

Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV o vascular: aneurismas coronarios en paciente de 37 años sin factores de riesgo cardiovascular

Patricia Martín-Moyano-Cuevas, Cristian Hilario Gómez-Torrijos, Estrella Blasco-García, Amparo Blasco-Claramunt, Irene Bonig-Trigueros

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de la Plana. Vila-Real (Castellón). España

Recibido: 10/09/2019

Aceptado: 22/03/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Martín-Moyano-Cuevas P, Gómez-Torrijos CH, Blasco-García E, Blasco-Claramunt A, Bonig-Trigueros I. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV o vascular: aneurismas coronarios en paciente de 37 años sin factores de riesgo cardiovascular. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 15-17. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a6.

Cite this as: Martín-Moyano-Cuevas P, Gómez-Torrijos CH, Blasco-García E, Blasco-Claramunt A, Bonig-Trigueros I. Ehlers-Danlos syndrome type IV or vascular: coronary aneurysms in a 37 year-old patient without cardiovascular risk factors. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 15-17. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a6.

Autor para correspondencia: Patricia Martín-Moyano-Cuevas. patrimmc@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Síndrome de Ehlers-Danlos
- ▷ Hiperlaxitud articular
- ▷ Escala de Beighton
- ▷ Aneurisma coronario
- ▷ Rotura aneurismática

Keywords

- ▷ Ehlers-Danlos syndrome
- ▷ Hyperlaxity
- ▷ Beighton Score
- ▷ Coronary aneurysms
- ▷ Aneurysmal rupture

Resumen

El síndrome de Ehlers-Danlos es un grupo de trastornos hereditarios del tejido conectivo caracterizados por hiper movilidad articular, hiperextensibilidad de la piel y fragilidad tisular. Presentamos a una mujer de 37 años que acudió a Urgencias por dolor torácico inespecífico. Como antecedentes, presentó hemoperitoneo masivo tras rotura aneurismática de hilio esplénico en el tercer trimestre de gestación, 4 años antes del episodio actual. A la exploración, destacaba hiperlaxitud articular y, en las pruebas de imagen, la presencia de múltiples aneurismas en diferentes localizaciones, entre ellos aneurismas coronarios. Fue diagnosticada de síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV o vascular tras identificar una mutación en COL3A, gen que codifica la proteína precursora del procolágeno tipo III.

Abstract

Ehlers-Danlos syndrome is a group of inherited connective tissue disorders characterized by joint hypermobility, skin hyperextensibility and tissue fragility. We present a 37 year-old woman who goes to the emergency department for nonspecific chest pain. As background, she presented massive hemoperitoneum after aneurysmal rupture of splenic hilum in the third trimester of pregnancy, four years before the current episode. The examination highlighted joint hyperlaxity and in the imaging tests the presence of multiple aneurysms in different locations, including coronary aneurysms. She was diagnosed with Ehlers-Danlos syndrome type IV or vascular after identifying a mutation in COL3A, a gene that encodes the precursor protein of type III procollagen.

Puntos destacados

- ▷ El síndrome de Ehlers-Danlos se caracteriza por hiper movilidad articular, hiperextensibilidad de la piel y fragilidad tisular.
- ▷ El tipo IV o vascular es una patología rara que requiere un diagnóstico precoz con el fin de evitar complicaciones catastróficas.
- ▷ Los aneurismas coronarios son una entidad rara que puede conducir a infarto de miocardio por trombosis, embolismo y ruptura espontánea.

cia¹, consecuencia de alteraciones en los genes que codifican el colágeno. Se pueden diagnosticar en función de la historia familiar y los criterios clínicos, incluido el grado de afectación de la piel, las articulaciones, el esqueleto y la vasculatura².

Historia clínica

Presentamos el caso de una mujer de 37 años de edad que acudió a Urgencias por dolor centrotorácico opresivo y continuo, de 2 semanas de evolución, que aumentaba con la inspiración y mejoraba con la flexión del tronco. Como antecedentes, presentaba hemoperitoneo masivo tras rotura aneurismática de hilio esplénico en el tercer trimestre de gestación, 4 años antes del episodio actual. No presentaba disnea, cuadro infeccioso concomitante ni presencia de

Introducción

El síndrome de Ehlers-Danlos es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios del tejido conectivo, relativamente raros, caracterizados por hiper movilidad articular, hiperextensibilidad de la piel y fragilidad tisular. Se han descrito un total de 13 subtipos, basados en los hallazgos clínicos y tipos de heren-

otros síntomas. A la exploración, destacaban hiperlaxitud articular llamativa en miembros superiores, de predominio distal (**Figura 1**) y presencia de múltiples hematomas sin traumatismo previo. El resto de la exploración fue completamente anodina.



Figura 1. Hiperlaxitud articular en miembros superiores de predominio distal

Pruebas complementarias

A su llegada a Urgencias, se realizó un electrocardiograma (ECG), donde destacaba una rectificación del segmento ST en cara anterolateral. En la analítica de ingreso, se observó elevación de creatina cinasa (CK) de 1.680 U/l (valores normales: 24-192 U/l) y de troponina T de 224,5 pg/ml (considerándose normal hasta 14 pg/ml en nuestro laboratorio). Dados los hallazgos, se decidió ingreso en planta de hospitalización para estudio.

El resto de la analítica, incluyendo hemograma, bioquímica y coagulación, estaba dentro de normalidad. Se solicitó serología de virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), rubéola, herpes simple, *Coxsackie*, *Echovirus* y *Parvovirus*, con resultado negativo. Serología de sífilis negativa. Se amplió la analítica con estudio inmunológico básico, incluyendo anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anti-ENA (Sm, RNP, Ro, La), fracciones C3, C4 y CH50 del complemento, y determinación del factor reumatoide, todo dentro de la normalidad. Anticuerpos antifosfolípidos (AAF) con resultado normal. La radiografía de tórax no mostró alteraciones. Asimismo, se realizó a su ingreso un ecocardiograma donde se excluyeron alteraciones importantes.

Ante la sospecha de síndrome coronario agudo, se inició tratamiento antiagregante y anticoagulante y, debido a los hallazgos en pruebas complementarias, se realizó estudio coronariográfico que mostró segmentos aneurismáticos a nivel del tronco coronario izquierdo, la arteria descendente anterior y circunfleja, sin describirse estenosis asociadas.

La presencia de dilataciones aneurismáticas en una paciente joven, sin factores de riesgo cardiovascular, nos planteó realizar un diagnóstico diferencial entre las enfermedades con afectación vascular, como la displasia fibromuscular, el síndrome de Marfan, el síndrome de Loays-Dietz o el síndrome de Ehlers-Danlos. En este sentido, se completó el estudio vascular con angio-tomografía computarizada (angio-TC) aórtica que mostró un aneurisma bilobulado y sacular dependiente de la arteria carótida interna derecha de unos 11 mm de

diámetro, así como una marcada reducción del calibre de la arteria carótida interna derecha en su tercio medio de 5 cm de extensión que afectaba al 80% del calibre (**Figura 2**). Asimismo, en la angio-TC aórtica se apreciaron aneurismas en otras localizaciones, en la región distal de la arterial pancreática y en la arteria renal derecha. También se realizó angio-TC de coronarias, que confirmó los hallazgos descritos en la coronariografía (**Figura 3**).

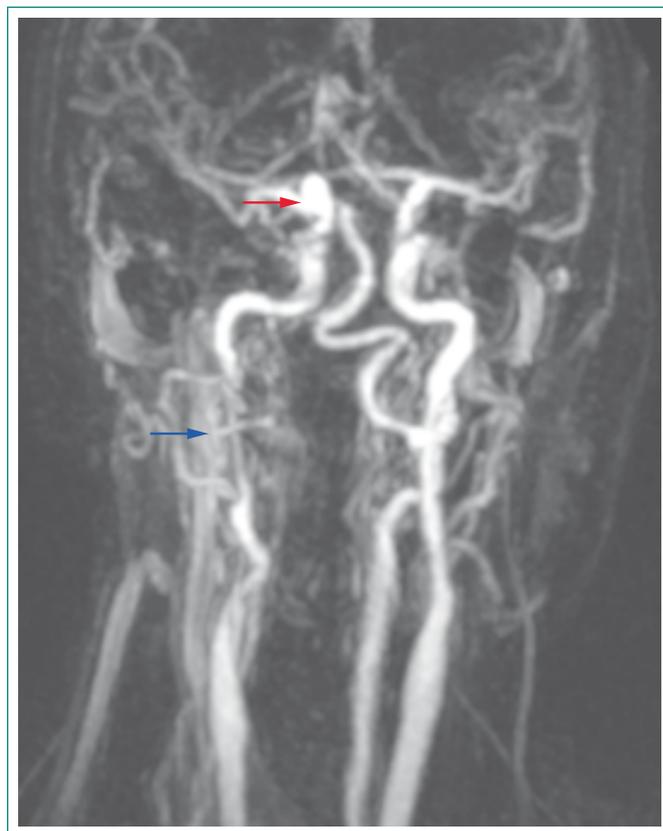


Figura 2. Se observa un aneurisma bilobulado y sacular dependiente de la arteria carótida interna derecha, en su segmento supraclinoideo (*flecha roja*), así como una marcada reducción del calibre de la arteria carótida interna derecha en su tercio medio (*flecha azul*)



Figura 3. Segmentos aneurismáticos del tronco coronario izquierdo y arteria descendente anterior

Evolución

La paciente evolucionó favorablemente durante su estancia hospitalaria, sin complicaciones mientras estaba ingresada. Fue valorada por Neurocirugía,

decidiéndose la realización de arteriografía terapéutica, identificándose un aneurisma sacular bilobulado en carótida derecha. Tras liberación de *stent*, se observó una estenosis en la porción media del *stent* que se remodeló. Se decidió tratamiento conservador para los aneurismas coronarios.

Diagnóstico

El diagnóstico fue síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV o vascular tras confirmación con estudio genético mediante ultrasecuenciación NGS (*Next Generation Sequencing*) para la detección de una mutación en el gen COL3A1 que codifica la proteína precursora del procolágeno tipo III. Para el estudio genético, se remitió muestra de ADN procedente de sangre periférica al laboratorio, confirmando la mutación en dicho gen.

Discusión y conclusiones

En el caso del síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV o vascular, la herencia es autosómica dominante y resulta de mutaciones en el procolágeno tipo III. El 50% de los casos aparece debido a mutaciones de novo³. En estos pacientes, la piel es delgada y puede parecer traslúcida con un patrón venoso prominente. Las anomalías esqueléticas incluyen acrogeria, caracterizada por la falta de grasa subcutánea en las extremidades distales y una apariencia facial particular con ojos prominentes, cara y nariz delgadas, y orejas sin lóbulos⁴. La recesión gingival es común. Se puede ver estatura baja, pero no es típica. Se ha reportado pie zambo en el 12% de los neonatos y el 3% presenta dislocaciones congénitas de cadera³. El tipo vascular es potencialmente mortal, debido al riesgo de rotura vascular o visceral espontánea (como el intestino y el útero grávido). La mortalidad materna durante el embarazo es aproximadamente del 12%, aunque el parto a menudo no tiene complicaciones³. El 80% de estos pacientes experimentan un evento vascular importante antes de los 40 años³.

En cuanto a los aneurismas coronarios, son una entidad poco frecuente que puede conducir a infarto de miocardio por trombosis, embolismo y ruptura espontánea. Su incidencia varía entre el 1,5-5%, en las diferentes series de cateterismos cardíacos⁵. Se definen como la presencia de una dilatación focal en un segmento arterial coronario que sobrepasa 1,5 veces el diámetro de los segmentos coronarios adyacentes normales. Son diagnosticados mediante coronariografía por sospecha de enfermedad coronaria obstructiva^{6,7}. La angiografía coronaria es el método más utilizado para el diagnóstico de los aneurismas coronarios. Sin embargo, se están utilizando métodos menos invasivos para la evaluación diagnóstica y el seguimiento de dichos aneurismas, como la TC multicorte, que puede proporcionar información con respecto a tamaño, forma, localización, número y presencia de calcificación⁸. Para los aneurismas sin estenosis asociadas, el tratamiento conservador con antiagregación y anticoagulación oral de forma indefinida, junto con un adecuado control de los factores de riesgo cardiovascular, es una de las opciones más mencionadas en la literatura⁹.

La ruptura arterial puede afectar a las arterias ilíacas, esplénicas, renales o a la aorta. Los aneurismas preexistentes rara vez se detectan antes de una ruptura. El diagnóstico se basa en las imágenes obtenidas por técnicas no invasivas y

en la identificación de una mutación en el gen COL3A1 que codifica la proteína precursora del procolágeno tipo III¹⁰.

Presentamos un caso clínico de dolor torácico de etiología poco frecuente. Es importante la identificación precoz de estos enfermos y de las familias con síndrome de Ehlers-Danlos, en aras de predecir futuras complicaciones con el fin de evitarlas o tratarlas lo antes posible. El síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV es poco común y, en parte debido a su rareza, el diagnóstico, a menudo, se realiza sólo después de una complicación catastrófica o en un examen *post mortem*. La presencia de aneurismas en diferentes localizaciones, unido a los hallazgos en la exploración física como la hiperlaxitud articular, estratificado mediante la escala de Beighton, así como la aparición de hematomas frecuentes, nos hizo sospechar en una enfermedad del colágeno, concretamente la enfermedad de Ehlers-Danlos tipo IV o vascular. Se remitió a la paciente a la Unidad de Genética, confirmando la mutación para dicha patología en el gen COL3A1.

Bibliografía

1. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet*. 1998; 77: 31. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19980428)77:1<31::aid-ajmg8>3.0.co;2-o.
2. Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, Lavallee M, Levy HP, Sillence D. The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome). *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(11): 2368-2370. doi: 10.1002/ajmg.a.33070.
3. Byers PH. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. 1999 Sep 2 [Updated 2019 Feb 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
4. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175(1): 8-26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552.
5. Sokmen G, Tuncer C, Sokmen A, Suner A. Clinical and angiographic features of large left main coronary artery aneurysms. *Int J Cardiol*. 2008; 123(2): 79-83. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.01.054.
6. Hawkins JW, Vacek JL, Smith GS. Massive aneurysm of the left main coronary artery. *Am Heart J*. 1990; 119: 1406-1408.
7. Burns CA, Cowley MJ, Wechsler AS, Vetrovec GW. Coronary aneurysms: a case report and review. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1992; 27(2): 106-112. doi: 10.1002/ccd.1810270205.
8. Lin TY, Chiu KM, Shieh JS, Chu SH. Surgical treatment of left main coronary artery aneurysm: a case report. *Circ J*. 2009; 73(4): 770-771. doi: 10.1253/circj.cj-08-0114.
9. Topaz O, DiSciascio G, Cowley MJ, Goudreau E, Soffer A, Nath A, et al. Angiographic features of left main coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol*. 1991; 67(13): 1139-1142. doi: 10.1016/0002-9149(91)90881-k.
10. Perdu J, Boutouyrie P, Lahlou-Laforêt K, Khau Van Kien P, Denarié N, Mousseaux E, et al. Vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Presse Med*. 2006; 35(12 Pt 2): 1864-1875. doi: 10.1016/s0755-4982(06)74919-3.