



TALITA GRANEMANN MELLO

**SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS EM PEDIATRIA:
UM RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade do Planalto Catarinense como requisito parcial à aprovação na Unidade Educacional Eletivo do 2022

Orientador: Prof. Dr. Fernando Steffen Antunes.

SUMÁRIO

1.	RESUMO TCC	03
2.	RESUMO ARTIGO.....	04
3.	INTRODUÇÃO	06
4.	DESCRIÇÃO DO CASO	06
5.	DISCUSSÃO	09
6.	CONCLUSÃO.....	12
7.	REFERÊNCIAS	13
8.	COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO	14

RESUMO TCC

O Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina a ser apresentado será um estudo de abordagem qualitativa do tipo relato de caso, participando do estudo apenas um paciente, sendo este portador da Síndrome de Ehlers-Danlos (SED), um grupo de patologias relativamente raras do tecido conjuntivo com diferentes padrões de segregação, uma condição complexa, multissistêmica, cujo grande desafio é o diagnóstico correto. A SED tem por base alterações hereditárias em genes que afetam a síntese e processamento de diferentes formas de colágeno. O envolvimento da pele e das articulações é muito significativo, caracterizado por hipermobilidade articular, hiperelasticidade dermal e fragilidade tecidual generalizada. Com relação ao local da pesquisa, será realizada em Lages, Santa Catarina, visto que essa é residência do paciente em questão. O presente estudo objetiva a apresentação de um caso de uma síndrome de tecido conjuntivo relativamente rara, fornecendo dados da Síndrome de Ehlers-Danlos na literatura científica e assim contribuindo para o tratamento de pacientes que a apresentam. O levantamento de dados sobre o quadro clínico será através de acesso aos prontuários do paciente, anamnese pediátrica realizada pela pesquisadora, resultados de exames e demais notas de profissionais da saúde, além de registros fotográficos autorizados, nos quais não haverá exposição da identidade do paciente. A revisão de literatura, baseada em artigos científicos da base de dados Scielo e livros-texto atualizados, servirá de fundamento para análise, interpretação e discussão dos dados. Este trabalho na forma de artigo foi submetido à revista científica, em contribuição à área de conhecimento.

Palavras-chaves: Síndrome de Ehlers-Danlos; Tecido conjuntivo; Doença hereditária.

Título do Artigo: Síndrome de Ehlers-Danlos em pediatria: Um relato de caso.

Autores: Talita Granemann Mello, Cristina Keiko Yamaguchi, Fernando Steffen Antunes, Ana Carolina Schönrock.

Enviou para: Brazilian Journal of Health Review.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS EM PEDIATRIA:

UM RELATO DE CASO

EHLERS-DANLOS SYNDROME IN PEDIATRICS: A CASE REPORT

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) é um espectro de doenças hereditárias caracterizadas clinicamente por hiperextensibilidade cutânea e a hipermobilidade articular, além de manifestações em outros sistemas. Essa condição é rara e se deve por um defeito na biossíntese do colágeno e, conseqüentemente, na estrutura do tecido conjuntivo. **Descrição do caso:** Paciente do sexo masculino, de 2 anos e 5 meses, com malformação em membros inferiores e superiores, displasia de desenvolvimento do quadril bilateral, pele fina hipercomplacente à tração, hiperextensão de articulações, oposição do polegar ao aspecto volar do antebraço ipsilateral, pé plano e valgo com hiperflexão dorsal. Exames cardiológico, fundoscópico e USG de crânio transfontanelar sem alterações. Estabeleceu-se diagnóstico de Síndrome de Ehlers-Danlos. **Discussão:** Seguindo a Classificação Internacional de 2017 da SED, existem 13 variantes desse espectro (clássica, clássica-like, cardíaca-valvular, vascular, hiper móvel, artrocalasia, dermatoparaxis, cifoescoliótica, síndrome da córnea frágil, espondiloplásica, musculocontratural, miopática e periodontal), sendo elas distinguidas por características clínicas principais e alterações genéticas dos genes de colágeno tipo I, III e/ou V. **Conclusão:** O paciente em questão não pode estabelecer o subtipo, por limitação de recursos da família, entretanto estabeleceu diagnóstico de SED através da pontuação 9/9 nos critérios diagnósticos de Brighton. O diagnóstico precoce

favorece o prognóstico e por ser uma condição multissistêmica, esse paciente necessita e segue acompanhamento multiprofissional com médicos pediatra e ortopedista, serviços de fisioterapia, educação física e terapia ocupacional.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Ehlers-Danlos; Doença do Colágeno; Hiper mobilidade articular; Displasia de Desenvolvimento do Quadril; Relato de Caso.

ABSTRACT

Introduction: The Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) is a spectrum of hereditary diseases clinically characterized by cutaneous hyperextensibility and joint hypermobility, as well as manifestations in other systems. This condition is rare and is due to a defect in collagen biosynthesis and, consequently, in the structure of the connective tissue. **Case description:** Male patient, 2 years and 5 months old, with malformation of lower and upper limbs, bilateral developmental dysplasia of the hip, thin skin hypercompliant to traction, hyperextension of joints, thumb opposition to the volar aspect of the ipsilateral forearm, flat and valgus foot with dorsal hyperflexion. Cardiac, fundoscopic and transfontanelar ultrasonography exams showed no alterations. Established a diagnosis of Ehlers-Danlos Syndrome. **Discussion:** Following the 2017 International Classification of EDS, there are 13 variants of this spectrum (classic, classic-like, cardiac-valvular, vascular, hypermobile, arthrochalasia, dermatoparaxis, kyphoscoliotic, fragile cornea syndrome, spondyloplastic, musculocontractural, myopathic and periodontal), being distinguished by main clinical features and genetic alterations of collagen genes types I, III and/or V. **Conclusion:** The patient of the case was not able to establish the subtype, due to limited family resources, however, established a diagnosis of EDS through the score 9/9 on the Brighton diagnostic criterias. The early diagnosis favors the prognosis and because it is a multisystemic condition, this patient needs and follow multiprofessional follow-up with pediatricians and orthopedists, physical therapy, physical education and occupational therapy services.

KEYWORDS: Ehlers-Danlos Syndrome; Collagen Disease; Joint Hypermobility; Developmental Dysplasia of the Hip; Case Report.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Ehlers-Danlos (SED) é uma condição clínica rara que resulta de uma alteração genética na biossíntese dos colágenos tipo I, III e/ou V, causando alterações da estrutura do tecido conjuntivo (PINTO *et al.*, 2015). A prevalência é estimada em 1:5.000 nascidos vivos (ESPÓSITO *et al.*, 2016), sendo o diagnóstico eminentemente clínico e engloba mais de 10 variantes distintas desse espectro (BEM-HAJA, 2016). As manifestações mais evidentes são a hiperextensibilidade cutânea e a hipermobilidade articular, mas também acometem vasos sanguíneos e órgãos internos (PINTO *et al.*, 2015; TINKLE *et al.*, 2017), tendo gravidade variável de acordo com o subtipo, sendo o vascular mais associado a mortalidade precoce (SOBEY, 2015).

O presente trabalho traz o relato do caso de um paciente pediátrico com manifestações características da SED, tendo sido investigado quanto a possíveis complicações e segue em acompanhamento multiprofissional.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente pré-escolar do sexo masculino, de 2 anos e 5 meses de idade, que apresenta frouxidão ligamentar generalizada, hipermobilidade articular e cútis laxa significativa características da Síndrome de Ehlers-Danlos. Nasceu de parto vaginal à termo com idade gestacional de 41 semanas, sem intercorrências, peso ao nascer de 3,160 kg, comprimento ao nascer de 51,5cm, perímetro cefálico de 35cm e perímetro torácico de 32,5cm, Apgar 9 no 1º minuto e 10 no 5º minuto, testes de triagem neonatal todos normais. Fez uso de Azidotimidina por 41 dias, sendo acompanhado pela vigilância epidemiológica, e não pode ser amamentado devido mãe ser soropositivo para HIV.

Na maternidade foram avaliadas malformação em membros inferiores e membros superiores – ausência de falange distal do hálux em pé direito e discreto encurtamento do 1° metacarpo em mão direita –, além de Displasia de Desenvolvimento do Quadril (DDQ) bilateral com encurtamento de membro inferior esquerdo – índice acetabular 40° a esquerda e 36° a direita, ambos os quadris no quadrante inferolateral – tendo Manobra de Ortolani e Barlow positivos. O ortopedista, em primeiro momento, prescreveu gesso congênito para toda a extensão do membro inferior direito e parte do membro inferior esquerdo por 1 mês, assim como encaminhou para aconselhamento genético que diagnosticou a SED. Com 1 ano e 10 meses, o paciente ainda não deambulava sem apoio, sendo submetido a procedimento cirúrgico para tratamento da luxação coxofemoral de quadril direito (Figura 1).



Figura 1. Pré-operatório e Pós-operatório do tratamento cirúrgico da luxação coxofemoral de quadril direito.

Ao exame físico, observa-se pele fina hipercomplacente à tração (Figura 2). Hiperextensão ($> 10^\circ$) nos joelhos e cotovelos, bilateralmente (Figura 3), assim como hiperextensibilidade das articulações metacarpo falangeanas em todos os dedos e flexão passiva completa dos polegares em direção aos antebraços (Figura 4), pé plano e valgo (Figura 5) com hiperflexão dorsal (Figura 6) de força grau 5, vence resistência e amplitude de movimento completa, também foram identificados.



Figura 2. Hiperextensibilidade da pele do dorso da mão.



Figura 3. Hiperextensão do cotovelo $>10^\circ$.



Figura 4. Oposição do polegar ao aspecto volar do antebraço ipsilateral.



Figura 5. Pé plano e valgo.



Figura 6. Pé com hiperflexão dorsal.

O estudo ecográfico do crânio transfontanelar veio sem alterações estruturais significativas para a idade cronológica, no ecocardiograma com colordoppler não foram evidenciados defeitos estruturais intra-cardíacos e fundoscopia ocular foi normal.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Ehlers-Danlos deve ser considerada quando na ausência de outra etiologia, ocorrer um ou mais dos seguintes: hiper mobilidade articular, hematomas e sangramento anormal, inexplicável ruptura ou dissecação vascular, fragilidade cutânea, cicatrizes atróficas ou hiperextensibilidade cutânea, ruptura espontânea de órgãos ocos (SOBEY, 2015). O diagnóstico é sustentado pelo escore de mobilidade articular de Beighton (Tabela 1) (ESPÓSITO *et al.*, 2016).

Tabela 1. Critérios diagnósticos de Brighton

CAPACIDADE DE:	DIREITO	ESQUERDO
Dorsiflexão passiva da quinta metacarpofalangeana > 90°	1	1
Opor o polegar ao aspecto volar do antebraço ipsilateral	1	1
Hiperextender o cotovelo > 10°	1	1
Hiperextender o joelho > 10°	1	1
Colocar as mãos espalmadas no chão sem dobrar os joelhos	1	

Total	9
-------	---

Fonte: Bem-Haja *et al.*, 2016.

O espectro da SED compreende a 13 variantes (Tabela 2) e a orientação diagnóstica é baseada fundamentalmente nos sinais e sintomas prevalentes, entretanto para identificar a variante faz-se necessária a confirmação por teste genético, exceto no caso da SED hipermóvel que não possui um gene isolado característico (MALFAIT *et al.*, 2017; TIBÃES *et al.*, 2019).

Tabela 2. Classificação da Síndrome de Ehlers-Danlos

SUBTIPO	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS	HERANÇA GENÉTICA	ALTERAÇÃO GENÉTICA
CLÁSSICA	Tríade: hipermobilidade articular, hiperextensibilidade cutânea e cicatrizes atróficas alargadas	Autossômica Dominante	COL5A1, COL5A2 (maioria) e COL1A1(raro)
CLASSICA-LIKE	Hipermobilidade articular, hiperextensibilidade cutânea, pele de textura aveluda, equimoses espontâneas e ausência de cicatrizes atróficas	Autossômica Recessiva	Deficiência de Tenascina X, TNXB
CARDÍACA VALVULAR	Acometimentos cardíacos valvulares progressivos severos	Autossômica Recessiva	COL1A2
VASCULAR	Hematomas recorrentes em locais não propensos a traumas. Associada a mortalidade precoce (antes dos 50 anos) por ruptura, dissecação e aneurisma arterial e ruptura de órgãos ocos	Autossômica Dominante	COL3A1(maioria) e COL1A1(raro)
HIPERMÓVEL	Hipermobilidade articular e, dentro da	Autossômica Dominante	Desconhecida

	mesma família, os membros podem ser variavelmente afetados		
ARTROCALASIA	Extremamente rara. Luxação congênita bilateral do quadril, hiper mobilidade articular grave com deslocamentos recorrentes, hiperextensibilidade da pele, hematomas recorrentes, cicatrizes atróficas, cifoescoliose e osteopenia	Autossômica Dominante	COL1A1, COL1A2
DERMATOSPARAXIA	Extremamente rara. Flacidez, pele frágil, fechamento atrasado das fontanelas, esclera azulada, hérnia umbilical e baixa estatura	Autossômica Recessiva	Deficiência da procolagênio-N proteinase, ADAMTS2
CIFOESCOLIÓTICA	Início precoce de cifoescoliose progressiva, hipotonia e atraso motor grave	Autossômica Recessiva	Deficiência na enzima lisil hidroxilase 1, PLOD1 e FKBP14
SÍNDROME DA CÓRNEA FRÁGIL	Córnea fina, podendo ter ruptura ou não, início precoce e progressivo de ceratocone, esclera azul	Autossômica Recessiva	ZNF469 e PRDM5
ESPONDILOPLÁSICA	Baixa estatura, hipotonia muscular e curvatura/deformidade de membros (valgo e varo)	Autossômica Recessiva	B4GALT7, B3GALT6 e SLC39A13
MUSCULOCONTRATURAL	Contraturas múltiplas	Autossômica	CHST14 e DSE

	congênitas, caracteristicamente de adução-flexão	Recessiva	
MIOPÁTICA	Hipotonia muscular congênita, atrofia muscular que melhora com a idade, contratura articular proximal, hipermobilidade de articulação distal	Autossômica Dominante ou Autossômica Recessiva	COL12A1
PERIODONTAL	Periodontite severa precoce e intratável, falta de gengiva inserida, histórico familiar em parentes de 1º grau	Autossômica Dominante	C1R e C1S

Fonte: Feito pelos autores baseado em Espósito *et al.*, 2016 e Malfait *et al.*, 2017. Considera a Classificação de Villefranche e subtipos subsequentemente identificados.

A identificação do subtipo através da análise molecular de mutações específicas de genes da síntese de colágeno, apesar de auxiliar no aconselhamento genético, não é realizada de rotina, sendo mais utilizada em protocolos de pesquisa (NOMURA; SURITA; PARPINELLI, 2003).

Como os dados epidemiológicos coletados são baseados em uma classificação e 2007 a qual se baseia em uma de 1997 e o estudo genético não era utilizado no diagnóstico, a incidência da SED ainda não é precisa. O que se tem conhecimento é de que os subtipos mais comuns são a hiper mobilidade e o clássico (SANTOS *et al.*, 2021).

Diagnósticos diferenciais da SED: osteogênese imperfeita, síndrome de Loeys–Dietz, displasias esqueléticas, mucopolissacaridoses, cutis laxa, pseudoxantoma elástico, distrofia muscular congênita de Ullrich, miopatia de Bethlem (SOBEY, 2015).

CONCLUSÃO

A revisão de literatura realizada através da busca sistematizada na bases de dados médicas LILACS, Biblioteca Virtual em Saúde, PubMed e Scielo serviu de fundamento para análise e interpretação dos dados coletados do paciente para o estudo de abordagem qualitativa do tipo relato de caso clínico.

O paciente em questão não pode ser classificado em subtipo específico, devido a falta de recursos da família, que influenciou diretamente na não possibilidade de realização do teste genético. Entretanto, pontuou 9/9 nos critérios diagnósticos de Brighton, estabelecendo clinicamente a SED. O diagnóstico precoce favorece o prognóstico e por ser uma condição multissistêmica, esse paciente necessita e segue acompanhamento multiprofissional com médicos pediatra e ortopedista, serviços de fisioterapia, educação física e terapia ocupacional.

REFERÊNCIAS

BEM-HAJA, Paola L. *et al.* Síndrome de Ehlers-Danlos em paciente com dor crônica. Relato de caso. **Rev. dor**, v. 17, n. 2, p. 152-154, Jun. 2016. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132016000200152&lng=en&nrm=iso Acesso em: 20 out. 2022.
<https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160035>.

ESPÓSITO, Ana C. C. *et al.* Síndrome de Ehlers-Danlos, variante clássica: apresentação de um caso e revisão da literatura. **Diagn Tratamento**, v. 21, n. 3, p. 118-121, jun. 2016.

Disponível em: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/08/1371/rdt_v21n3_118-121.pdf. Acesso em: 20 out. 2022.

MALFAIT, Fransiska *et al.* The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. **Am J Med Genet Part C Semin Med Genet**, v. 175, n. 1, p. 8-26, mar. 2017. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.c.31552?scrollTo=references>. Acesso em: 20 out. 2022. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>.

NOMURA, Marcelo L.; SURITA, Fernanda G. C.; PARPINELLI, Mary A. Síndrome de Ehlers-Danlos e gravidez: relato de caso. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 25, n. 10, p. 745-748, dez. 2003. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032003001000008&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 20 out. 2022.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032003001000008>.

PINTO, Raimundo J. A. O. *et al.* Síndrome de Ehlers-Danlos associada a miocardiopatia hipertrófica obstrutiva. **An Bras Dermatol**, v. 90, n. 3 S1, p.220-222, 2015. Disponível em:

<http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/102267/Sindrome-de-Ehlers-Danlos-associada-a-miocardiopatia-hipertrofica-obstrutiva->. Acesso em: 20 out. 2022.

SANTOS, Laryssa Augustinho dos *et al.* Síndrome Ehlers-Danlos: relato de caso/ ehlers-danlos syndrome. **Brazilian Journal Of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 5, p. 21834-21843, 13 out. 2021. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n5-274>.

Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/37292>. Acesso em: 20 out. 2022.

SOBEY, Glenda. Ehlers-Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. **Arch Dis Child**, v. 100, n. 1, p. 57-61, jan. 2015. Disponível em:

<https://adc.bmj.com/content/100/1/57>. Acesso em: 20 out. 2022. DOI: [10.1136/archdischild-2013-304822](https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304822).

TIBÃES, Lorena F. *et al.* Síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvel: um relato de caso. **Rev Soc Bras Clin Med**, v. 17, n. 3, p. 153-156, 2019. Disponível em: <http://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/708/378>. Acesso em: 20 out. 2022.

TINKLE, Brad *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. **Am J Med Genet Part C Semin Med Genet**, v. 175, n. 1, p. 48-69, mar. 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.c.31538>. Acesso em: 20 out. 2022. DOI: [10.1002/ajmg.c.31538](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31538).

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

[BJHR] Submission Acknowledgement



Brazilian Journals Publicações de Periódicos e Editora Ltda. <brazilianjournals@brjd.com.br> 11:23 

Para: Talita Granemann Mello

Hello,

Thank you for submitting the manuscript, "EHLERS-DANLOS SYNDROME IN PEDIATRICS: A CASE REPORT" to Brazilian Journal of Health Review. With the online journal management system that we are using, you will be able to track its progress through the editorial process by logging in to the journal web site:

Submission URL: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/authorDashboard/submission/53544>
Username: talitagm

If you have any questions, please contact me. Thank you for considering this journal as a venue for your work.

Edilson Antonio Catapan

Brazilian Journal of
Health Review <http://www.brjd.com.br/index.php/BJHR>