

# O ESTRANHO CASO DO RAPAZ ELÁSTICO

## THE STRANGE CASE OF THE ELASTIC BOY

Autores:

Flávia Gonçalves<sup>1</sup>, Vânia de Oliveira<sup>1</sup>, Filipe Costa<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A síndrome de Ehlers-Danlos (sED) corresponde a um grupo raro de doenças genéticas do tecido conjuntivo, com hereditariedade, maioritariamente, autossômica dominante, caracterizada por hiper mobilidade articular, hiperelastibilidade e fragilidade tecidual generalizada.

**Descrição do caso:** Apresenta-se o caso de um adolescente de 13 anos de idade, sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo, que recorre a consulta de vigilância de Saúde Infantil e Juvenil evidenciando luxação bilateral dos punhos sem dor ou trauma associados. Ao exame objetivo apresentava aracnodactilia, hiperextensibilidade cutânea marcada, estrias cutâneas e hiper mobilidade articular. Foram aplicados os critérios de diagnóstico de sED e pedidos estudo analítico com doseamento de autoanticorpos e ecocardiograma transtorácico para investigação de diagnósticos diferenciais. O ecocardiograma revelou-se sugestivo de provável comunicação interauricular tipo *ostium secundum*, sem outras alterações, sendo o doente encaminhado para consulta de Cardiologia Pediátrica e consulta multidisciplinar síndrome Marfan/Marfan-like, onde foram confirmados os achados e mantido seguimento.

**Comentário:** A sED é uma doença subdiagnosticada, uma vez que as características clínicas são, frequentemente, assumidas como variantes do normal. Este caso demonstra a importância da procura ativa de patologias do tecido conjuntivo perante achados como hiper mobilidade articular e fragilidade tecidual, por forma a realizar um diagnóstico atempado. O médico de família assume um papel preponderante, sendo os seus cuidados em continuidade uma importante ferramenta para a suspeição clínica. Não se encontrando disponível um tratamento dirigido, a sua identificação é crucial para o correto seguimento, orientação de eventuais complicações, acompanhamento de eventual gravidez e estudo pré-natal.

**Palavras-chave:** síndrome de Ehlers-Danlos; hiper mobilidade articular; hiperextensibilidade; instabilidade articular.

### ABSTRACT

**Introduction:** Ehlers-Danlos syndromes (EDs) are a rare group of genetic connective tissue disorders with mostly autosomal dominant inheritance, characterized by joint hypermobility, tissue hyperextensibility and fragility.

**Case description:** It is presented the case of a 13-year-old male adolescent, without a relevant personal or family history, who presents himself to a primary care well-child visit with bilateral wrist dislocation without associated pain or trauma. In the physical examination, it was evident arachnodactyly, skin hyperextensibility, striae and generalized joint hypermobility. Diagnostic criteria of EDs were applied and autoantibody tests and a transthoracic echocardiogram were ordered in order to establish differential diagnosis. On the echocardiogram, it was identified as probable ostium secundum interatrial communication. The patient was referred for Pediatric Cardiology consultation and multidisciplinary consultation Marfan/Marfan-like Syndrome, where the findings were confirmed and follow-up is maintained.

**Comment:** EDs is an underdiagnosed disease, since the characteristics found are, for the most part, assumed to be normal variants. This case demonstrates the importance of active search for connective tissue pathologies in the face of findings such as joint hypermobility and tissue fragility, in order to carry out a timely diagnosis. The family physician assumes a leading role and his continuous care is an important tool for clinical suspicion. As no directed treatment is available, its identification is crucial for the correct follow-up, guidance on possible complications, monitoring of possible pregnancy and prenatal study.

**Keywords:** Ehlers-Danlos syndrome; joint hypermobility; hyperextensibility; joint instability.

1. Médica Interna de Formação Especializada em Medicina Geral e Familiar, USF São Nicolau, ACeS Alto Ave – Guimarães, Vizela e Terras de Basto

2. Médica Assistente em Medicina Geral e Familiar, USF São Nicolau, ACeS Alto Ave – Guimarães, Vizela e Terras de Basto

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Ehlers-Danlos (sED) corresponde a um grupo raro e heterogêneo de doenças genéticas do tecido conjuntivo,<sup>1-3</sup> com hereditariedade, maioritariamente, autossômica dominante, e com uma prevalência média estimada de 1:5000,<sup>1,4</sup> classificando-se em 13 subtipos.<sup>1,3</sup> Caracteriza-se clinicamente por hiper-mobilidade articular, hiperelasticidade e fragilidade tecidual generalizada.<sup>1-3</sup> Contudo, a sintomatologia evidenciada varia dependendo do subtipo de sED presente, podendo não surgir todas as características descritas acima ou haver evidência de sinais e sintomas mais específicos. No caso do subtipo hiper-mobilidade, o mais comum, para além das características supracitadas, o doente apresenta frequentemente luxações e subluxações articulares, assim como dor crónica articular. O subtipo clássico, também dos mais frequentes, tem um maior atingimento cutâneo, evidenciando-se a pele com textura aveludada e dispersas estrias atróficas. Já no caso do subtipo vascular, o mais grave, existe uma maior fragilidade a nível vascular e orgânico, podendo ocorrer, mais facilmente, disseções arteriais, roturas de aneurismas e roturas de órgãos.<sup>3,5</sup>

Na génese desta síndrome estão mutações patogénicas envolvidas na síntese, metabolismo e deposição dos vários tipos de colagénio (colagénio tipo I, III e V), assim como, numa minoria dos subtipos, mutações que envolvem outras proteínas constituintes da matriz extracelular.<sup>2,6,7</sup> A matriz extracelular corresponde a uma rede estrutural complexa não celular que suporta as células do tecido conjuntivo. Alterações na génese das proteínas fundamentais desta matriz, como o colagénio, têm interferência com o desenvolvimento tecidual de todos os sistemas do organismo, desde a pele até aos vasos. Interferem, ainda, com a cicatrização de feridas e envelhecimento, levando ao surgimento de uma ampla variedade de sintomas, como descrito anteriormente.<sup>8</sup>

Segundo a classificação internacional de sED de 2017, já existem mutações genéticas identificadas para o diagnóstico de todos os subtipos de sED, excetuando o subtipo hiper-mobilidade. Atendendo à variabilidade fenotípica e heterogeneidade genética dos vários subtipos de sED, o diagnóstico molecular é de extrema importância. Este permite identificar com certeza o subtipo em causa, definindo, consequentemente, o tipo de hereditariedade presente, riscos, complicações e prognóstico associados, permitindo um melhor acompanhamento clínico daquele doente.<sup>3</sup>

Assim, a diagnóstico diferencial entre os vários subtipos de sED vai ter em conta a sintomatologia presente, o grau de atingimento articular, cutâneo e vascular, assim como a história familiar e o diagnóstico molecular.<sup>3</sup>

Para além do diagnóstico diferencial entre os vários subtipos de sED, importa, também fazer o diagnóstico diferencial com outras patologias do tecido conjuntivo, como *osteogenesis imperfecta* tipo I, síndrome de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz, doenças autoimunes com queixas musculoesqueléticas, patologias como fibromialgia e fadiga crónica, assim como com o próprio espectro de hiper-mobilidade. Nas primeiras três patologias, a realização de testes genéticos auxilia o diagnóstico diferencial, assim como a presença de características clínicas particulares como queixas auditivas, dentárias e oculares na *osteogenesis imperfecta*; alta envergadura, com alterações do esterno (como pectus excavatum) e patologia na raiz da aorta na síndrome de Marfan e a identificação da tríade de úvula bifida/fenda do palato, hipertelorismo e aneurisma da aorta na síndrome de Loeys-Dietz. Pelas queixas recorrentes, por vezes, inespecíficas de dor crónica musculoesquelética pode-se suspeitar da presença de fibromialgia ou fadiga crónica, contudo a evidência da sintomatologia típica de sED com hiper-mobilidade articular, laxidez ligamentar e fragilidade tecidual, orienta o diagnóstico.<sup>8</sup>

Quanto à aparente alteração da mobilidade articular, criou-se a designação de distúrbios do espectro da hiper-mobilidade. Este espectro varia desde a capacidade de mobilização articular acima da média, mas assintomática, sem patologia, até à presença do subtipo hiper-mobilidade da sED.<sup>1,9</sup> O aparecimento de outros sinais ou sintomas, num continuum de observação, pode auxiliar à identificação de patologia e à necessidade de seguimento clínico. É nestas circunstâncias que importa aplicar os critérios de diagnóstico da sED subtipo hiper-mobilidade. Uma vez que não existe uma mutação genética associada a este subtipo, o que define o diagnóstico é o cumprimento de uma série de critérios clínicos estabelecidos desde 2017.<sup>3</sup> Assim, é essencial alertar para a suspeita clínica desta patologia, por forma a estabelecer o diagnóstico atempado e a correta orientação destes doentes.

## DESCRIÇÃO DO CASO

Adolescente de 13 anos, género masculino, sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo, sem medicação habitual.

Em novembro de 2021 recorre a consulta de vigilância de Saúde Infantil e Juvenil da sua unidade de

saúde familiar, acompanhado pela mãe.

Quando questionado relativamente a intercorrências desde a última consulta, referia deslocação bilateral espontânea dos punhos há cerca de dois meses. Negava trauma ou dor associadas.

Quando questionada, a mãe referia que o adolescente sempre foi “muito flexível” (*sic*), fazendo com facilidade os exercícios de ginástica mais exigentes. Associadamente, referia presença de equimoses frequentes. Negava petéquias ou hemorragias espontâneas. Negava manifestações extra musculoesqueléticas ou extra cutâneas.

Ao exame objetivo, apresentava bom aspeto geral. Foram calculadas as medidas antropométricas do adolescente, evidenciando: peso de 48,8 kg (percentil (P<sub>50</sub> - P<sub>75</sub>); altura de 152 cm (P<sub>25</sub> - P<sub>50</sub>) e IMC de 21,1 kg/m<sup>2</sup> (P<sub>75</sub> - P<sub>85</sub>, segundo as curvas de crescimento de IMC da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2006), mantendo uma velocidade de crescimento dentro dos seus percentis habituais, segundo as curvas de crescimento do Boletim de Saúde Infantil e Juvenil. Apresentava pressão arterial de 115/59 mmHg (P<sub>41</sub> - P<sub>72</sub>, segundo a tabela de avaliação de pressão arterial do *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*).

Apresentava uma auscultação cardiopulmonar normal, assim como uma avaliação abdominal sem alterações.

Ao exame musculoesquelético evidenciava luxação bilateral dos punhos, sem queixas algicas à palpação ou mobilização (Figura 1).



Figura 1. Luxação bilateral dos punhos.

Adicionalmente destacava-se aracnodactilia (Figura 2), sinal de Walker positivo, hiperextensibilidade cutânea marcada (Figura 3), e estrias cutâneas nos membros inferiores (Figura 4).

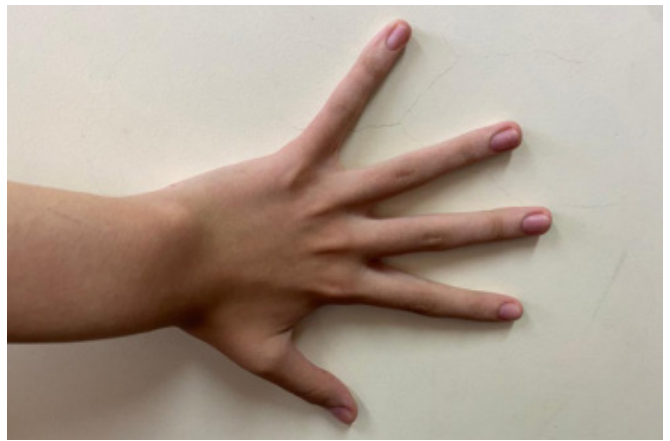


Figura 2. Aracnodactilia.



Figura 3. Hiperextensibilidade cutânea.

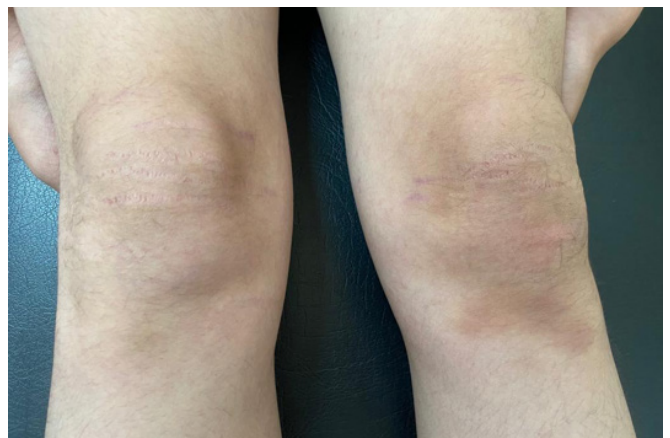


Figura 4. Estrias cutâneas.

Foi testada a hiper mobilidade articular (Figuras 5 e 6), sendo aplicada a escala de Beighton. O adolescente foi capaz de fazer bilateralmente: dorsiflexão passiva da 5ª metacarpofalângica acima de 90°; aposição passiva do polegar à região flexora do antebraço; hiperextensão passiva do cotovelo e do joelho acima de 10° e flexão anterior do tronco, com joelhos estendidos, tocando com as palmas no chão. Teve um total de nove pontos (pontuação máxima) na escala de Beighton, o que indica hiper mobilidade articular. Não existiam sinais inflamatórios de qualquer articulação avaliada.



Figura 5. Hiper mobilidade articular.

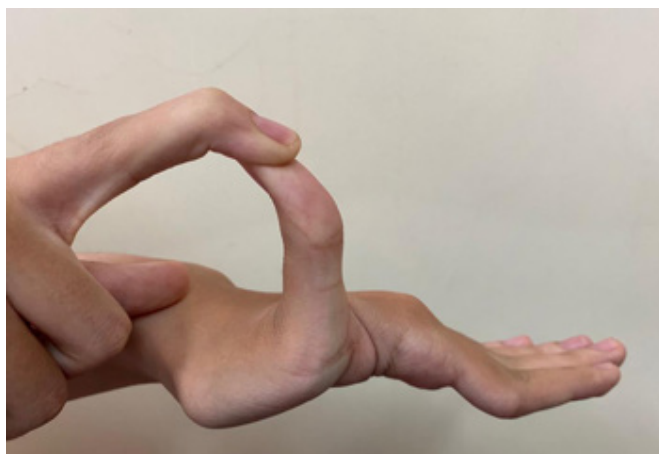


Figura 6. Hiper mobilidade articular.

Não foram evidentes dismorfias, deformidades torácicas, cifose ou escoliose, nem deformidades do pé. Sem herniações palpáveis ou nódulos/massas observáveis.

Atendendo à entrevista clínica e às alterações evidenciadas ao exame objetivo, colocou-se a hipótese da presença de sED, provável subtipo hiper mobilidade.

Neste contexto, para avaliação de diagnósticos diferenciais, foi solicitado estudo analítico com fator reumatóide, anticorpos antinucleares e anticorpos anti ds-DNA, para exclusão de doença autoimune e ecocardiograma transtorácico para exclusão de síndrome de Marfan e síndrome de Loeys-Dietz. O estudo revelou-se sem alterações de relevo, à exceção do ecocardiograma que foi sugestivo de comunicação interauricular tipo *ostium secundum*.

Foi solicitada observação em contexto de consulta externa de Pediatria e Cardiologia Pediátrica, tendo sido orientado para consulta multidisciplinar síndrome Marfan/Marfan-like.

Em consulta multidisciplinar foram confirmados os achados reportados, tendo sido solicitada avaliação complementar com prova de esforço e consulta de Genética Médica.

## COMENTÁRIO

A sED é uma doença rara, por vezes subdiagnosticada. As características encontradas são, na maioria das vezes, assumidas como variantes do normal, especialmente no subtipo hiper mobilidade. Apesar do diagnóstico definitivo requerer, geralmente, testes genéticos e/ou bioquímicos, deve ser suspeitado em caso de: fragilidade cutânea, cicatrizes atróficas ou hiper extensibilidade cutânea; hiper mobilidade articular; luxações ou subluxações articulares sem trauma; prolapsos pélvicos ou hérnia abdominal em doentes jovens e ruptura de órgãos ou disseção inexplicada de vasos.<sup>1,3</sup>

Assim, na presença de alguns destes achados, importa rever os critérios de diagnóstico desta síndrome atendendo ao subtipo mais provável. Neste caso em particular, o subtipo mais provável é o subtipo hiper mobilidade, estabelecendo-se o diagnóstico quando presentes os três critérios clínicos principais, uma vez que não existe, ainda, mutação genética associada a este subtipo.<sup>3</sup>

- Critério um: hiper mobilidade articular generalizada, evidente através da aplicação da escala de Beighton.

- Critério dois: presença de pelo menos dois grupos positivos dos três possíveis (A, B, C). O grupo A corresponde à identificação de 12 características fenotípicas, sendo necessária a presença de pelo menos cinco para o grupo ser positivo. Aqui inserem-se sinais cutâneos como pele suave e aveludada, hiper extensibilidade cutânea, estrias cutâneas, cicatrizes atróficas e pápulas piezogénicas; sinais musculoesqueléticos como aracnodactilia e relação envergadura-altura  $\geq 1.05$ , assim como manifestações extra sistemas cutâneo e musculoesquelético como hérnias abdominais recorrentes, prolapsos perineais, palato estreito, prolapso da válvula mitral e dilatação da raiz da aorta. O grupo B diz respeito à presença de história familiar da síndrome. O grupo C corresponde à identificação de três características musculoesqueléticas típicas, sendo necessária a presença de pelo menos uma para o grupo ser considerado positivo. Aqui inclui-se dor musculoesquelética recorrente de um ou mais membros, por, pelo menos, três meses; dor crónica generalizada por mais de três meses e luxação/subluxação ou instabilidade articular recorrente, na ausência de trauma.

- Critério três: exclusão de características que apontem para um diagnóstico alternativo, seja um subtipo diferente de sED ou outra patologia alternativa, como doença autoimune ou síndrome de Marfan.<sup>3</sup>



De acordo com o descrito no caso clínico apresentado, o doente cumpre na totalidade o critério um e três. Quanto ao critério dois, o doente cumpre 5 de 12 características possíveis do grupo A. Não cumpre o grupo B. Cumpre o grupo C pela luxação bilateral dos punhos sem trauma associado. Assim, apresenta positividade em dois grupos (A e C), cumprindo, também, o critério dois. Conclui-se, então, que o doente cumpre os três critérios de diagnóstico necessários para o diagnóstico de sED do subtipo hiper mobilidade.

O caso apresentado demonstra a importância da procura ativa de patologias do tecido conjuntivo perante achados como hiper mobilidade articular e fragilidade tecidual, por forma a realizar um diagnóstico atempado. Não se encontrando disponível um tratamento dirigido, a sua identificação é crucial para o correto seguimento, orientação de eventuais complicações, acompanhamento de eventual gravidez e estudo pré-natal.

Estudos demonstram que o subtipo hiper mobilidade da sED não se associa a uma maior mortalidade nos indivíduos afetados, contudo, pode ter um grande impacto pela sua morbilidade. Sabe-se que se os doentes estiverem instruídos quanto à sua doença e o tipo de situações ou desportos a evitar para diminuir o risco de trauma, esta morbilidade pode ser minimizada. De outra forma, esta patologia pode-se tornar muito limitativa.<sup>8</sup> Para além das limitações físicas, estes doentes experienciam, muitas vezes, dano psicológico. Este associa-se à dificuldade no estabelecimento do diagnóstico, sentindo pouca valorização dos profissionais de saúde para as suas queixas, dificuldades no controlo da dor crónica, assim como frustração pelas restrições necessárias para controlo da sua patologia.<sup>8,10</sup> Assim, após o diagnóstico desta doença, é essencial a implementação de medidas para melhorar o seu prognóstico. Para isso deve-se explicar ao doente a sua patologia e o seu caráter crónico, assim como as implicações da mesma no seu dia-a-dia. Caso existam sintomas agudos a necessitar de avaliação, o doente deve ser orientado, se necessário, para a respetiva especialidade como Pediatria, Ortopedia e/ou Medicina Física e de Reabilitação, para controlo das queixas. Caso não existam sintomas agudos a necessitar de intervenção, deve-se orientar a gestão da doença crónica. Mais de 90% dos doentes com sED subtipo hiper mobilidade vão apresentar dor crónica generalizada. O controlo deste sintoma torna-se essencial para a melhoria da qualidade de vida destes doentes. A abordagem da dor crónica deve ser multidisciplinar, incluindo fisioterapia,

terapia cognitiva comportamental e intervenção farmacológica. A fisioterapia permitirá fazer um reforço muscular, de forma a melhorar o suporte articular e evitar recorrências de luxações articulares, como era o caso do doente em estudo. A terapêutica cognitiva comportamental, apesar de não ter uma evidência tão forte nesta patologia, pode ajudar na dessensibilização à dor crónica. Quanto à intervenção farmacológica, esta deve ser ajustada caso a caso, tendo em conta a escala da dor e a segurança dos fármacos. A utilização de anti-inflamatórios não esteróides deve ser protelada, tendo em conta os seus riscos hemorrágicos, já os opioides podem ter aqui o seu papel. No entanto, são necessários estudos mais robustos que possam elucidar sobre a melhor forma de gerir as queixas dos doentes com sED subtipo hiper mobilidade.<sup>10</sup>

Assim, conclui-se que o médico de família assume um papel preponderante nesta patologia, sendo os seus cuidados em continuidade uma importante ferramenta para a suspeição clínica. Para além da suspeição clínica, é fundamental o seu papel na correta e atempada referenciação, permitindo que os doentes possam ser geridos por uma equipa multidisciplinar, reduzindo dessa forma a morbilidade da doença.



#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Gensemer C, Burks R, Kautz S, Judge DP, Lavallee M, Norris RA. Hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnosis, and poorly understood causes. *Dev Dyn*. 2021;250(3):318-44.
- 2- DynaMed: Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) [Internet]. [consultado em abril de 2022] Disponível em: <https://www.dynamed.com/condition/ehlers-danlos-syndrome-eds>.
- 3- 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.
- 4- The Ehlers-Danlos Society: Are the Ehlers-Danlos Syndromes and hypermobility spectrum disorders rare or common? [Internet] [consultado em abril de 2022] Disponível em: <https://www.ehlers-danlos.com/is-eds-rare-or-common>.
- 5- Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):40-7.
- 6- Mao JR, Bristow J. The Ehlers-Danlos syndrome: on beyond collagens. *Journal of Clinical Investigation*. 2001 May 1;107(9):1063-9.
- 7- Scicluna K, Formosa MM, Farrugia R, Borg I. Hypermobile <scp>Ehlers-Danlos</scp> syndrome: A review and a critical appraisal of published genetic research to date. *Clin Genet*. 2022 Jan 14;101(1):20-31.
- 8- Miklovic T, Sieg VC. Ehlers Danlos Syndrome. [Updated 2022 Jun 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549814/?report=classic>.
- 9- Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz, 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 C Semin Med Genet*. 2017;175(1):48-69.
- 10- Whalen KC, Crone W. Multidisciplinary Approach to Treating Chronic Pain in Patients with Ehlers-Danlos Syndrome: Critically Appraised Topic. *J Pain Res*. 2022 Sep;Volume 15:2893-904.

**CONFLITOS DE INTERESSE:**

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

**CORRESPONDÊNCIA:**

Flávia Vitória Marques Barbosa Gonçalves  
njvitoria@hotmail.com

**CONTRIBUIÇÃO AUTORAL:**

FG: Segunda avaliação e seguimento clínico do doente; Escrita do primeiro manuscrito, revisão e aceitação finais para publicação.

VO: Segunda avaliação e seguimento clínico do doente; Processamento das fotografias clínicas; Auxílio na escrita do artigo, revisão geral e aceitação final para publicação.

FC: Avaliação inicial do doente; Colheita do consentimento informado; Auxílio na escrita do artigo, revisão geral e aceitação final para publicação.

RECEBIDO: 28 de setembro de 2022 | ACEITE: 19 de junho de 2023