

## Síndrome de Hiper movilidad Articular y/o Síndrome de Ehlers-Danlos Hiperlaxo: de la clínica a la genómica

Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome and/or Joint Hypermobility Syndrome:  
from clinics to genomics

Yiliet Rodríguez Quevedo

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

Autor para la correspondencia: [yiliet.rodriguez@gmail.com](mailto:yiliet.rodriguez@gmail.com)

### RESUMEN

Entre las enfermedades reumatológicas raras se encuentra el Síndrome de Ehlers Danlos de tipo hiper móvil. Desde finales del pasado siglo hasta 2017 los criterios diagnósticos para la misma fueron inespecíficos y se encontraban solapados con los del Síndrome de Hiper movilidad Articular «benigno». En el mencionado año la Sociedad Internacional Ehler Danlos estableció nuevos criterios diagnósticos más estrictos basados en la clínica para eliminar esta ambigüedad. Hoy día la etiología molecular del trastorno continúa desconocida. Los últimos hallazgos moleculares obtenidos mediante técnicas de *Next Generation Sequencing* apuntan a genes relacionados con la formación de las fibrillas de colágeno y la matriz extracelular como: MUC3A, RHBG, ZNF717, COL3A1, LZTS1, TPSAB1, TNXB, TNXA, CYP21A2, FLNA, FLNB y DSB. Se recomienda el uso de herramientas genómicas como la secuenciación exómica completa en combinación con la clínica para un diagnóstico más preciso de los pacientes.

**Palabras clave:** Síndrome de Hiper laxitud Articular, HSD, Síndrome de Ehlers Danlos hiper móvil, diagnóstico, genómica, bases moleculares, variantes patogénicas.

### ABSTRACT

Among the rare rheumatologic diseases is hypermobile Ehlers Danlos syndrome. From the end of the last century until 2017 the diagnostic criteria for it were nonspecific and were overlapping with those for "benign" Joint Hypermobility Syndrome. In 2017 the International Ehler Danlos Society established new, more stringent, clinically based diagnostic criteria to eliminate this ambiguity. Today the molecular etiology of the disorder remains unknown. The latest molecular findings using Next Generation Sequencing techniques point to genes related to the formation of collagen fibrils and the extracellular matrix as: MUC3A, RHBG, ZNF717, COL3A1, LZTS1, TPSAB1, TNXB, TNXA, CYP21A2, FLNA, FLNB y DSB. The use of genomic tools as *whole exome sequencing* in combination with the clinic is recommended for a more accurate diagnosis of patients.

**Keywords:** Hyperjoint Hyperlaxity Syndrome, HSD, Hypermobile Ehlers Danlos Syndrome, diagnosis, genomics, molecular basis, pathogenic variants.

Recibido: 20/07/2023

Aprobado: 20/02/2025

## Introducción

A finales del siglo XX se establecieron los criterios diagnósticos de Brighton para el Síndrome de Hiperlaxitud Articular y los criterios de Villefranche para el diagnóstico del Síndrome de Ehlers Danlos de tipo hiper móvil.<sup>(1)</sup> Se creía que el primero era una forma benigna del segundo. Dado el gran solapamiento entre las presentaciones clínicas de ambas enfermedades y el elevado número de pacientes con un fenotipo intermedio o común a ambos criterios diagnósticos se trató a los trastornos como una única entidad hasta el año 2017.<sup>(2)</sup>

Mediante los métodos de genética clásica, aún hoy, no se han podido elucidar las bases moleculares de estos padecimientos, aunque se conoce que se transmiten en las familias como si fueran un rasgo autosómico dominante con expresividad variable que va desde la presentación benigna conocida hasta 2017 como Síndrome de Hiperlaxitud Articular hasta la

presentación maligna conocida hasta la misma fecha como Síndrome de Ehlers Danlos hiper móvil.<sup>(3),(4)</sup>

Sobre la base de estos antecedentes en el año 2017 la Sociedad Internacional Ehlers Danlos aunó los criterios de Brighton y Villefranche en unos más estrictos para un síndrome denominado Síndrome de Ehlers Danlos hiper móvil, agrupando además a los individuos que no cumplían los criterios diagnósticos sindrómicos, por solo tener síntomas osteomusculares, en la etiqueta de trastornos de hiper movilidad articular, denominado HSD (del inglés *hypermobility spectrum disorders*), con la esperanza de que la misma abarcara todos los fenotipos intermedios entre la hiper laxitud asintomática y el SEDh.<sup>(5)</sup>

Hoy día se movilizan las nuevas tecnologías genómicas y de las últimas generaciones de secuenciación de ADN para encontrar, en estudios poblacionales altamente representativos, las variantes génicas patogénicas que están detrás de la etiología y la patogénesis del HSD y el SEDh. Se han descubierto así algunos alelos patogénicos relacionados con la formación de las fibrillas del colágeno y la matriz extracelular, como: MUC3A, RHBG, ZNF717, COL3A1, LZTS1, TPSAB1, TNXB, TNXA, CYP21A2, FLNA, FLNB y DSB, pero estos solo juegan un papel crítico en un porcentaje muy pequeño de individuos afectados. El objetivo de este trabajo es realizar una síntesis en castellano de las actualizaciones de los criterios diagnósticos (clínicos y genómicos) del HSD y el SEDh a partir de la literatura no hispana publicada en repositorios de artículos científicos (pubmed, scielo y google académico) durante los últimos cinco años.<sup>(6)</sup>

### **Síndrome de Hiper movilidad Articular «Benigna»**

Síndrome de Hiper movilidad Articular fue la denominación para una entidad que parecía ser una forma más ligera, y con menores complicaciones sistémicas asociadas, del Síndrome de Ehlers Danlos de tipo Hiper móvil, considerada «Benigna» hasta los inicios del siglo XXI según los criterios de Beighton para la hiper laxitud articular y los criterios de Brighton.<sup>(7)</sup>

Dicha entidad se consideraba caracterizada por la aparición de síntomas musculoesqueléticos en individuos hiper móviles (hiper movilidad articular generalizada) que no presentan ninguna otra enfermedad reumatológica sistémica. Se creía que este síndrome era el producto de un trastorno hereditario del tejido conectivo pues mostraba un patrón de herencia en apariencia autosómico dominante con penetrancia casi completa en múltiples familias —aunque se había

reportado la aparición *de novo* en algunos casos— y, que era diferente a otros trastornos genéticos de las fibras colágenas que cursan con hipermovilidad articular local y/o general como el Síndrome de Marfan y el Síndrome Ehlers Danlos (según los criterios diagnósticos de Villefranche que eran empleados entonces).<sup>(6),(7)</sup>

## Desarrollo

### Síndrome de Hipermovilidad Articular Clínica

Eran consideradas en esta época como principales manifestaciones clínicas del Síndrome de Hipermovilidad Articular Benigna la hipermovilidad y el dolor persistente en múltiples articulaciones (artralgias) —generalizado o simétrico—, fundamentalmente en las que soportan peso como rodillas y tobillos, aunque también, con frecuencia, en hombros y codos; mialgias; crujidos articulares fuertes; luxaciones y subluxaciones; tendinitis recidivantes; cervicalgias; lumbalgias y dolor de espalda. Estas manifestaciones pueden hacerse crónicas y muy limitantes.

Los criterios de Brighton (1998) para el Síndrome de Hipermovilidad Articular válidos hasta el 2017 consistían en dos mayores y ocho menores. Los mayores eran: cuatro o más puntos según los criterios de Beigton para hiperlaxitud articular y artralgias durante más de tres meses en al menos cuatro articulaciones distintas. Los menores eran: luxación o subluxación de más de una articulación, o de una articulación más de una vez; tres o más lesiones periarticulares (epicondilitis, tenosinovitis, bursitis, entre otras); hábito marfanoide (alto, delgado, arnodactilia); anomalías cutáneas como estriaciones, hiperextensibilidad, piel fina, entre otras; signos oculares como miopía o tipo antimongoloide; y, varicosidades, hernias o prolapso uterino o rectal. El síndrome era diagnosticado en presencia de dos criterios mayores, dos criterios menores y uno mayor, o cuatro criterios menores.<sup>(2)</sup>

Se creía que el síndrome era debido a una anormalidad en el colágeno o en la proporción de subtipos de colágeno, o en el gen de la fibrilina. Se creía también que la propiocepción en las articulaciones estaba alterada y que este deterioro conducía a traumatismo articular excesivo debido a la retroalimentación sensorial deteriorada de la articulación afectada.

En la primera década del siglo XXI aparecieron numerosos estudios que demostraban que el llamado Síndrome de Hiper movilidad Articular no era en realidad tan benigno pues en numerosos casos se encontraba relacionado con trastornos vaculares como el prolapso de la válvula mitral y la dilatación de la raíz de la arteria aorta, y también con la artrosis juvenil, la osteoporosis, la miopía severa, los trastornos de ansiedad y depresión, el Desorden de Déficit de Atención con Hiperactividad (ADHD del inglés *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*), el Síndrome de Asperger, algunos trastornos gastrointestinales y fragilidad de la piel, mala cicatrización y formación de estrías.<sup>(2),(3)</sup>

Dada la inexactitud de los criterios de Brighton (para el Síndrome de Hiper laxitud Articular) y de Villefranche (para el Síndrome de Ehlers Danlos tipo Hiper móvil) para clasificar a los pacientes cuyo fenotipo era intermedio o se encontraba solapado con ambos criterios y dada la presencia en una misma familia de individuos clasificados indistintamente con uno u otro síndrome se comenzó a tratar al Síndrome de Hiper movilidad Articular y al Síndrome de Ehlers Danlos tipo Hiper móvil como una misma enfermedad hasta el año 2017.<sup>(2),(3),(4),(5)</sup>

En este año la Sociedad Ehlers Danlos (<https://www.ehlers-danlos.org>) decidió unificar los criterios de Brighton y Villefranche y utilizarlos en la formulación de criterios más estrictos para el diagnóstico de lo que hoy día se conoce como Síndrome de Ehlers Danlos Hiper móvil (SEDh), los individuos sintomáticos que no satisfacen los criterios diagnósticos sindrómicos y que presentan una hiper laxitud articular generalizada se consideran dentro del espectro de los trastornos de hiper movilidad articular, denominado HSD (del inglés *hypermobility spectrum disorders*), por lo que los términos Síndrome de Hiper movilidad Articular y Síndrome de Hiper movilidad Articular Benigno se encuentran actualmente obsoletos.<sup>(2)</sup>

Aun así, el debate sobre si el SEDh y el denominado HSD son manifestaciones de la misma enfermedad continúa.

La causa de la proscripción de los antiguos términos se encuentra en la definición de síndrome genético de Hennekam y colaboradores en 2013, que plantea que un síndrome es un conjunto de anomalías (donde al menos una es morfológica) que están etiológicamente relacionadas; en cuanto a nosología, entonces, lo que define un síndrome es su etiología no su patogénesis. La pleiotropía es el mecanismo biológico detrás de esta relación etiológica, pues un único gen, en una variante patogénica, que afecta diferentes tejidos y órganos es la causa de todas las anomalías fenotípicas. Actualmente los pacientes englobados dentro de la clasificación HSD

son aquellos que tienen síntomas limitados al sistema osteomuscular, por lo que no satisfacen los criterios para ser considerados sindrómicos, aunque es posible que algunos presenten comorbilidades asociadas con la hiperlaxitud articular, pero no se cuenta, hoy día, con la evidencia suficiente para poder afirmar con certeza que estas comorbilidades tengan la misma etiología que las morbilidades músculoesqueléticas en dichos pacientes.<sup>(1)</sup>

Con la clasificación HSD se pretende agrupar todos aquellos fenotipos intermedios entre la hiperlaxitud articular asintomática y el SEDh.<sup>(1)</sup>

Lo que sí es un hecho conocido desde el siglo XX es que familiares de primer grado con el mismo trastorno pueden identificarse en hasta el 50 % de los casos identificados antes del 2017 como pacientes con Síndrome de Hiper movilidad Articular y que en individuos sintomáticos la actividad física o el uso repetitivo de la articulación afectada a menudo exagera el dolor y con el paso del tiempo, las articulaciones suelen volverse inestables, propiciando la aparición temprana de cambios degenerativos articulares que predisponen el terreno a la osteoartrosis temprana.<sup>(6),(7)</sup>

### **Etiología (genética molecular)**

En el año 2004 Hakim y colaboradores llevaron a cabo el primer estudio en gemelos que demostró que el llamado entonces Síndrome de Hiperlaxitud Articular Benigno tenía un trasfondo genético, con una alta heredabilidad, dado que la concordancia obtenida para el rasgo fue mucho mayor en gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos.<sup>(6)</sup>

Aun así, hoy día no se han logrado establecer bases genéticas puntuales para el HSD ni para el SEDh, ni para diferenciarlos definitivamente mediante diagnóstico molecular. Por lo tanto, el diagnóstico continúa realizándose en base a parámetros clínicos que en ocasiones aún se solapan en los fenotipos de varios pacientes, lo que conlleva a un manejo erróneo en ocasiones. En el año 2022 Alanis-Funes y colaboradores realizaron un estudio genético por secuenciación exómica completa en cinco pacientes diagnosticados con HSD, dos de ellos pertenecientes a una misma familia (madre e hija) donde se encontraron tres genes mutados en todos los pacientes (MUC3A, RHBG, ZNF717) relacionados con la matriz extracelular que probablemente jueguen algún rol en el fenotipo estudiado, lo que indicaría que esta enfermedad es probablemente multigénica y multifactorial (de acuerdo a un análisis del

transcriptoma realizado también en este estudio), por lo que en diferentes familias pueden haber diferentes etiologías.<sup>(8)</sup>

Es importante destacar que al ser este estudio llevado a cabo en una muestra muy pequeña y no representativa de toda la población afectada por HSD sus resultados podrían no ser confiables (probablemente falsos positivos); además, es conocido que en los estudios de ómicas (genómica, proteómica, transcriptómica) se realizan mediciones múltiples que pueden llevar a resultados estadísticamente significativos que en realidad son producto del azar.<sup>(7)</sup>

### **Síndrome de Ehlers-Danlos Hiperlaxo\_ Clínica**

El SEDh se caracteriza por hiperlaxitud articular generalizada, piel inusualmente suave o aterciopelada, hiperextensibilidad cutánea leve, estrías inexplicables, hernias abdominales recurrentes o múltiples, cicatrices atróficas, prolapso rectal y uterino, hacinamiento dental, paladar alto o estrecho, arnodactilia, prolapso de la válvula mitral, dilatación de la raíz aórtica y dolor músculo-esquelético crónico y generalizado. El grado y la frecuencia del dolor que experimentan los pacientes con SEDh varía ampliamente entre ellos, aunque la mayoría reporta dolor diario. A menudo la severidad del dolor correlaciona positivamente con el grado de inestabilidad articular. En ocasiones el dolor puede ser neuropático y no debido a la disfunción músculo-esquelética.

El Síndrome de la Taquicardia Ortostática Postural es una disautonomía comúnmente asociada al SEDh que provoca mala calidad del sueño, fatiga, mareos, síntomas gastrointestinales, hipermovilidad esofágica, reflujo gastroesofágico, problemas urinarios y problemas de la piel. Este síndrome tiene un alto nivel de comorbilidad con el SEDh, la cual podría estar mediada por altos niveles de histamina y catecolamina en los pacientes.<sup>(9)</sup>

También es común la intolerancia ortostática, que consiste en síntomas similares a los del Síndrome de Taquicardia Ortostática pero que no satisfacen los criterios diagnósticos para el mismo. Los pacientes con SEDh también pueden presentar desórdenes de la activación de los mastocitos, diagnosticados por un incremento en el número o actividad de estas células, estos desórdenes se asocian a fatigas, urticaria, problemas de la piel, problemas cardíacos y síntomas gastrointestinales también. Las mujeres aparentemente tienen un mayor riesgo de

desarrollar SEDh (dos por cada un hombre) y edades de presentación más bajas (alrededor de los 16 años). Los dolores de cabeza y la malformación de Chiari son también síntomas comunes en el SEDh. La inestabilidad atlantoaxial y craneocervical pueden causar también dolor, asociado a cambios sensoriales, motores y reflejos. Entre las manifestaciones psicológicas del SEDh se encuentran la ansiedad y la depresión, también son comunes como comorbilidades el Síndrome de Asperger y el ADHD. El dolor crónico y el mal diagnóstico, que provocan la búsqueda constante de nuevos especialistas, retroalimentan la ansiedad.<sup>(10)</sup>

Los criterios diagnósticos de Villefranche (nosología del Síndrome de Ehlers Danlos tipo Hiper móvil) estaban pobremente definidos por la hiper movilidad articular, con o sin manifestaciones de la piel, por la historia familiar, por el dolor y las dislocaciones articulares y otras manifestaciones sistémicas y comúnmente ocasionaban la clasificación de individuos con hiper laxitud articular generalizada como sindrómicos. Los criterios establecidos por la sociedad Ehler Danlos en 2017 son más estrictos en este sentido.<sup>(11),(12)</sup>

## Prevalencia

Determinar la prevalencia exacta del SEDh ha sido desafiante dados los cambios en los criterios diagnósticos y la carencia de pruebas para el diagnóstico molecular. La prevalencia total del SED (todos sus tipos) se estima alrededor de 1 en 5000 personas a nivel mundial. Aproximadamente diez millones de personas en Estados Unidos, 19 millones de personas en la Unión Europea y 255 millones de personas a nivel mundial han sido reportados como casos de SEDh. En Gales la prevalencia combinada del SEDh con HSD es de 1 cada 500 personas, donde el 70% de los diagnosticados son mujeres. Con el espectro de severidad de los síntomas y las diversas presentaciones de la enfermedad es común que los pacientes pasen años sin tener el diagnóstico y el tratamiento adecuados, por lo tanto, podemos asumir que la prevalencia real es mayor de la reportada actualmente. Este hecho remarca la necesidad de lograr una mejor comprensión de la genética y la biología del SEDh para desarrollar sobre su base herramientas de diagnóstico más exactas que permitan la detección temprana y su reporte epidemiológico.<sup>(11)</sup>

El número de nacidos con SEDh por año se estima que sea de unos 6 millones (4,6 % de los nacimientos totales a nivel mundial), este número es más de tres veces más alto que el de

nacidos con colestasis intrahepática, enfermedad a la que se le dedica tradicionalmente mucha más atención y recursos. El mal diagnóstico tiene implicaciones particularmente graves para las mujeres que desean tener hijos (complicaciones reportadas durante el embarazo y el parto).<sup>(13),(14)</sup>

### **Etiología (genética molecular)**

El SEDh es el tipo más frecuente de Ehlers Danlos y el único cuyas bases moleculares aún desconocemos, por lo que su diagnóstico continúa recayendo en las manifestaciones clínicas del mismo en lugar de en pruebas de laboratorio de biología molecular. Es por ello que este subtipo y otros fenotipos Ehlers Danlos-reminiscentes siguen siendo investigados a nivel mundial para elucidar cual es el defecto genético primario en la etiología de la enfermedad y el mecanismo de su patogénesis.

En 2018, la Sociedad Ehlers Danlos lanzó la campaña: «Evaluación genética del SEDh», el mayor esfuerzo colaborativo internacional registrado hasta el momento para el descubrimiento de los marcadores genéticos subyacentes a dicha enfermedad. La campaña ha reunido y evaluado a más de 1000 pacientes diagnosticados según los criterios de 2017, que son mucho más estrictos que los de Villefranche, con el objetivo de lograr una cohorte homogénea para los propósitos investigativos.

Comprender las bases genéticas del SEDh es innegablemente crítico para la comunidad Ehlers Danlos puesto que permitirá la realización de diagnósticos inequívocos para un enorme número de pacientes, además, entender las bases genéticas y el mecanismo etiopatológico guiaría la búsqueda de nuevos tratamientos terapéuticos. Es importante destacar que un elevado porcentaje de pacientes con Ehlers Danlos ninguna variante genética patogénica en ninguno de los loci conocidos asociados a la enfermedad ha sido detectada, por lo que se espera que la utilización de las tecnologías de secuenciación de nueva generación sea ventajosa en este sentido.

Gracias a esto se ha descubierto que en las células de pacientes con SEDh la expresión génica relacionada con las interacciones célula-matriz extracelular, cambia, se producen respuestas de dolor e inflamación, y se ha registrado la adquisición de un fenotipo proinflamatorio tipo

miofibroblastos *in vitro* que al parecer contribuye a la compleja patogénesis molecular de esta enfermedad.<sup>(13)</sup>

Antes de la campaña unos pocos reportes de identificación de variantes genéticas involucradas en SEDh habían sido presentados. Una mutación autosómica dominante en el gen COL3A1 en una única familia con fenotipo SEDh había sido identificada, pues llevaba a una secreción reducida de colágeno sobremodificado.

Los individuos afectados de la familia tenían una sustitución aminoacídica de glicina por serina en la posición 637, similar a la observada en pacientes con Ehlers Danlos vascular, sin embargo los pacientes de la familia carecían del fenotipo vascular. No se cuenta con más reportes de la variante COL3A1 en SEDh.

En una familia belga multigeneracional con fenotipo SEDh se identificó como involucrado el *locus* cromosómico 8p22-8p21.1, una variante de pérdida de sentido, en heterocigosis, del gen LZTS1 estaba presente en todos los individuos afectados y en ninguno de los no afectados. Análisis en otros pacientes de SEDh revelaron la presencia de otras tres variantes de este gen. LZTS1 codifica para una proteína de tipo *zipper* de leucina supresora de tumores, y las variantes patogénicas del mismo están asociadas con varios tipos de cáncer.

Otros genes candidatos potenciales y más razonables en este locus cromosómico fueron evaluados, pero resultaron excluidos cuando se analizaron más de cerca. Hasta el día de hoy la evidencia experimental y los datos que soportan el rol de LZTS1 en el SEDh son muy limitados y poco concluyentes para su asociación con la biología del tejido conectivo. Investigación adicional en esta hipótesis es requerida.<sup>(14),(15)</sup>

Más recientemente Lyons y colaboradores descubrieron que alteraciones en el número de copias del gen TPSAB1 que codifica para una alfa triptasa se encuentran asociadas con un incremento del nivel basal de triptasa sérica en familias con síntomas relacionados a la disfunción autonómica, los problemas gastrointestinales, los síntomas alérgicos y cutáneos y las anormalidades del tejido conectivo. El efecto de la dosis génica relacionado con el número de copias y los niveles basales de triptasa sérica fue reportado también. Sin embargo, no todos los individuos afectados cumplieron los criterios diagnósticos para disautonomía, síndrome de activación de mastocitos o SEDh y los niveles basales elevados de triptasa sérica son considerados relativamente comunes en la población en general.

La tenascina X es una proteína de la matriz extracelular importante para la organización del colágeno codificada por el gen TNXB, este a su vez es parte del complejo módulo RCCX, compuesto por RP1, RP2, C4A, C4B, CYP21A2 y por el pseudogen TNXA. El módulo RCCX contiene pseudogenes, variaciones numéricas de copias en tándem y promueve las deleciones y desarreglos génicos. La deficiencia en la tenascina X ha sido encontrada en una forma recesiva de Ehlers Danlos en la cual los pacientes cumplen con los criterios diagnósticos mayores y menores para el Ehler Danlos clásico. Los pacientes con deficiencias en tenascina X tienen mutaciones de introducción de codones de parada (*truncating*) o deleciones en TNBX en el Ehlers Danlos clásico. Algunas otras mutaciones en TNXB han sido sugeridas como causantes del SEDh y en países como España se evalúan como marcadores moleculares del mismo.

La haploinsuficiencia para el TNXB ha sido identificada en pacientes con formas autosómicas dominantes del SEDh que no presentan la hiperextensibilidad ni la fragilidad de la piel vistas en el Ehlers Danlos clásico por deficiencias de TNX.

Pacientes con haploinsuficiencia de TNX y mutaciones puntuales tienen distintas anormalidades en las fibras elásticas y en la apariencia normal del colágeno.

Aunque es probable que este escenario solo sea representativo en un pequeño grupo de pacientes con SEDh (5 %).

Resulta interesante el hecho de que en un pequeño estudio se encontró evidencia de que los pacientes con SEDh y HSD tienen niveles séricos reducidos de concentración de TNX comparados con un grupo control saludable, sin ninguna mutación discernible en TNXB.

La hiperplasia adrenal congénita es un desorden autosómico recesivo que provoca una deficiencia de hidroxilasa, algunos pacientes con esta enfermedad tienen una mutación o deleción en el gen CYP21A2 que también afecta TNXB, llevando a un síndrome de deleción contigua. Quimeras de TNXA/TNXB han sido identificadas en las cuales los exones de TNBX han sido reemplazados con los de TNXA, estos pacientes presentan características fenotípicas tanto del SEDh como de hiperplasia adrenal congénita. Por lo que se ha propuesto que la proteína tenascina X juega un papel esencial en la deposición del colágeno por los fibroblastos dérmicos y es importante para el mantenimiento de las distancias entre las fibrillas de colágeno mediante la formación de puentes.<sup>(11),(14)</sup>

Genómica del Síndrome de Hiperlaxitud Articular y del Síndrome de Ehlers-Danlos Hiperlaxo

Dada la ausencia aún actual de un marcador genético para distinguir el hEDS del HSD y la similitud de su fenotipo clínico y molecular ambos identificadores diagnósticos continúan siendo asociados y agrupados.<sup>(16)</sup>

Los nuevos criterios de 2017 al parecer aún no satisfacen la necesidad de identificación adecuada de los pacientes que se ven más severamente afectados y no resaltan ciertas manifestaciones extrarticulares como el compromiso óseo, el compromiso neurológico (incluyendo la neuropatía de fibras pequeñas) y los desórdenes inmunológicos como la activación de mastocitos. Tampoco sabemos si los pacientes diagnosticados con SEDh con los criterios de 2017 tienen o no mejores chances de recibir un tratamiento adecuado comparados con los diagnosticados con HSD. Por lo tanto, algunos autores proponen agrupar estas dos clasificaciones en un solo fenotipo denominado SEDh/HSD para conseguir un mejor manejo y tratamiento de los pacientes. En este respecto estudios recientes consideran que a pesar de los nuevos criterios el diagnóstico de SEDh sigue siendo desafiante.<sup>(17),(18)</sup>

Algunas pacientes con hipermovilidad anormal experimentan sangrados, estos sangramientos están relacionados con disfunción plaquetaria o problemas en la activación de mastocitos. Sin embargo el síntoma de sangramiento espontáneo no fue considerado lo suficientemente sensible o específico como para ser incluido en los criterios diagnósticos de 2017.<sup>(19)</sup>

De acuerdo a Alanis-Funes y colaboradores, 2022 tres genes se encuentran aparentemente mutados en individuos diagnosticados con HSD. En primer lugar gen MUC3A que codifica para mucinas de unión a membrana con dos dominios tipo factor de crecimiento epidérmico, mayormente expresado en el intestino, investigaciones previas apuntan a que sus variantes están asociadas a la enfermedad del intestino irritable y a la progresión del cáncer colorectal. Se ha reportado que un 62 % de los pacientes con SEDh sufren de síndrome del intestino irritable.

En segundo lugar, el gen RHGB que codifica para un transportador de amonio y se expresa en las células epiteliales renales distales. Hasta donde se sabe HSD como fenotipo independiente no ha sido asociado a enfermedades renales, pero se ha propuesto el uso de marcadores urinarios para el diagnóstico de otros tipos de SED. Investigaciones posteriores en este respecto podrían llevar al desarrollo de un diagnosticador basado en biomarcadores urinarios. Por último, el gen ZNF717 codifica para un factor de transcripción que parece jugar un papel en la diferenciación osteogénica. Recientemente y mediante secuenciación completa de

exomas se identificaron variantes que destacan por su posible rol en el desorden de espectro autista en la población pediátrica. En adultos los trastornos del espectro autista y el HSD comparten varias manifestaciones clínicas incluyendo problemas propio sensoriales y disfunción autonómica. En palabras de los investigadores estos hallazgos soportan la idea de que el SEDh y el HSD son dos enfermedades similares que inevitablemente comparten un *background* genético común, pero no el mismo.<sup>(20)</sup>

Los patrones mutacionales en el contexto de lo conocido sobre SEDh y HSD indican que hay genes asociados a cada uno de los fenotipos, diferentes genes quizás, pero con funciones similares. Este es el caso por ejemplo de los genes FLNA y FLNB. El primero de ellos codifica para una proteína de unión a actina involucrada en la formación del citoesqueleto, el anclaje de varias proteínas citoesqueléticas y la regulación de los procesos de adhesión y migración celular. Algunos pacientes con una mutación en FLNA han mostrado una colagenopatía similar a la del Ehler-Danlos. FLNB por su parte codifica para una proteína citoplasmática que regula la estructura y actividad del citoesqueleto creando redes tridimensionales de actina. Este gen se expresa en las placas de crecimiento de los condrocitos y en el desarrollo de los cuerpos vertebrales. Se ha reportado que una mutación de pérdida de sentido en heterocigosis en FLNB interrumpe la segmentación vertebral, la formación de las articulaciones y la esquelotogénesis y esto ha sido asociado con desórdenes esqueléticos como el síndrome de Larsen caracterizado por dislocaciones de la rodilla y el tobillo.<sup>(20)</sup>

El perfil transcriptómico de fibroblastos de la piel de pacientes con SEDh/HSD indica una perturbación de diferentes cascadas de señalización requeridas para la regulación homeostática durante el desarrollo de los tejidos y en su etapa adulta. Además, se ha observado expresión alterada de genes involucrados en el mantenimiento de la arquitectura de la matriz extracelular (ECM del inglés *extra celular matrix*) y la adhesión célula célula. Se ha identificado el gen ECM como término ontológico, vía canónica y biofunción enriquecida con genes con al menos una mutación en pacientes con HSD. Este hallazgo es relevante porque la síntesis y la remodelación de la ECM ha sido asociada con desórdenes hereditarios del tejido conectivo. Recientemente se ha propuesto que las aberraciones en la adhesión celular y en el citoesqueleto podrían conducir a propiedades anormales del tejido conectivo y ser responsables de la patogénesis del SEDh/HSD. En este sentido DSP un gen codificador de una molécula de adhesión identificada entre los genes mutados en pacientes con diagnóstico

de HSD se vuelve relevante. Su proteína codificada, la desmoplaquina, está involucrada en la formación de desmosomas, una unión especializada célula-célula que es esencial para el mantenimiento de la arquitectura de los tejidos. Este gen podría ser otro biomarcador potencial para el diagnóstico de HSD de acuerdo a la hipótesis de Castori de que la herencia de una variante de un único gen podría servir como factor de predisposición o locus de susceptibilidad. Este factor resultaría en la expresión del fenotipo SEDh/HSD solo en conjunción con otros factores hereditarios o adquiridos.<sup>(20)</sup>

De acuerdo con todos estos estudios de mutaciones génicas ¿podría el fenotipo llamado SEDh según los criterios diagnósticos de 2017 coexistir en una misma familia con el fenotipo HSD? ¡Probablemente sí!<sup>(15)</sup>

Evidentemente un sistema de clasificación mejor aún para este tipo de pacientes se hace necesario. Según sean descubiertas las etiologías genéticas serán descubiertos distintos subgrupos fenotípicos. Adicionalmente, al unificar todos los subgrupos con grandes similitudes fenotípicas seremos capaces de distinguir mejor sutiles diferencias en el espectro fenotípico (como por ejemplo los individuos que presentan hábito marfanoide) que puedan facilitar futuras diferenciaciones basadas en los genotipos.<sup>(20)</sup>

### **Diagnóstico: de la clínica a la genómica**

En cuanto al diagnóstico diferencial del Ehler-Danlos hiper móvil y el HSD en Cuba el equipo de León y colaboradores en 2020 ha dado un salto de la clínica pura a la biología molecular proponiendo un método basado en el análisis de los trastornos de agregación plaquetaria presentes en ambas condiciones y sus mecanismos subyacentes. En el estudio realizado el 92 % de la muestra de pacientes sintomáticos para ambos diagnósticos presentaba trastornos de agregación plaquetaria. Del total de la muestra los pacientes diagnosticados con SEDh presentaban dichas alteraciones vía fosfolípidos plaquetarios, relacionados con el cambio de la forma plaquetaria, además se evidenció la existencia de trastornos cualitativos con predominio de la disminución de la agregación con ADP, sola o combinada con epinefrina y colágeno, y con menor frecuencia trastornos de la disponibilidad de los fosfolípidos plaquetarios. Los pacientes con hiper movilidad articular mostraron asociación a defectos de liberación de gránulos con agonistas como el ADP-epinefrina. Este resultado puede ser una

herramienta para conocer el endofenotipo funcional plaquetario como elemento diferencial en los trastornos de la fibra colágena.<sup>(16)</sup>

Mientras tanto, en otros países se apela al uso de la genómica como método molecular para mejorar el diagnóstico de dichas condiciones.

El escaneo de todos los genes humanos en la búsqueda de secuencias alteradas a una tasa de billones de nucleótidos por hora se hizo posible gracias a la ciencia básica y aplicada a genomas individuales con el necesario énfasis molecular. La genómica promete extender el diagnóstico temprano, la prevención, e incluso la cura de enfermedades basada en la detección de alelos raros para las enfermedades multifactoriales que pueden afectar al 1 % de la población y a la mayoría a medida que envejece. El análisis genómico no solo encuentra mutaciones mayores que ya han sido objetivo de la secuenciación de un solo gen o detección de alelos sino también secuencias codificantes menos dañinas que interactúan para causar expresividad fenotípica variable y determinar la gravedad de una condición.<sup>(15)</sup>

En 2021 Wilson y colaboradores establecieron un protocolo de análisis genómico para la cuantificación de variantes de ADN asociadas con enfermedades complejas como el Síndrome de Ehlers-Danlos basado en las tres condiciones siguientes: los cambios en el ADN, como cualquier otro test de diagnóstico clínico no puede conllevar a un diagnóstico en ausencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad; las variantes del ADN deben estar asociadas con la enfermedad de Ehler-Danlos y no con sus síntomas componente de manera individual (fatiga, ansiedad o fibromialgia, por ejemplo); la interpretación óptima de los resultados del examen de ADN es el producto de la colaboración entre biólogos moleculares y clínicos especialistas. El protocolo tiene dos dimensiones.

Primero la determinación de cuanto una variante de ADN va alterar el ARN o la proteína que codifica: análisis funcional del producto génico alterado *in vivo* o *in silico*, pero dado que este puede fallar en replicar fisiopatologías complejas se considera que la mayoría de las variantes de ADN tienen utilidad diagnóstica siempre que su presencia sea rara a nivel poblacional (rara en la población normal comparada con su prevalencia en la población de individuos afectados según bases de datos como NCBI-1000 genomes y GnomAD). La segunda dimensión y la que involucra el trabajo de clínicos y fisiatras es determinar si la asociación de la variante génica con la enfermedad correlaciona con los síntomas de los pacientes. Dado que el Ehler-Danlos es una enfermedad con herencia poligénica y multifactorial con complicaciones que pueden

variar entre los diferentes miembros de una familia afectada es muy ventajoso realizar el diagnóstico utilizando una combinación de información genómica y clínica.<sup>(15)</sup>

El protocolo fue ilustrado por Wilson y colaboradores utilizando el caso de una mujer con sistemas de Ehler-Danlos que fue sometida a un análisis genómico denominado secuenciación exómica completa (ya mencionado con anterioridad).

La secuenciación exómica completa escanea el 1.5 % del genoma que codifica proteínas (los exones). Las variaciones en la región codificadora del ADN son más fáciles de interpretar que aquella encontradas en regiones no codificantes durante secuenciación de genomas completos. La mujer poseía una variante del gen COL3A1 clasificada como variante de significación desconocida. Los biólogos moleculares evaluaron el grado de disrupción funcional del producto proteico de esta variante genómica, su presencia en una región conservada o no del ADN en la evolución, y la relevancia del gen alterado para la enfermedad en cuestión. Aunque las bases de datos que nos permiten documentar la ocurrencia de distintas variantes genómicas y su asociación con un diagnóstico en particular van en aumento (NCBI-dbSNP, NCBI-ClinVar, ClinGen) más retroalimentación clínica es requerida antes de que estas correlaciones satisfagan las demandas y adquieran la validez deseada por las autoridades médicas.

Cuando los clínicos añaden retroalimentación a la clasificación molecular de una secuencia de ADN variante, se obtiene un diagnóstico combinado (clínica-biología molecular) de gran utilidad. Resulta también útil conocer las connotaciones que tienen las clasificaciones de variante genómica sin utilidad diagnóstica, variante genómica de utilidad diagnóstica desconocida, variante genómica de utilidad diagnóstica segura y variante genómica común.<sup>(15),(16),(21)</sup>

## Conclusiones

- En el año 2017 la Sociedad Internacional Ehler-Danlos unificó los criterios diagnósticos de Beighton para la hiperlaxitud articular, los criterios de Brighton para el fenotipo hasta entonces conocido como síndrome de hipermovilidad articular benigna y los criterios de Vilefranche para los síndromes de Ehler-Danlos en unos criterios diagnósticos más precisos y específicos para una enfermedad que a partir de entonces y a día de hoy se

conoce como Síndrome de Ehler Danlos hipermóvil (SEDh) y aunó a los individuos cuyo fenotipo no satisfacía estos criterios bajo la etiqueta de trastornos de hipermovilidad articular (HSD). Esta clasificación continúa estando en tela de juicio a favor de una unificación SEDh/HSD como un mismo espectro fenotípico.

- Las bases moleculares (etiología genética) del Síndrome de Ehler Danlos hipermóvil y del HSD (SEDh/HSD) continúan en fase de elucidación.
- Un conjunto de estudios de genética de transmisión, molecular y genómica utilizando técnicas clásicas y de secuenciación de última generación (como secuenciación exómica completa) han permitido la identificación de varios *loci* que podrían estar etiológicamente involucrados en el desarrollo de los fenotipos SEDh/HSD (MUC3A, RHBG, ZNF717, COL3A1, LZTS1, TPSAB1, TNXB, TNXA, CYP21A2, FLNA, FLNB y DSB).
- Para mejorar la calidad de los diagnósticos y posterior atención personalizada a los pacientes se propone un nuevo enfoque diagnóstico basado en la combinación de los criterios clínicos con la búsqueda de variantes genéticas patogénicas en los *loci* que se sabe tienen alguna significación mediante exámenes de biología molecular (secuenciación genómica de última generación).

## Agradecimientos

Al Dr. César Quesada Ayala, por su apoyo y consejos.

## Referencias Bibliográficas

- 1- Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A Framework for the Classification of Joint Hypermobility and Related Conditions. *Am J Med Genet.* 2017;157(February):148-57.
2. Tinkle BT, Levy HP. Symptomatic Joint Hypermobility The Hypermobile Type of Ehlers-Danlos Syndrome and the Hypermobility Spectrum Disorders. *Med Clin NA [Internet].* 2019;103(6):1021–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.002>

3. Pantoja L, Díez C. Síndrome de Ehlers-Danlos hiperlaxo : ¿ hipermovilidad benigna ? Reumatol clínica en imágenes. 2014;10(3):189-90.
4. Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, Lavalley M, Levy HP, Silience D. The Lack of Clinical Distinction Between the Hypermobility Type of Ehlers – Danlos Syndrome and the Joint Hypermobility Syndrome (aka . Hypermobility Syndrome). Am J Med Genet. 2009;(October):2368-70.
5. Castori M, Dordoni C, Valiante M, Sperduti I, Ritelli M, Morlino S, et al. Nosology and Inheritance Pattern (s) of Joint Hypermobility Syndrome and Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type : A Study of Intrafamilial and Interfamilial Variability in 23 Italian Pedigrees. Am J Med Genet. 2014;
6. Hakim AJ, Cherkas LF, Grahame R, Spector TD, Macgregor AJ. The Genetic Epidemiology of Joint Hypermobility A Population Study of Female Twins. ARTHRITIS Rheum. 2004;50(8):2640-4.
7. Ioannidis JPA. Why Most Published Research Findings Are False. PLoS Med. 2005;2(8):1-6.
8. Gerardo J. Alanis-Funes, Saúl Lira-Albarrán, Jesús Hernández-Pérez MAG-E, Rocío Ortíz-López, César V. Elizondo, Augusto Rojas-Martinez RAC-S, Rangel-Escareño and C. Genomic Characterization by Whole-Exome Sequencing of Hypermobility Spectrum Disorder. Genes (Basel) [Internet]. 2022;13(1259):1-14. Available from: <https://www.mdpi.com/journal/genes>
9. Danlos E. Hypermobile EDS ( hEDS ) and Hypermobility Spectrum Disorder ( HSD ). London North West Healthc. 2020;(June 2018):1-6.
10. Bernadette Riley D. The Many Facets of Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. J Am Osteopath Assoc. 2020;120(1):30-2.
11. Cortney Gensemer, Randall Burks, Steven Kautz, Daniel P. Judge ML, Norris RA. Hypermobile Ehlers-Danlos Syndromes: Complex Phenotypes, Challenging Diagnoses and Poorly Understood Causes. Dev Dyn. 2020;
12. Kohn A, Chang C. The Relationship Between Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome ( hEDS ), Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome ( POTS ), and Mast Cell Activation Syndrome ( MCAS ). Clin Rev Allergy Immunol. 2019;
13. Ritelli M, Colombi M. Molecular Genetics and Pathogenesis of Ehlers – Danlos Syndrome and Related Connective Tissue Disorders. Genes (Basel). 2020;541(11):1-8.

14. Foy M, Mazancourt P De, Méta y C, Carlier R, Allamand V, Gartioux C, et al. CASE REPORT A novel COL1A1 variant in a family with clinical features of Danlos syndrome that proved to be a COL1 - - related overlap disorder. Clin Case Rep. 2021;(October 2020):1-10.
15. Wilson G, Tonk V. A Protocol for Qualifying DNA Variants Associated with Complex Diseases like Ehlers-Danlos syndrome. Gen Protocols. 2021;
16. Elena N, Ojeda DL, Pérez LR. Estudios de agregación plaquetaria como endofenotipo de las alteraciones hereditarias de la fibra colágena. Rev Cuba Reumatol. 2020;22(2):1-17.
17. Molander P, Novo M, Hållstam A, Löfgren M, Stålnacke B, Gerdle B. Ehlers – Danlos Syndrome and Hypermobility Syndrome Compared with Other Common Chronic Pain Diagnoses – A Study from the Swedish Quality Registry for Pain Rehabilitation. J Clin Med. 2020;9(2143):1-16.
18. Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers PH. The Ehlers–Danlos syndromes. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2017;6(64):11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-0194-9>
19. Aubry B, Adrien R, Flore S, Joelle V, Célia T, Berna C, et al. Are patients with hypermobile Ehlers – Danlos syndrome or hypermobility spectrum disorder so different? Rheumatol Int [Internet]. 2021;41(10):1785-94. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04968-3>
20. Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, Lavalley M, Levy HP, Silience D. The Lack of Clinical Distinction Between the Hypermobility Type of Ehlers – Danlos Syndrome and the Joint Hypermobility Syndrome (aka . Hypermobility Syndrome). Am J Med Genet. 2009;(October):2368-70.
21. Pezaro, S., Pearce, G, Reinhold E. Understanding hypermobile Ehlers- Danlos syndrome and Hypermobility Spectrum Disorders in the context of childbearing: An international qualitative study. Elsevier. 2020;1-10.

### Conflicto de interés

El autor refiere no tener conflicto de interés

### Participación del autor

Yiliet Rodríguez Quevedo: responsable de realizar todas las acciones en el artículo