



1048 - CUANDO EL PRIMER SÍNTOMA ES UNA EMERGENCIA. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DEL EHLERS-DANLOS VASCULAR

Covadonga Junco Dopico¹, Daniel Benito-Sendín García², Pilar Sánchez Latasa¹, Nora Sabrina Gutiérrez Sampedro¹, Rocío Benito Sánchez³, Jose Ramón González Porras⁴, Sara Álvaro Sánchez⁵, María Belén García Berrocal⁶, Jose María Bastida Bermejo⁴ y María Luisa Pérez García¹

¹Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Salamanca, España. ²Universidad de Salamanca (USAL), Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, España. ³Centro de Investigación del Cáncer (CSIC), Salamanca, España. ⁴Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, España. ⁵Asesoramiento Genético, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España. ⁶Bioquímica Clínica/Análisis Clínicos, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Salamanca, España.

Resumen

Objetivos: El objetivo principal fue caracterizar clínica y molecularmente a los pacientes con diagnóstico de síndrome de Ehlers-Danlos vascular (vEDS) en nuestro centro. Como objetivos secundarios: identificar el síntoma guía de sospecha diagnóstica; reevaluar las manifestaciones clínicas y familiares y aplicar escalas estandarizadas de sangrado e hiperlaxitud y comparar los hallazgos con la literatura.

Métodos: Estudio observacional descriptivo ambispectivo de 10 pacientes con vEDS. Se recopilaron datos clínicos, familiares y genéticos, evaluando hiperlaxitud y sangrado mediante Beighton e ISTH-BAT. El análisis genético se realizó por secuenciación masiva (NGS) y mediante Sanger en estudios de segregación familiar. Las variantes se clasificaron según criterios ACMG/AMP. La revisión bibliográfica siguió el diagrama PRISMA. El análisis estadístico se realizó con SPSS v.29.0.1.0.

Resultados: Se incluyeron 10 pacientes de 8 familias distintas (mediana de edad al diagnóstico: 36 años; rango 14-69; 2 *post mortem*), sin diferencias por sexo. Siete fueron casos índices diagnosticados tras evento clínico; tres mediante estudio familiar. La manifestación inicial más frecuente fue el evento vascular (5 casos), principalmente aneurismas, seguido de hematomas viscerales (2). Los servicios más implicados en la sospecha inicial fueron cirugía vascular, medicina interna y UCI. Las manifestaciones más comunes fueron cardiovasculares (87,5%), seguidas de musculoesqueléticas y dermatológicas. La mediana del test de Beighton fue 2 (0-5) y en ISTH-BAT fue de 3 (0-7). Todos los pacientes vivos habían requerido al menos una intervención quirúrgica, algunas programadas y otras por complicaciones vasculares agudas como hemoperitoneo. Seis pacientes estaban en tratamiento con celiprolol. Se identificaron 9 variantes genéticas en COL3A1: 5 *missense* que afectaban a glicina (grupo I), 2 *splicing* (grupo II) y 2 *missense* sin sustitución de glicina (grupo III). Un paciente fallecido no pudo ser analizado. Según criterios ACMG/AMP: 6 se clasificaron como significado incierto, 2 probablemente patogénica y 1 patogénica. Dos variantes no estaban descritas (tabla 1). Se observó correlación genotipo-fenotipo: las variantes del grupo I se asociaron a fenotipos más graves y en los pacientes con ISTH-BAT elevado se identificaron principalmente variantes que afectaban al *splicing* (tabla 2).

Paciente	Síntoma guía	Gen	Exón	Tipo de mutación	Clasificación por grupo	C.DNA	Proteína	Clasificación
F1P1	Pseudoaneurisma	COL3A1	i6	Splicing	Grupo II	c.582+6T>G	-	VUS
F2P1	Varices	COL3A1	i6	Splicing	Grupo II	c.1149+5G>A	p.Gly351_Pro383del	VUS
F3P1	Diseccción carotídea	COL3A1	26	Missense	Grupo III	c.1850A>G	p.Gln617Arg	VUS
F4P1	Hematoma vaginal	COL3A1	27	Missense	Grupo I	c.1889G>A	p.Gly630Glu	VUS
F5P1	Aneurismas	COL3A1	36	Missense	Grupo I	c.2491G>C	p.Gly831Arg	LP
F5P2	Estudio familiar	COL3A1	36	Missense	Grupo I	c.2491G>C	p.Gly831Arg	LP

F6P1	Dilatación raíz aorta	COL3A1	41	Missense	Grupo III	c.2975G>A	p.Arg992His	VUS
F6P2	Estudio familiar	COL3A1	41	Missense	Grupo III	c.2975G>A	p.Arg992His	VUS
F7P1	Disección de aorta	COL3A1	45	Missense	Grupo I	c.3266G>A	p.Gly1089Asp	Patogénica
F8P1	Hematoma perihepático							

VUS:
variant of uncertain significance
; LP: *likely pathogenic*.

Paciente	Edad/Sexo	Tipo de variante	Grupo mutacional	Características clínicas principales	ISTH-BAT
----------	-----------	------------------	------------------	--------------------------------------	----------

F1P1	34F	<i>Splicing</i>	II	Pseudoaneurisma de tibial posterior, hematomas espontáneos, gingivorragias, hiperlaxitud articular, pie plano	6
F2P1	25F	<i>Splicing</i>	II	Varices (diagnóstico tras safenectomía), sangrados tras extracción dental que precisaron hemostasia quirúrgica, hematomas y sangrado de heridas	6
F4P1	38F	<i>Missense</i>	I	Hematoma vaginal posparto precisando cirugía urgente para control de hemorragia. Hiperlaxitud, cicatrices atróficas, prolapso mitral, hematomas espontáneos	6
F5P1	35F	<i>Missense</i>	I	Aneurismas en múltiples localizaciones (arteria iliaca externa, arterias glúteas, femoral común izquierda). Intervenida por hemoperitoneo espontáneo por rotura de arteria esplénica	ND
F5P2	14M	<i>Missense</i>	I	Aracnodactilia, hiperlaxitud (B = 4), insuficiencia valvular	0
F7P1	27F	<i>Missense</i>	I	Disección aórtica fatal (causa de fallecimiento). Diagnóstico realizado en autopsia	ND

ND: no disponible.

Discusión: Nuestra cohorte supera el número esperado según la prevalencia estimada en nuestra área de salud (3-7 casos), lo que sugiere mejora en la identificación del vEDS. A nivel clínico y de edad de diagnóstico, nuestros datos coinciden con cohortes internacionales, aunque genéticamente se observa un predominio de variantes del grupo II y la presencia de dos variantes no descritas. El 40% de los pacientes había presentado un evento vascular al diagnóstico. La heterogeneidad de los servicios implicados y el retraso en el diagnóstico refuerza la necesidad de concienciación y formación médica específica, así como un abordaje multidisciplinar. El 75% de nuestra cohorte recibe celiprolol, porcentaje considerable en comparación con otras series, con potencial beneficio en supervivencia y sin efectos adversos reseñables.

Conclusiones: Nuestro estudio muestra una prevalencia mayor de la estimada, reflejando una mayor sospecha y diagnóstico tras eventos vasculares graves. Hemos comprobado una correlación genotipo-fenotipo y descrito 2 nuevas variantes. La variedad de servicios implicados resalta la importancia de formación médica transversal y el seguimiento multidisciplinar en vEDS.