

Desafios diagnósticos na Síndrome de Ehlers-danos tipo 1

Rafaela Dünkel Duarte¹; 0000-0003-2690-0202

Natália Rivoli Rossi¹; 0000-0003-1707-9651

Kauan de Matos Cardoso¹; 0009-0006-5546-1498

Alice Maria Araújo Dantas de Souza¹; 0009-0006-8460-2608

Natália Aparecida Alves¹; 0009-0009-2088-5508

Aila Cordeiro de Oliveira Thuler¹; 0009-0000-3494-6230

Lucas Vallim Fonseca Caldeira¹; 0009-0006-7067-3114

Henrique José do Nascimento¹; 0000-0001-6824-1925

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.
rafitadankel@hotmail.com

Resumo: A Síndrome de Ehlers-Danos (SDE) é uma doença genética, de herança autossômica dominante ou recessiva, que afeta vários tecidos. Sua fisiopatologia é devido a alterações na síntese de colágeno tipo 1, 3 e/ou 5. Atualmente a Sociedade Brasileira de Ehlers-Danos considera 13 subtipos de acordo com o tipo de colágeno e os achados clínicos, sendo que o subtipo 1, também chamado de Clássico, é o mais prevalente. Os sinais clínicos incluem hiperelasticidade da pele, hipermobilidade articular e alterações vasculares de grande importância para o paciente. Devido aos sintomas parecidos, torna o diagnóstico clínico difícil, associado a baixa taxa de procura por geneticistas e subdiagnóstico, que leva o paciente a migrar em subespecialidades, entrar em contato com tratamentos pouco eficazes e diversos, inviabilizando a saúde dos mesmos e dificultando seu prognóstico. O objetivo desse estudo foi revisar a literatura descritiva dos desafios do diagnóstico da Síndrome de Ehlers-Danos tipo 1, também denominada Clássica, apresentando pesquisa e conclusões de autores diferentes, além de conclusão sobre o tema,

Palavras-chave: SDE. Dermatologia. Genética. Reumatologia. Desafios diagnósticos.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Ehlers-Danos (SDE) é uma anomalia congênita do metabolismo do tecido conjuntivo, mais especificamente da síntese de colágeno tipo I, III ou V (HOCHBERG, 2016), que causa alterações estruturais ou no processamento dessa proteína (TINKLE et al., 2017). É resultado de variação genética, herança autossômica dominante ou recessiva, sendo que o gene afetado determina o tipo de Síndrome e apresentação clínica (MALFAIT et al., 2020).

Devido ao aumento da pesquisa genética nessa área, a prevalência da SDE em 2016/2017 foi de 194 por 100.000 indivíduos (DEMMLER et al., 2019), passando de uma condição rara, para de grande importância na medicina (SONG, YEH, HARRELL, 2021).

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de literatura acerca do desafio do diagnóstico da Síndrome de Ehlers-Danos tipo 1, também denominada Clássica, abordando sua definição, fisiopatologia e diagnóstico, visto que se torna cada vez mais relevante por ser uma patologia emergente, com busca ativa de mapeamento genético e tratamentos eficazes.

MÉTODOS

O presente estudo foi uma revisão de literatura narrativa descritiva que consultou o Pubmed como base de dados. Os termos de pesquisa foram “Ehlers-Danos Syndrome”, “SDE”, “SDE review”. Para refinar as buscas foram utilizados os filtros “and”, “or”, “not”. Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, publicados nos últimos dez anos (2014-2024) e selecionados estudos na forma de revisão sistemática com meta análise e revisão de literatura. Já os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, estudos na forma de cartas ao editor e ensaio clínico randomizado e os artigos não pertinentes a temática proposta pelo objetivo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síndrome de Ehlers-Danos (SDE) é uma condição genética que afeta as articulações, a pele e as paredes dos vasos sanguíneos. A herança geralmente

é autossômica dominante, mutações são comuns e estimativas de prevalência variam de 1 em 20.000 a quase 10 em 5.000 (DEMMLER et al, 2019).

A SDE foi reclassificada em 13 subtipos de acordo com o proposto por Malfait et al., (2017) e aceito pela Sociedade Ehlers-Danos, onde cada subtipo recebeu um nome que descreve sua manifestação fenotípica (Quadro 1):

Quadro 1: Classificação clínica da Síndrome de Ehlers-Danos.

Clinical EDS subtype	Abbreviation	IP	Genetic basis	Protein
1 Classical EDS	cEDS	AD	Major: <i>COL5A1</i> , <i>COL5A1</i> Rare: <i>COL1A1</i> c.934C>T, p.(Arg312Cys)	Type V collagen Type I collagen
2 Classical-like EDS	clEDS	AR	<i>TNXB</i>	Tenascin XB
3 Cardiac-valvular	cvEDS	AR	<i>COL1A2</i> (biallelic mutations that lead to <i>COL1A2</i> NMD and absence of pro $\alpha 2(I)$ collagen chains)	Type I collagen
4 Vascular EDS	vEDS	AD	Major: <i>COL3A1</i> Rare: <i>COL1A1</i> c.934C>T, p.(Arg312Cys) c.1720C>T, p.(Arg574Cys) c.3227C>T, p.(Arg1093Cys)	Type III collagen Type I collagen
5 Hypermobile EDS	hEDS	AD	Unknown	Unknown
6 Arthrochalasia EDS	aEDS	AD	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Type I collagen
7 Dermatosparaxis EDS	dEDS	AR	<i>ADAMTS2</i>	ADAMTS-2
8 Kyphoscoliotic EDS	kEDS	AR	<i>PLOD1</i> <i>FKBP14</i>	LH1 FKBP22
9 Brittle Cornea syndrome	BCS	AR	<i>ZNF469</i> <i>PRDM5</i>	ZNF469 PRDM5
10 Spondylodysplastic EDS	spEDS	AR	<i>B4GALT7</i> <i>B3GALT6</i> <i>SLC39A13</i>	$\beta 4$ GalT7 $\beta 3$ GalT6 ZIP13
11 Musculocontractural EDS	mcEDS	AR	<i>CHST14</i> <i>DSE</i>	D4ST1 DSE
12 Myopathic EDS	mEDS	AD or AR	<i>COL12A1</i>	Type XII collagen
13 Periodontal EDS	pEDS	AD	<i>C1R</i> <i>C1S</i>	C1r C1s

IP, inheritance pattern; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive, NMD, nonsense-mediated mRNA decay.

Fonte: (MALFAIT et al., 2017).

De acordo com a tabela anterior, o SDE subtipo 1 (Clássico) é resultado da deficiência no colágeno tipos 1 e 5, o subtipo 3 (Cardiovascular) é deficiência no colágeno tipo 1 e o subtipo 4 (Vascular) é deficiência no colágeno tipos 1 e 3.

Embora Ritelli; Colombi (2020) afirmem que a maioria dos subtipos tenha sido identificada com sucesso geneticamente, Forghani (2019) descrevem que a SDE subtipo V (Hiper mobilidade) é particularmente indescritível para ligação genética. A SDE Clássica (subtipo 1), tem alterações na síntese do colágeno tipos I e V, mas podem estar presentes alterações na fibronectina, deficiências enzimáticas ou metabolismo anormal do cobre. Os sinais clínicos apresentados são hiper mobilidade articular generalizada (Figura 1) (“articulações frouxas/instáveis” que cursam com luxação), frouxidão tecidual (Figura 2) (textura de pele aveludada, hiperelasticidade, fragilidade, cicatrizes esticadas ou semelhantes a “papel de cigarro” e identificadas como “pele elástica”), e envolvimento vascular e visceral (fragilidade capilar com ruptura arterial potencialmente fatal e dismotilidade intestinal) (SONG, YEH, HARRELL, 2021).

Figura 1. A: Paciente com hiper mobilidade articular. B: Paciente sem hiper mobilidade articular.



Fonte: (MILLER; GROSEL, 2020)

Figura 2. A: Paciente com alteração articular. B: Lesão de pele “papel de cigarro”.

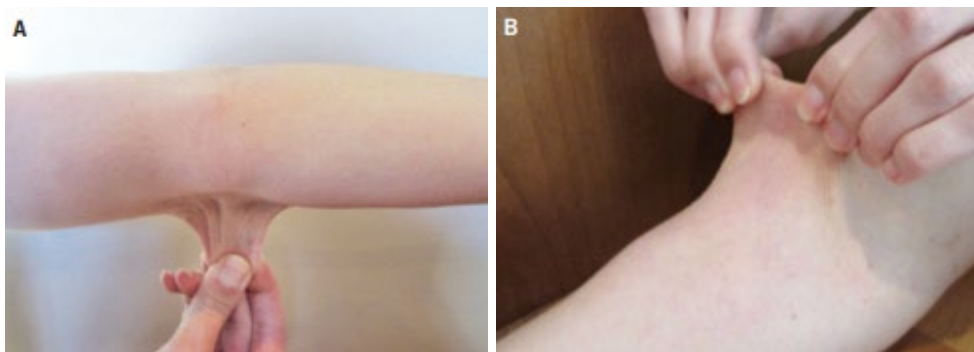


Fonte: HOCHBERG, 2016.

O diagnóstico é feito, em grande maioria, pelo dermatologista ou reumatologista em conjunto com o centro genético especialista para avaliação adicional e subcategorização (FORGHANI, 2019). Para avaliar a hipermobilidade articular, os médicos devem utilizar a pontuação de Beighton para diferenciar entre única articulação hipermóvel e hipermobilidade articular generalizada (MALFAIT et al., CASTORI et al., 2017). Para pacientes pré-púberes, 6 ou mais pontos é considerado positivo, para pacientes até 50 anos pontuação igual ou superior a 5 é positivo, e acima de 50 anos a pontuação é de 4 ou mais (MALFAIT et al., 2017).

Para avaliar a extensibilidade da pele, deve-se puxar as camadas cutânea e subcutânea até a resistência ser sentida, e após a liberação deve voltar ao lugar. É considerada hiperextensível se puder ser esticada excessivamente em pelo menos três destes locais: antebraços distais e dorso das mãos acima de 1,5 cm; pescoço, cotovelos ou joelhos acima de 3 cm (Figura 3) (MALFAIT et al., 2017).

Figura 3. A: Paciente apresentando hiperextensividade no cotovelo. B: No joelho.



Fonte: (MILLER; GROSEL, 2020)

Para Aubry-rozier et al., (2021), diferenciar os subgrupos Clássico e Vascular é complexo, pois esses pacientes apresentam comorbidades semelhantes a ponto de serem consideradas a mesma entidade, mas com variada gravidade clínica. Para eles, devem ser feitos testes como de atividade da lisil hidroxilase ou oxidase, variante do gene do colágeno e tipagem de colágeno por meio de biópsia de pele, além da avaliação clínica. Malfait et al., (2020) afirmam que o diagnóstico genético também pode ser feito em famílias com muitos indivíduos acometidos, no momento do pré-natal, o que corrobora com Byers, (2019), que

ênfatizam que o diagnóstico genético é importante para o protocolo terapêutico. No entanto, Jenkins et al., (2021) afirmam que há escassez nacional de geneticistas, corroborando com Aubry-rozier et al., (2021), que afirmaram que há pouco diagnóstico genético nesses pacientes.

Devido aos variados fenótipos clínicos dessa Síndrome, os pacientes acometidos demonstraram aumento na utilização de cuidados de saúde (Williams et al., 2022), o que pode ser a causa do estudo feito por Langhinrichsen-Rohling et al., (2021), que observaram que os entrevistados obtêm cuidados de diversas subespecialidades em muitas instituições médicas, o que pode levar a cuidados fraturados e mal coordenados que, no entanto, não atendem as necessidades do paciente, levando à falta de confiança e expectativas negativas em relação aos cuidados de saúde.

Para Williams et al., (2022), os pacientes vêm deixando de ter mais necessidades de diagnóstico para um melhor gerenciamento da doença ao longo do tempo, que corrobora com Kalisch et al., (2019), que afirmam que para abordar as muitas comorbidades e a alta carga de doenças naqueles com SDE, deve ser proposto atendimento multidisciplinar para ajudar a facilitar a coordenação dos cuidados, maximizar o tratamento, e reduzir consultas médicas.

CONCLUSÕES

A Síndrome de Ehlers-Danos é uma patologia de difícil diagnóstico e tratamento. Trata-se de uma patologia hereditária que afeta a síntese de colágeno, causando alterações estruturais como hiperelasticidade da pele, hipermobilidade articular e alterações vasculares.

Seu diagnóstico se torna difícil ao passo que é uma Síndrome emergente, descrita na literatura com 13 subtipos parecidos e que se confundem no momento da análise. Por se tratar de uma afecção cada vez mais frequente, se fazem necessários estudos sólidos e consistentes em relação a ela, buscando otimizar seu diagnóstico, avaliar prognóstico e instaurar possíveis tratamentos.

REFERÊNCIAS

AUBRY-ROZIER, B. et al. Are patients with hypermobile Ehlers–Danlos syndrome or hypermobility spectrum disorder so different? **Rheumatology International**, v. 41, n. 10, p. 1785–1794, 16 ago. 2021.

BYERS, P. H. **Vascular Ehlers-Danlos Syndrome**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1494/>, 2019.

CASTORI, M. et al. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v. 175, n. 1, p. 148–157, 1 fev. 2017.

DEMMLER, J. C. et al. Diagnosed prevalence of Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorder in Wales, UK: a national electronic cohort study and case–control comparison. **BMJ Open**, v. 9, n. 11, p. e031365, nov. 2019.

FORGHANI, I. Updates in Clinical and Genetics Aspects of Hypermobile Ehlers Danlos Syndrome. **Balkan Medical Journal**, v. 36, n. 1, p. 12–16, 10 jan. 2019.

HOCHBERG, M. C. Reumatologia. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2016. E-book. ISBN 9788595155664. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595155664/>. Acesso em: 18 set. 2024.

JENKINS, B. D. et al. The 2019 US medical genetics workforce: a focus on clinical genetics. **Genetics in Medicine**, v. 23, n. 8, p. 1458–1464, 1 ago. 2021.

KALISCH, L. et al. Predictors of pain and mobility disability in the hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. **Disability and Rehabilitation**, v. 42, n. 25, p. 3679–3686, 7 maio 2019.

LANGHINRICHSEN-ROHLING, J. et al. They've been BITTEN: reports of institutional and provider betrayal and links with Ehlers-Danlos Syndrome patients' current symptoms, unmet needs and healthcare expectations. **Therapeutic Advances in Rare Disease**, v. 2, p. 263300402110220, jan. 2021.

MALFAIT, F. et al. The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v. 175, n. 1, p. 8–26, mar. 2017.

MALFAIT, F. et al. The Ehlers–Danlos syndromes. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, 30 jul. 2020.

MILLER, E.; GROSEL, J.M. A review of Ehlers-Danos syndrome. **Journal of the American Academy of Physician Assistants**, v. 33, n. 4, p. 23-28, abr. 2020.

RITELLI, M.; COLOMBI, M. Molecular Genetics and Pathogenesis of Ehlers–Danlos Syndrome and Related Connective Tissue Disorders. **Genes**, v. 11, n. 5, p. 547, 13 maio 2020.

SONG, B.; YEH, P.; HARRELL, J. Systemic manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. **Baylor University Medical Center Proceedings**, v. 34, n. 1, p. 49–53, 26 ago. 2020.

TINKLE, B. et al. Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos Syndrome Type III and Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility type): Clinical Description and Natural History. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v. 175, n. 1, p. 48–69, 1 fev. 2017.

WILLIAMS, S. E. et al. Healthcare utilization among youth with Ehlers–Danlos syndrome hypermobile type. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 188, n. 4, p. 1109–1117, 6 jan. 2022.