodisplásica é herdada no padrão autossômico recessivo.

SED Musculocontratural (SEDmc)

Critérios maiores

1. Múltiplas contraturas congênitas, caracteristicamente de adução-flexão e/ou pé torto congênito;
2. Características craniofaciais, que são evidentes no nascimento ou no início da infância;
3. Características cutâneas incluindo hiperextensibilidade da pele, fragilidade e propensão a contusões, com cicatrizes atróficas e aumento do enrugamento palmar.

Critérios menores

1. Luxações recorrentes e crônicas;
2. Deformidades pectus;
3. Deformidades da coluna (escoliose, cifoescoliose);
4. Dedos peculiares (afilados, delgados, cilíndricos);
5. Deformidades progressivas nos pés (pé plano, cavo, joanetes);
6. Grandes hematomas subcutâneos;
7. Constipação crônica;
8. Divertículos colônicos;
9. Pneumotórax/hemotórax;
10. Nefrolitíase/Cistolitíase;
11. Hidronefrose;
12. Criptorquidia em homens;
13. Estrabismo;
14. Problemas oculares (miopia, astigmatismo);
15. Glaucoma.

Padrões clínicos mínimos que sugerem SEDmc são a presença dos critérios maiores 1 e 2 na infância, presença dos critérios 1 e 3 na adolescência e idade adulta.

O diagnóstico final requer confirmação através de testes moleculares. SED musculocontratural é causada por mutações bialélicas em CHST14. Algumas mutações foram identificadas no gene DSE em pacientes com fenótipo semelhante.

A SED musculocontratural é herdada no padrão autossômico recessivo.

SED Miopática (SEDm)

Critérios maiores

1. Hipotonia muscular congênita e/ou atrofia muscular que melhora com a idade;
2. Contraturas articulares (joelhos, quadris, cotovelos);
3. Hiper mobilidade de articulações distais (periférica).

Critérios menores

1. Pele fina e “aveludada”;
2. Cicatrização atrófica;
3. Desenvolvimento motor atrasado;
4. Biópsia muscular positiva para miopatia.

Padrões clínicos mínimos que sugerem SEDm é o primeiro critério maior, somado a outro critério maior ou três critérios menores.

Um diagnóstico final requer testes moleculares. A SEDm é causada por mutações heterozigóticas ou bialélicas em COL12A1, e o fenótipo clínico se sobrepõe muito com miopatias relacionadas com colágeno tipo VI. Atualmente, desconhece-se se outros genes ainda não descobertos estão associados a este fenótipo. No caso de não serem identificadas mutações de COL12A1, devem ser considerados diagnósticos alternativos, especialmente a distrofia muscular congênita de Ullrich relacionada com o colágeno e a miopatia de Bethlem.

A SED miopática é herdada no padrão autossômico dominante ou autossômico recessivo.

SED Periodontal (SEDp)

Critérios maiores

1. Periodontite severa a intratável de início precoce (infância ou adolescência);
2. Retração de gengiva;
3. Placas pré-tibiais;
4. Histórico familiar de um parente de primeiro grau que atende aos critérios clínicos.

Critérios menores

1. Propensão a hematomas e contusões;
2. Hiper mobilidade articular, mais comum em articulações distais;
3. Hiperextensibilidade e fragilidade da pele, cicatrização anormal;
4. Taxa aumentada de infecções;

5. Hérnias;
6. Características faciais marfanoides;
7. Acrogeria;
8. Vasculatura proeminente.

Padrões clínicos mínimos que sugerem SEDp são a presença do primeiro ou segundo critério, somado a pelo menos dois outros critérios maiores e um critério menor.

Um diagnóstico final requer testes moleculares. A SEDp é causada por mutações heterozigóticas de ganho de função em C1R ou C1S. No momento, não se pode afirmar se a ausência de mutações C1R ou C1S exclui o diagnóstico porque a experiência com o diagnóstico molecular é limitada.

A SED periodontal é herdada no padrão autossômico recessivo.

Mecanismos patogênicos subjacentes às Síndromes de Ehlers-Danlos

Existe uma estrutura de classificação genética adicional das síndromes de Ehlers-Danlos em grupos de acordo com as semelhanças na forma como os genes responsáveis afetam o corpo:

Grupo A: Transtornos da estrutura primária de colágeno e processamento de colágeno - SEDc, SEDv, SEDa, SEDd e SEDcv.

Grupo B: Transtornos do encolhimento de colágeno e reticulação de colágeno - SEDk-PLOD1 e SEDk-FKB14)

Grupo C: Transtornos da estrutura e função da biomatriz - SEDcl e SEDm.

Grupo D: Transtornos da biossíntese de glicosaminoglicanos - SEDep-B4GALT7, SEDep-b3GALT6, SEDmc-CHST14 e SEDmc-DSE.

Grupo E: Defeitos no caminho do complemento - SEDp.

Grupo F: Transtornos dos processos intracelulares - SEDep-SLC39A13 e SCF.

Grupo G: formas não resolvidas de SED - SEDh.

As condições que não estão mais incluídas no espectro das SED são a síndrome da córnea occipital, deficiência de fibronectina (antiga SED X), hiper mobilidade articular familiar (antiga SED XI), SED ligada ao X com hematoma muscular (antiga SED V) e SED relacionada a filamina A com heterotopia nodular periventricular.

SEDh x Transtornos do espectro da hipermobilidade: qual a diferença?

Houve uma grande revisão na abordagem da hipermobilidade articular como um todo. Para reconhecer a hipermobilidade articular, foram criados os transtornos do espectro de hipermobilidade (TEH), variando entre, em uma extremidade, hipermobilidade articular assintomática, que não apresenta sintomas além das articulações hiper móveis capazes de ultrapassar os limites normais até a SED hiper móvel, na outra extremidade. (Ver critérios diagnósticos para SEDh).

O espectro reconhece que pode haver efeitos graves na vida das pessoas, sejam elas resultantes de apenas hiper mobilidade articular ou resultantes de doenças associadas. De acordo com os critérios de 2017, para o diagnóstico de TEH ou SEDh, deve-se analisar todos os sintomas antes, certificando-se que não são de outros subtipos de SED, lesões ou outras doenças do tecido conjuntivo.

Sintomas e histórico familiar são comparados aos novos critérios para SEDh. Se eles não combinarem com os novos critérios, os médicos devem examinar os critérios para TEH. Distinguir o subtipo de TEH depende de 3 fatores:

1. Articulações hiper móveis;
2. Pontuação no Score de Beighton;
3. Presença de envolvimento musculoesquelético.

Fontes

The Ehlers-Danlos Society – EDS Types

<https://www.ehlers-danlos.com/eds-types/>

The Ehlers-Danlos Society – Hypermobile EDS vs Hypermobility Spectrum Disorders

<https://ehlers-danlos.com/wp-content/uploads/hEDSvHSD.pdf>

The Ehlers-Danlos Society – 2017 EDS International Classification

<https://www.ehlers-danlos.com/2017-eds-international-classification/>

The Ehlers-Danlos Society – EDS Diagnostics 2017

<https://www.ehlers-danlos.com/eds-diagnostics/>

The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.c.31552>