

VOLUMEN 10 NÚMERO ESPECIAL 2016



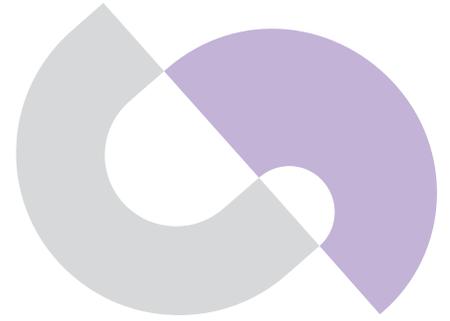
**Cuadernos de
Neuropsicología**

**Panamerican Journal
of Neuropsychology**

**SPECIAL
ISSUE
2016**

**SINDROME DE
EHLERS-
DANLOS**

ISSN: 0718 - 4123



Cuadernos de Neuropsicología

Panamerican Journal of Neuropsychology

Cuadernos de Neuropsicología / Panamerican Journal of Neuropsychology, cuatrimestral editada por el Centro de Estudios Académicos en Neuropsicología (CAEN) www.neuropsicologia.cl, desde 2007, destinada a la difusión de revisiones, reflexiones e investigaciones originales, buscando el diálogo de la psicología con las ciencias biológicas como una herramienta de apoyo a la formación universitaria e investigación en áreas como la neuropsicología, neurología, psiquiatría, psicología entre otras.

Cuadernos de Neuropsicología / Panamerican Journal of Neuropsychology, publica artículos originales, traducciones, reseñas, entrevistas y debates que articulen un punto crítico y abierto frente a los avances

en el estudio del sistema nervioso y su vínculo con los fenómenos mentales. Junto con un proceso de revisión de pares (peer review) sus criterios de exclusión se basan en la calidad de los trabajos propuestos y su utilidad en el campo formativo de la disciplina.

Posee número identificativo ISSN, por lo que es una revista catalogada según las normas de las Publicaciones Seriadas y se encuentra indexada en la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe REDALYC y la Emerging Sources Citation Index ESCI, parte de Thomson Reuters, además de ser parte del Directory of Open Access Journals DOAJ, Revistas Electrónicas en Psicología PEPSIC, DIALNET, INFOCyT, Latindex catálogo entre otras.

Cuadernos de Neuropsicología es miembro y participa de la Asociación Chilena de Revistas Científicas de Psicología, de la Asociación de Revistas Académicas de Humanidades y Ciencias Sociales y del Foro de Editores Científicos de Chile.

Para citas bibliográficas la abreviatura ISSN de Cuadernos de Neuropsicología será; Cuad. Neuropsicol.

SUSCRIPCIÓN Y CONTACTO cuadernos@neuropsicologia.cl / polanco.roberto@gmail.com



Cuadernos de Neuropsicología
Panamerican Journal of Neuropsychology



ASOCIACIÓN
CHILENA DE
REVISTAS
CIENTÍFICAS
DE PSICOLOGÍA



CAEN



MININAGRÁFICA

Director / Editor.

Roberto Polanco – Carrasco [@editorcnps]
Asociación Chilena de Revistas
Científicas de Psicología

Editor Número Especial.

Carolina Baeza-Velasco
Instituto de Psicología, Universidad Paris Descartes
- Sorbonne Paris Cité, Francia.

Comité Editorial Internacional.

Pastor Cea Merino (Chile-España)
Felipe Soto Pérez (Chile-España)
Cláudia de Paiva Caltabiano (Brasil)
Ezequiel Benito (Argentina)
Marco Peña (Perú)
Manuel Franco Marti (España)

Portada.

Fotografía Jael Guerra G.

Diseño Gráfico Editorial.

MininaGráfica [www.mininagrafica.com]

Dirección de Arte.

MininaGráfica

Soporte y gestión de contenidos web.

Mauricio Garrido A.

Contacto en Redes Sociales.



Alfredo Ardila,
Florida International University, (USA)

Fernando Cárdenas.
Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento Departamento
de Psicología, Universidad de los Andes (Colombia).

Norma Coppari de Vera,
Universidad Católica de Asunción, (Paraguay).

Judith L. Gibbons,
Saint Louis University (USA).

Juan Carlos Godoy,
Universidad Nacional de Córdoba, (Argentina).

Jaime Grodzinski,
Clinical forensic and clinical neuropsychology. Consultor
Veteran Hospital, (USA)

Marisol Lamprea R.
Universidad Nacional de Colombia (Colombia)

Hugo Klappenbach,
Universidad de San Luis (Argentina)

Wilson Lopez Lopez,
Universidad Javeriana, Bogotá, (Colombia)

Alba Mustaca,
Universidad de Buenos Aires, (Argentina)

Marcio Soto Añari,
Universidad Católica San Pablo Arequipa, (Perú)

Javier Tirapu Ustarroz,
Servicio Neuropsicología Complejo Hospitalario de Navarra.
Fundación Argibide, (España).

Edil Torres Rivera,
University of Florida, (USA)

Manuel A. Franco Martín.
Jefe de Servicio de Psiquiatría del Complejo Asistencial de
Zamora
Director área de investigación Instituto Ibérico de Investigación
en Psicociencias (Fundación Intras)
Profesor Universidad Salamanca. (España)

Albert Galaburda, M.D.
Emily Fisher Landau Professor of Neurology (Neuroscience)
Harvard Medical School
Director, Cognitive Neurology Unit
Beth Israel Deaconess Medical Center
Co-Director, Harvard University's Mind Brain and Behavior
Interfaculty Initiative

Mariane Krause J.
Pontificia Universidad Católica de Chile (Chile)

José Emilio García
Universidad Católica de Asunción (Paraguay)



Tabla de Contenidos

ISSN 0718 – 4123

Presentación

¿Por qué un número especial sobre los Síndromes de Ehlers-Danlos? / Roberto Polanco-Carrasco 10-12

Editorial

Comunicar la vivencia del Ehlers-Danlos / Carolina Baeza-Velasco 13-16

Originales

Historia y Actualidad del Síndrome de Ehlers-Danlos-Tschernogobow / Claude Hamonet; Lucette Ducret; Khaled Layadi; Carolina Baeza-Velasco 17-31

Hiperlaxitud y Síndrome de Ehlers-Danlos: Clínica y calidad de vida de los pacientes / Jaime F. Bravo 32-44

Reconocimiento y tratamiento de los síndromes de Ehlers-Danlos: Necesidad de un enfoque pluridisciplinario / Silvia Morlino; Caterina Piedimonte; Marco Castori 45-60

Psicopatología de la hiperlaxitud articular / Andrea Bulbena-Cabré; Carolina Baeza-Velasco; Guillem Pailhez; Luis M. Martín-López; Nuria Mallorquí-Bagué; Antonio Bulbena Vilarrasa 61-70

Trastornos cognitivos en el síndrome de Ehlers-Danlos / Caroline Bourdon; Marie de Jouvencel; Carolina Baeza-Velasco; Claude Hamonet 71-77

Empoderamiento, experiencia de vida y asociaciones de pacientes con Síndrome Ehlers-Danlos / Gloria Pino-Ramírez 78-94

Reconocimiento y tratamiento de los síndromes de Ehlers-Danlos: Necesidad de un enfoque pluridisciplinario / Silvia Morlino; Caterina Piedimonte; Marco Castori 95-109

Table of Contents

ISSN 0718 – 4123

Presentation

¿Por qué un número especial sobre los Síndromes de Ehlers-Danlos? / Roberto Polanco-Carrasco 10-12

Editorial

Comunicar la vivencia del Ehlers-Danlos / Carolina Baeza-Velasco 13-16

Original Papers

Ehlers-Danlos-Tschernogobow syndromes: Historical and current aspects / Claude Hamonet; Lucette Ducret; Khaled Layadi; Carolina Baeza-Velasco 17-31

Hypermobility and Ehlers-Danlos syndromes: Clinical aspects and patient's quality of life / Jaime F. Bravo 32-44

Recognizing and treating Ehlers-Danlos syndrome(s): the need for a multidisciplinary approach / Silvia Morlino; Caterina Piedimonte; Marco Castori 45-60

Psychopathology of joint hypermobility / Andrea Bulbena-Cabré; Carolina Baeza-Velasco; Guillem Pailhez; Luis M. Martín-López; Nuria Mallorquí-Bagué; Antonio Bulbena Vilarrasa 61-70

Cognitive problems related to Ehlers-Danlos syndromes / Caroline Bourdon; Marie de Jouvencel; Carolina Baeza-Velasco; Claude Hamonet 71-77

Empowerment, life experience and Ehlers-Danlos Syndrome patient associations / Gloria Pino-Ramírez 78-94

Recognizing and treating Ehlers-Danlos syndrome(s): the need for a multidisciplinary approach / Silvia Morlino; Caterina Piedimonte; Marco Castori 95-109

Tabela de Conteúdos

ISSN 0718 – 4123

Presentacion

¿Por qué un número especial sobre los Síndromes de Ehlers-Danlos? / Roberto Polanco-Carrasco 10-12

Editorial

Comunicar la vivencia del Ehlers-Danlos / Carolina Baeza-Velasco 13-16

Originales

História e Atualidade da síndrome de Ehlers-Danlos-Tschernogobow / Claude Hamonet; Lucette Ducret; Khaled Layadi; Carolina Baeza-Velasco 17-31

Hiperlaxitude e Síndrome de Ehlers-Danlos: Clínica e qualidade de vida dos pacientes / Jaime F. Bravo 32-44

Reconhecimento e tratamento das síndromes de Ehlers-Danlos: necessidade de um enfoque pluridisciplinário / Sílvia Morlino; Caterina Piedimonte; Marco Castori 45-60

Psicopatologia das articulações hiper móveis / Andrea Bulbena-Cabré; Carolina Baeza-Velasco; Guillem Pailhez; Luis M. Martín-López; Nuria Mallorquí-Bagué; Antonio Bulbena Vilarrasa 61-70

Transtornos cognitivos na síndrome de Ehlers-Danlos / Caroline Bourdon; Marie de Jouvencel; Carolina Baeza-Velasco; Claude Hamonet 71-77

Empoderamiento, experiência de vida e associações de pacientes com Síndrome de Ehlers-Danlos / Gloria Pino-Ramírez 78-94

Reconhecimento e tratamento das síndromes de Ehlers-Danlos: necessidade de um enfoque pluridisciplinário / Sílvia Morlino; Caterina Piedimonte; Marco Castori 95-109

¿Por qué un número especial sobre los Síndromes de Ehlers-Danlos?

Roberto Polanco-Carrasco [1]

¿Por qué un número especial sobre los Síndromes de Ehlers-Danlos? / Roberto Polanco-Carrasco

La Organización Mundial de la Salud nos recuerda que la información es fundamental para la mejora de la salud de la población (Grad, 2002). Así, el objetivo de la comunicación en ciencias de la salud será, entre otros, el potenciar la *alfabetización en salud* para que así las personas involucradas (pacientes y profesionales) puedan tomar decisiones individuales y colectivas (clínicas, propuestas de políticas públicas...) basadas en la evidencia disponible.

La *alfabetización en salud* empezó a adquirir importancia a principios de este siglo, cuando en *Current Bibliographies of Medicine* apareció una definición que más tarde se integraría a la política sanitaria de los Estados Unidos: "La alfabetización en salud es el grado en que los individuos tienen la capacidad de obtener, procesar y comprender la información sanitaria básica y los servicios necesarios para tomar las decisiones apropiadas acerca de su salud" (Ratzan y Parker, 2000). Para fomentar de manera concreta el proceso de alfabetización, es básico poder garantizar el acceso al conocimiento de las diferentes especialidades del campo de la salud, velando por que ese conocimiento sea transmitido de manera clara.

Frente a estos desafíos, el papel de toda publicación científica es contribuir a la difusión de los resultados de los estudios en diversas patologías -incluso las menos frecuentes o subdiagnosticadas- procurando para ello una visibilidad más allá de los claustros académicos o congresos de la especialidad. En este sentido, valía la pena el esfuerzo de elaborar este número especial sobre los síndromes de Ehlers-Danlos, y publicar el trabajo de especialistas en estas patologías que, al ser poco conocidas, suelen ser tardíamente diagnosticada con todos los problemas que eso conlleva.

Publicar en español y con acceso abierto artículos de autores provenientes de diferentes latitudes, es nuestro aporte editorial para llegar a más profesionales y docentes de las carreras de la salud y a la población en general, con la esperanza de que estos conocimientos ayuden a una mejor gestión clínica de las personas afectadas y motive nuevos estudios ligados a la realidad latinoamericana. 

¿Por qué un número especial sobre los Síndromes de Ehlers-Danlos? / Roberto Polanco-Carrasco

REFERENCIAS

- Grad, F. P. (2002). The preamble of the Constitution of the World Health Organization. *Bulletin of the World Health Organization*, 80, 981–984.
- Ratzan, S., & Parker, R. M. (2000). Introduction. In C. R. Selden, M. Zorn, S. Ratzan, & R. M. Parker (Eds.), *National library of medicine current bibliographies in medicine: Health literacy*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services.
- United Nations. (2015). *Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development*. Consultado en <https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld>

Comunicar la vivencia del Ehlers-Danlos

Carolina Baeza-Velasco [1]

Este número especial está dedicado a los síndromes de Ehlers-Danlos (SED), con énfasis en el subtipo hiper móvil, también llamado Síndrome de Hiperlaxitud Articular (Tinkle et al., 2009) que es el más frecuente. Poco conocidos, no sólo por la población general sino también por los profesionales de la salud, los SED constituyen un grupo de enfermedades hereditarias del tejido conectivo que incluye formas clínicas heterogéneas, que van desde formas leves a otras que presentan riesgo vital.

Para introducir al lector no familiarizado con estas patologías, quizás la manera más didáctica es comenzar por el colágeno, que forma las fibras colágenas que se encuentran en la mayoría de los tipos de tejido conectivo. Para entender la función de esta proteína que es el colágeno, se suele usar la imagen del adhesivo: es el adhesivo del cuerpo. Esto debido a que es el responsable de la cohesión de los tejidos y órganos. Es lo que le da solidez a las estructuras de soporte tales como músculos, huesos, tendones y cartílagos... Entonces cuando por defectos moleculares del colágeno la adhesión y soporte del cuerpo es deficiente, la consecuencia general es la fragilidad, y esto en varios órganos debido a la gran distribución del colágeno en el cuerpo. Una descripción de los SED más detallada será propuesta en los artículos que componen este número, pero esta imagen simple aunque sin duda reduccionista, puede servir de punto de entrada a la comprensión de los SED, e invita a cuestionarnos por la vivencia y los correlatos psicológicos de heredar un defecto que produce una deficiencia en la estabilidad y solidez física.

Evidenciar esta patología y comunicar su vivencia no es ejercicio fácil. Aunque potencialmente incapacitantes, gran parte de los múltiples síntomas son invisibles, y quienes los padecen pueden presentar una apariencia

que Grahame (2003) describió como “engañosamente buena” (*deceptively well*) en referencia al subtipo hiper móvil. Como el defecto genético en este subtipo no ha sido dilucidado, a diferencia de lo que ocurre en la mayoría de los subtipos de SED (Castori et al., 2012), es el solapamiento clínico entre las otras enfermedades hereditarias del colágeno y la forma hiper móvil lo que se utiliza como prueba presunta de que forma parte de este grupo de trastornos (Grahame, 1999). En este contexto y sin prueba biológica confirmatoria para el diagnóstico del subtipo más prevalente, el desinterés y la incredulidad reinan. Así, la clínica como siempre es clave, y este síndrome requiere de una clínica con una escucha atenta, curiosa, holística y adaptada al carácter multisistémico de la patología. Esto no es fácil considerando la fragmentación, especialización y tecnologización de la atención médica actual. Como lo señala Knight (2015), esta patología requiere de una aproximación narrativa de la medicina, lo que apunta a una disponibilidad y receptividad a la historia del otro, a la historia de su enfermedad (ver trabajos de Rita Charon sobre medicina narrativa). Los pacientes afectados tienen mucho que decir en general, no sólo acerca de la descripción compleja de un síndrome polifacético que pone en dificultad a la medicina actual, carente muchas veces de tiempo y de la mirada panorámica necesaria a su reconocimiento, sino también porque en muchos casos el padecimiento físico se acompaña de experiencias de incomprensión y de trayectorias médicas llenas de vicisitudes que llegan incluso hasta el no respeto de la dignidad (Berglund et al., 2010).

La pertinencia de este tema en *Cuadernos de Neuropsicología Panamerican Journal of Neuropsychology* es clara; la psicología y sus sub-

disciplinas (principalmente la psicología clínica, de la salud, del desarrollo y la neuropsicología) tienen mucho que contribuir a la evaluación y tratamiento de estos síndromes (Baeza-Velasco et al., 2011): en el apoyo dado a los pacientes y sus familias, en la prevención y gestión del dolor crónico y de las emociones negativas, en el desarrollo de estrategias de afrontamiento, en la evaluación y tratamiento de la psicopatología y de los trastornos del neurodesarrollo asociados, en la detección de problemas cognitivos y en la optimización de tales recursos entre otros.

El estudio de las alteraciones del colágeno y particularmente el SED hipermóvil, abre nuevas perspectivas para el estudio de las conexiones mente-cuerpo. Estos vínculos han sido estudiados por nuestro grupo desde hace varios años de una manera que podemos catalogar de moderna e integrativa, en el sentido que considera datos de la genética, la neurofisiología, la neuroimagen y especialmente de la clínica (Bulbena et al., 2015).

Esta edición especial se compone de 6 artículos de revisión. Los autores son expertos de renombre internacional e investigadores emergentes en este campo, provenientes principalmente de Europa y América y trabajando en diferentes áreas de la salud y ciencias sociales. Sus contribuciones tratan globalmente sobre aspectos históricos, clínicos somáticos y psicológicos, de empoderamiento y asociacionismo.

Esperamos que la realización de este número monográfico contribuya a fomentar el interés en este campo que requiere del esfuerzo e iniciativa de la parte de investigadores y clínicos de varias disciplinas, no sólo para profundizar los conocimientos existentes, sino también para difundirlos a la sociedad con el fin

de generar soluciones para las personas afectadas. Su realidad hoy en día, es que se ven confrontadas a una falta de reconocimiento y de propuestas por parte de los sistemas de salud a nivel internacional. 

REFERENCIAS

- Baeza-Velasco, C., Gély-Nargeot, MC., Bulbena, A., Bravo, JF. (2011). Joint hypermobility syndrome: problems that require psychological intervention. *Rheumatology International*, 31, 1131-1136.
- Berglund, B., Anne-Cathrine, M., Randers, I. (2010). Dignity not fully upheld when seeking health care: Experiences expressed by individuals suffering from Ehlers-Danlos syndrome. *Disability and Rehabilitation*, 32, 1-7.
- Bulbena, A., Pailhez, G., Bulbena-Cabré, A., Mallorqui-Bagué, N., Baeza-Velasco, C. (2015). Joint hypermobility, anxiety and psychosomatics: two and a half decades of progress toward a new phenotype. *Advances in Psychosomatic Medicine*, 34,143-157.
- Castori, M. (2012). Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: An underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatology*, 2012, 751768.
- Grahame, R. (1999). Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related?. *Archives of Disease in Childhood*, 80, 188-191.
- Grahame, R. (2003). Hypermobility and hypermobility syndrome. En: Keer R, Grahame R, (eds). *Hypermobility syndrome: Recognition and management for physiotherapists*. Elsevier. Philadelphia.
- Knight, I. (2015). The role of narrative medicine in the management of joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *American Journal of Medical Genetics*, 169C, 123-129.
- Tinkle, BT., Bird, HA., Grahame, R., Lavalley, M., Levy, HP., Sillence, D. (2009). The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome). *American Journal of Medical Genetics*, 149A, 2368-2370.

Claude Hamonet [1,2]
Lucette Ducret [2]
Khaled Layadi [3]
Carolina Baeza-Velasco [4]

Historia y Actualidad del Síndrome de Ehlers-Danlos-Tschernogobow.

Ehlers-Danlos-Tschernogobow syndromes: Historical and current aspects.

História e Atualidade da síndrome de Ehlers-Danlos-Tschernogobow.

[1] Facultad de Medicina, Universidad Paris-Est Créteil, Créteil, Francia.

[2] Unidad Ehlers-Danlos, Hospital Hôtel Dieu de Paris, Paris, Francia.

[3] Servicio de Medicina Física y Readaptación, Hospital Universitario de Oran, Oran, Argelia.

[4] Instituto de Psicología, Universidad Paris Descartes, Boulogne-Billancourt, Francia.

RESUMEN

El síndrome d'Ehlers-Danlos (SED) es un trastorno hereditario del tejido conectivo clínicamente identificado hace más de un siglo por los dermatólogos. Posteriormente reumatólogos y genetistas se implicaron en su descripción. Hoy en día y pesar de su alta frecuencia, el SED es sub-diagnosticado debido al desconocimiento de su presentación clínica. Erróneamente es generalmente descrito insistiendo en aspectos espectaculares tales como el estiramiento cutáneo y las contorsiones excesivas, pasando así por alto las manifestaciones multi-sistémicas que componen el cuadro descrito en la actualidad y que afectan severamente la salud física y psicológica de quienes lo padecen. La historia del SED ha conocido un destino paradójico. Conocer estos aspectos históricos puede ayudar, por una parte, a comprender

la falta de reconocimiento actual de esta entidad clínica, y por otra parte, a concientizar a los profesionales de la salud de la importancia de su diagnóstico.

Palabras clave: síndrome de Ehlers-Danlos, hiperlaxitud articular, trastornos hereditarios del tejido conectivo, historia médica.

ABSTRACT

The Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is an inherited disorder of connective tissue clinically identified more than a century ago by dermatologists. Later, rheumatologists and geneticists got involved in their description. Despite its high frequency, EDS is an underdiagnosed condition due to the lack of knowledge of its clinical presentation. Erroneously, EDS is generally described insisting on spectacular aspects such as skin hyperextensibility and excessive contortions, and the multisystemic manifestations that really composing the clinical picture, and that severely affect the physical and psychological health of those who suffer are neglected. The history of EDS has known a paradoxical fate. Knowing these historical aspects can help understand the current lack of recognition of this clinical entity and to

raise awareness among health professionals of the importance of their diagnosis.

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome, joint hypermobility, hereditary disorders of the connective tissue, historical aspects.

RESUMO

A síndrome d'Ehlers-Danos (SED) é um transtorno hereditário do tecido conectivo clinicamente identificado há mais de um século pelos dermatólogos. Posteriormente reumatólogos e geneticistas se implicaram em sua descrição. Hoje em dia e apesar de sua alta frequência, a SED é subdiagnosticada devido ao desconhecimento de sua apresentação clínica na comunidade médica. Erroneamente é geralmente descrita insistindo em aspectos espetaculares tais como o alongamento cutâneo e as contorsões excessivas, passando assim por alto as manifestações multissistêmicas que compõem o quadro descrito na atualidade e que afetam severamente a saúde física e psicológica de quem a padece. A história da SED conheceu um destino paradoxo, conhecer estes aspectos históricos pode ajudar, por uma parte, a

compreender a falta de reconhecimento atual desta entidade clínica, e por outra parte, a conscientizar os profissionais da saúde da importância de seu diagnóstico.

Palavras-chave: síndrome de Ehlers-Danos, articulações hiper móveis, transtornos hereditários do tecido conectivo, história médica.

Agradecimientos:

Los autores agradecen a Flora Sandoval por su colaboración en la traducción de este artículo.

Grande es nuestra falta si el origen de la miseria de nuestros pobres no viene de las leyes naturales sino de nuestras instituciones.

Charles Darwin

El peso histórico de la etiqueta de “curiosidad”

El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) ha conocido un destino paradójico. Clínicamente identificado hace 123 años (Liakat Parapia & Jackson, 2008) es en realidad un cuadro simple a reconocer y a diagnosticar. A pesar de ello, la comunidad médica lo conoce poco y mal, provocando así un retardo importante en el diagnóstico y en el tratamiento.

El SED es frecuentemente considerado más bien como una curiosidad. Esto principalmente por la hipermovilidad de las articulaciones que evoca rápidamente el contorsionismo, o por la piel demasiado elástica que nos recuerda a Jorge Albes, paciente español de 23 años presentado a la academia de Leyden en 1657 en Amsterdam por el cirujano holandés Job van Meek'ren (Van Meeckeren, 1682). Albes podía estirar la piel de su hombro derecho llevándola con su mano izquierda hasta la boca. Podía también cubrirse el rostro con la piel de su mentón y estirla hacia su pecho, así como llevar hacia su muslo la piel de sus rodillas.

La correspondencia legítima de este caso con el SED puede ser puesta en duda. Es posible hipotetizar que este paciente padecía más bien de un pseudoxantoma elástico (Hamonet et al., 2016).

Gould y Pyle (1897) en su libro “Anomalías y curiosidades en medicina” mencionan a un hombre de Budapest, que se presentaba bajo el nombre de “*Elastic-Skin man*” (figura 1) y que exhibía un estiramiento importante de la piel de todo su cuerpo y una nariz igualmente elástica. Estos autores reproducen además una fotografía de un exhibicionista llamado Feliz Wehrle, quien podía estirar ampliamente la piel así como doblar sus dedos con gran facilidad.

Figura 1. Elastic-skin man, Gould y Pyle (1897) en “Anomalías y curiosidades en medicina”.



La asimilación de estas características a una curiosidad, o incluso a una monstruosidad, fascina e inquieta a la vez y opera como mecanismo de exclusión de estas personas consideradas “anormales, marginales, extrañas e inquietantes”. como refiere el antropólogo Gould (1983) en su remarcable obra “La mal-mesure de l’homme”. Hoy en día, es en la televisión en donde podemos observar a estas personas en medio de acrobacias y trucos de magia en ciertos programas especializados. Así, ciertas imágenes históricas del síndrome destacan ese lado visible y exagerado, obstaculizando así la difusión del conocimiento del verdadero cuadro clínico.

En este contexto, muchos médicos tienden a considerar esta “curiosidad” como una “enfermedad menor, una enfermedad desdeñable” (Grahame, 2016). Según el relato de pacientes, algunos médicos concluyen sus consultas diciendo: “*Usted debería trabajar en un circo*”, poniendo atención únicamente a los dos signos que han marcado desde el principio la historia del SED (hipermovilidad y estiramiento cutáneo), pasando por alto la multiplicidad de síntomas que acompañan esta condición multi-sistémica que concierne el sostén de nuestro cuerpo: el tejido conectivo.

Es necesario entonces reconstruir esta historia llena de vicisitudes que desgraciadamente ha contribuido a la falta de reconocimiento actual del SED. Esta reconstrucción se asemeja al ensamblaje de un rompecabezas. Esta misma imagen es frecuentemente evocada de manera espontánea por nuestros pacientes, al descubrir en el examen clínico que los signos y síntomas experimentados corresponden a esta afección, teniendo así la sensación de “se reconstruir”.

Piel estirable y articulaciones demasiado móviles: el inicio de la historia

Estas manifestaciones que sobresalen en el SED: extensibilidad de la piel e hipermovilidad, llamaron naturalmente la atención de la dermatología, una de las primeras especialidades médicas a identificarlo. Así los primeros descriptores conocidos son los dermatólogos Tschernogobow (Rusia), Ehlers (Dinamarca) y Danlos (Francia), que introdujeron estos dos signos que han marcado hasta la actualidad la historia de este síndrome.

La importancia atribuida a la extensibilidad de la piel y a la movilidad excesiva de las articulaciones tendrá consecuencias adversas para las personas afectadas. En primer lugar porque en su ausencia se descartan auténticos casos de SED, y en segundo lugar porque se minimizan o se pasan por alto otros signos y síntomas que son causa frecuente de incapacidad funcional.

En 1891 el dermatólogo ruso Alexandre Nicolaiev Tschernogobow (escrito también Chernogobov o Csernogobov), presentó dos pacientes a la Sociedad de Dermatología y de Venereología de Moscú. El primero de ellos era un joven de 17 años que presentaba luxaciones repetidas, nódulos cutáneos, piel frágil e hiperextensible, múltiples cicatrices como consecuencia de traumatismos banales, dificultades de cicatrización y pseudotumores moluscoides en las rodillas, en los codos y en otras partes del cuerpo. Tschernogobow atribuía las lesiones observadas a un trastorno del tejido conectivo. La segunda paciente de 57 años, había sido operada de varios tumores y presentaba problemas de cicatrización graves (Liakat-Parapia & Jackson, 2008). Más tarde en 1900, otro caso fue presentado por Sir Malcolm Morris a la Sociedad de Dermatología de Londres (Weber, 1936).

La primera descripción completa se atribuye al médico danés Edvard Lauritz Ehlers (1863-1937) (Figura 2). El 15 de diciembre de 1900 (Ehlers, 1901), Ehlers presenta a los médicos de la Sociedad Danesa de Dermatología y Sífilografía en Copenhague, el caso de un estudiante de Derecho de 21 años, originario de la isla de Borholm (Golfo de Bosnia). Ehlers solicita en esta ocasión ayuda a sus colegas para interpretar un cuadro clínico desconocido hasta ese momento. Su presentación se titula “*Cutis laxa, tendencia a hemorragias de la piel, laxitud de varias articulaciones (caso para diagnóstico)*” y será publicada en alemán. En esta presentación, además del estiramiento y la hipermovilidad, Ehlers evoca una buena parte de las manifestaciones clínicas del SED actualmente descritas tales como las hemorragias, la fragilidad cutánea, las luxaciones y la disautonomía:

“El paciente sufrió hasta los 8 años de hematomas producidos por traumatismos mínimos... Los dedos son el centro de subluxaciones externas casi en ángulo recto. El paciente sufre frecuentemente de luxaciones espontáneas de las rodillas que debe corregir caminando... Hay un aumento de la sudoración. La

marcha es un poco atáxica y titubeante. El paciente tiene la sensación permanente de frío cutáneo en las extremidades”.

Ehlers sugiere además el carácter hereditario del síndrome, al mencionar que el padre de su paciente presentaba diferentes manifestaciones articulares

Figura 2. Edvard Lauritz Ehlers (1863-1937)



denominadas “crisis de gota”, lo que era un diagnóstico banal en esa época. Podríamos pensar que se trataba de la expresión de crisis articulares dolorosas del SED que conocemos bien hoy en día.

En 1907, Cohn presenta el caso de un enfermo “*con piel de caucho (cutis laxa)*” en el IX° Congreso de la Sociedad Alemana de Dermatología. Esta presentación pasara desapercibida. En 1908, Henri Alexandre Danlos, físico y dermatólogo francés (el primero en haber introducido las agujas de radio en casos de cáncer de piel) asociado a M. Pautrier, presenta a la Sociedad Francesa

de Dermatología y de Sifilografía de París “*un caso de cutis laxa con tumores por contusiones crónicas en los codos y rodillas*”. Danlos destaca dos signos: la delgadez anormal de la piel y su estiramiento extraordinario que él compara a la de “*una delgada capa de caucho*”.

El énfasis puesto en el hiper estiramiento cutáneo tendrá consecuencias negativas en la actitud de médicos frente de este síndrome, ya que muchos descartan el diagnóstico en ausencia de “estiramiento extraordinario” de la piel. Hoy en día sabemos que en realidad en ciertas formas del SED el estiramiento es moderado y puede estar incluso ausente.

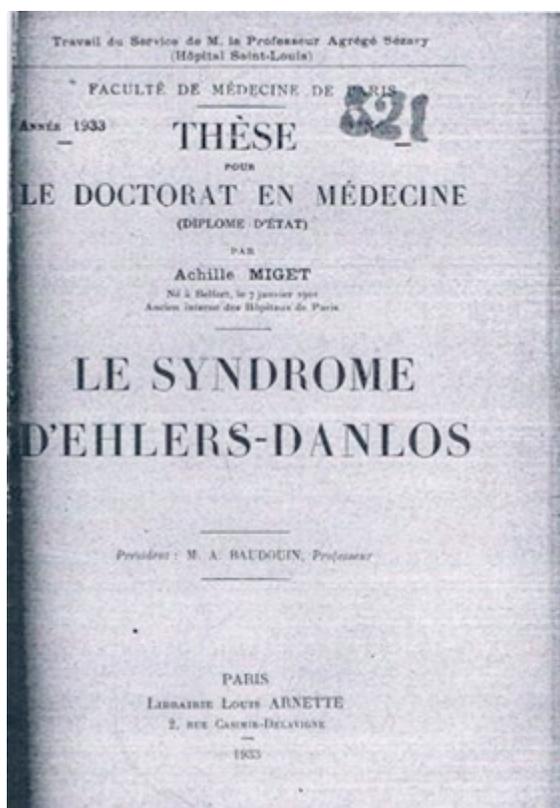
Las remarcas de Archille Miget (1933) en su tesis de medicina realizada en el hospital Saint-Louis de Paris (figura 3), en relación a la singularidad de la piel del paciente de Danlos (que además de ser estirable conserva la elasticidad, lo que no se observa frecuentemente en el SED), llevan a pensar que lo que Danlos describió es probablemente un caso de pseudoxantoma elástico. A pesar de este hecho, Miget reunirá en el mismo epónimo Ehlers y Danlos, siguiendo la proposición que Schulmann y Levy Coblentz habían hecho en 1932 (Schulman & Lévy-Coblentz, 1932) de dar este nombre a esta nueva enfermedad. Esto es confirmado en 1936 por Frédérick Parkes-Weber quién sugiere también la denominación del síndrome de Ehlers-Danlos.

El SED en reumatología y en genética

La historia continúa con la implicación de dos disciplinas médicas: la reumatología y la genética.

Lamentablemente, se atribuyó al síndrome el carácter de benigno, como lo señala Grahame (2016) cuando habla del “*síndrome de hiper movilidad articular*”, que es la denominación que los reumatólogos dan al SED de tipo hiper móvil. Se puede considerar benigno en comparación a otros tipos de SED que tienen riesgo vital, pero este adjetivo minimiza las consecuencias de los síntomas en la vida de los pacientes en términos

Figura 3. Tesis de Medicina de Achille Miget. Paris, 1933.



de discapacidad. Reumatólogos como Grahame en Inglaterra (1999) y Bravo en Latinoamérica (2009) han hecho considerables avances en la descripción clínica enriqueciendo la lista de síntomas: dolores, fatiga, problemas digestivos, disautonomía, etc. (Gazit, Nahir & Grahame, 2003). Grahame desarrolla los criterios diagnósticos según Brighton (Grahame, Bird & Dolan, 2000), para el síndrome de hiper movilidad articular, que comporta dos criterios principales: un puntaje superior a 4 en el score de Beighton (Beighton et al., 1973) y dolores articulares desde hace 3 meses, y dolores de 4 o más articulaciones. Los criterios menores incluyen las estrías,

epicondilitis, luxaciones, etc. Finalmente, estos criterios reúnen las descripciones históricas y se aproximan a las observaciones que serán hechas por los genetistas.

La genética se implica a partir de 1949. La característica familiar es demostrada por Johnson y Falls (1949) quienes prueban el carácter hereditario dominante del síndrome a partir de un árbol genealógico de 123 personas en 6 generaciones. Además, Jansen (1955) demuestra que el entrelazamiento de las fibras de colágeno es menos ajustada en la piel de una persona con SED que en la piel de una persona control, explicando así las manifestaciones clínicas.

En 1966, Mc Kusick evoca la heterogeneidad genética del síndrome y lo incluye como un nuevo desorden hereditario del tejido conectivo. Él lo clasifica en el mismo grupo que el síndrome de Marfan, la ostogénesis imperfecta y el síndrome de Hurler (Mac Kusick, 1998).

En 1977, una primera clasificación del SED es propuesta por Barrabas (1967; 1972). Esta clasificación comporta 3 tipos: clásica, varicosa y arterial. El tipo arterial es el mismo descrito en 1932 por Sack que la había denominado "*status dysvascularis*" (Sack, 1935-1936). Es el síndrome de Sack-Barrabas convertido en el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV, caracterizado por la mutación del COL3A1 (Pope, Martin & Lichtenstein, 1975).

En 1968, una transmisión ligada al cromosoma X es puesto en evidencia por Beighton. En 1969, basado en la observación de 100 pacientes este mismo investigador propone cinco formas distintas clínicamente identificables: el tipo *gravis* o tipo I, el tipo *mitis* o tipo II, el tipo hipermóvil o tipo III, el tipo equimótico o tipo IV correspondiente al tipo arterial de Barrabas y el *X-linked syndrome* o tipo V (Beighton, 1969).

Beighton dará su nombre al test de hiper movilidad o score de Beighton de 9 puntos (Beighton, 1973). Este método servirá de referencia para muchos clínicos. Beighton y su escuela establecen una clasificación basada en las mutaciones del colágeno. Esta clasificación

que comienza con once tipos en Berlín (Beighton et al. 1986), es reducida a seis tipos en la última versión de Villefranche (Beighton, De Paepe, Steimann, Tsipouras & Wenstrup, 1998). En la práctica se observan principalmente tres: forma clásica, hiper móvil y vascular. Esta última forma preocupa muchos a los pacientes ya que ha sido descrita como precozmente letal (40 años) con el riesgo de ruptura de aneurisma y el rasgamiento grave de órganos (ruptura del útero por ejemplo). Este cuadro clínico felizmente es raro. En los criterios de la clasificación de Villefranche (Beighton et al., 1998) faltan la mayoría de los síntomas del SED tales como son actualmente descritos, lo que constituye un obstáculo a su utilización para diagnosticarlo y crea muchas confusiones que perjudican a los pacientes. Al parecer, como lo indica Tinkle (Tinkle, Bird, Grahame, Lavalley, Levy & Silence, 2009), el síndrome de hiperlaxitud articular descritos por los reumatólogos y el síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil de los genetistas son una sola entidad clínica que requieren de las mismas prevenciones y contra indicaciones especialmente frente a los riesgos iatrogénicos. Esta unicidad semiológica debe darse a conocer para hacer evolucionar el desconocimiento y la incertidumbre existente en el plano médico y en el plano social. Según Grahame (2016) *“desafortunadamente los pacientes que sufren de SED no son bien tratados por los médicos. No son ni escuchados, ni creídos, ni bien diagnosticados, ni correctamente tratados”*.

El SED en la actualidad

El SED es una condición frecuente (un millón de personas afectadas en Francia, Hamonet et al. 2014) y no debería seguir encerrada en un estrecho marco de enfermedades raras y huérfanas. Es una enfermedad hereditaria, autosómica, ampliamente transmisible: la observación atenta de las familias de nuestros pacientes, nos muestra que en la casi totalidad de los casos, en una familia, todos los hijos sufren el síndrome si uno de los

padres lo presenta. A veces, son los dos padres que son afectados, haciendo notar así la alta prevalencia de esta afección.

Las mujeres consultan más (80%) ya que las manifestaciones clínicas son más severas en ellas, debido al factor hormonal que acentúa el progreso de su enfermedad (pubertad, ciclos, embarazos, partos, menopausia).

El retraso en el diagnóstico es importante, (hasta 23 años de retraso en promedio en nuestra cohorte en Francia). En este contexto los pacientes están expuestos a errores médicos, a riesgos iatrogénicos inducidos por los tratamientos (quirúrgicos, medicamentosos, osteopáticos, psiquiátricos con internamientos abusivos, etc.). El desconocimiento médico o la banalización de los síntomas (frecuencia de dolores y de la hiperestesia difusa), orientan el diagnóstico frecuentemente hacia la fibromialgia, cuadro que hoy en día “domina la escena reumatológica” (Grahame, 2008). Frente a la sospecha de fibromialgia, el SED debe de ser sistemáticamente considerado en el diagnóstico diferencial. Nuestra experiencia en cerca de 2.500 pacientes, es que muchos de ellos han sido primeramente diagnosticados de fibromialgia recibiendo tratamientos infructuosos o que han deteriorado su estado.

El diagnóstico del SED es estrictamente clínico y basado en el reagrupamiento de diferentes manifestaciones en diferentes zonas del cuerpo (cutáneas, buco-dentales, musculo-articulares, vasculares, respiratorias, digestivas, urinarias, otorrinolaringológicas, oftalmológicas, vestibulares, ginecológicas, neurovegetativas, distónicas, cognitivas). Esta multiplicidad no debe sorprender. Desgraciadamente los pacientes tienden a no ser tomados en serio. La evocación del síndrome de Munchausen no es rara.

Las manifestaciones clínicas, pueden experimentarse desde el nacimiento (eje.: luxación de la cadera) o comenzar desde los primeros meses de vida (eje.: constipación, reflujo, equimosis, otitis) o en los primeros

años (eje.: hipermovilidad, piel delgada y frágil, cansancio importante, inestabilidad de la marcha con caídas repetidas, dolores abdominales fuertes, hinchazón del estomago, dolores musculo-articulares generalizados, migrañas, bronquitis, bloqueos respiratorios llamados asmatiformes, esguinces, extremidades frías, problemas de la deglución, cansancio visual, miopía, híperacusia, hiperosmia, dentición anárquica, paladar ojival, signo de Gorlin, etc.). Durante la infancia, se puede observar una tendencia a la hiperactividad con dificultades de atención. Por otro lado, la inteligencia suele ser aguda, con un buen rendimiento en el colegio. A pesar de, o gracias a la hipermovilidad, las habilidades deportivas tienden a ser buenas (eje.: danza, gimnasia, etc.). Al llegar a la adolescencia las habilidades escolares persisten, pero las habilidades deportivas tienden a disminuir considerablemente. Los dolores son mayores y más frecuentes lo que causa el alejamiento del deporte. La astenia se instala acompañada de migrañas y problemas importantes de sueño, lo que perturba de manera considerable la vida escolar y social del adolescente. La disautonomía se manifiesta primordialmente con hipotensión, desmayos, crisis de taquicardia, escalofríos, sudores abundantes. El impacto de los síntomas en la esfera educacional y profesional puede ser importante con una restricción considerable de las actividades.

Un diagnóstico adecuado del SED requiere una lista de síntomas evocadores además de la evaluación de la severidad. La tabla 1 muestra la lista de síntomas utilizada en nuestro centro. Esta ha sido objeto de una primera validación con un grupo control de pacientes sin la enfermedad de Ehlers-Danlos (Hamonet et al., 2015).

Según Hamonet et al., (2014), todo el cuerpo es doloroso. Estos dolores son: articulares y peri-articulares, (98%, muy intensos en 82% de los casos), musculares (82%), abdominales (77%), torácicos (71%), genitales (75%), migrañas (84%), hiperestesia cutánea (39%). La fatiga también es muy frecuente (96%), así

como los problemas de propiocepción y del control del movimiento: pseudo-esguinces (86%), dislocaciones (90%), hipermovilidad (97%). Entre las alteraciones de la piel encontramos: delgadez (91%), fragilidad (87%), estrías (64%), retraso de la cicatrización (85%). Las hemorragias las encontramos en 92% de los pacientes. Las manifestaciones gastrointestinales como el reflujo gastroesofágico son muy prevalentes (80-85%). El "bloqueo" respiratorio con sensación de ahogamiento se observa en 65% de nuestros pacientes. Frecuentes son también las complicaciones bucodentales (81%), las manifestaciones del oído: híperacusia, sordera (57%), tinitus (69%), hiperosmia (69%), vértigos (80%). Los problemas oftalmológicos: fatiga visual (86%), miopía (56%) son comunes. Entre las manifestaciones ginecológicas y obstétricas encontramos principalmente: reglas abundantes (76%), dismenorrea (72%), dispareunia (43%) y una alta frecuencia de abortos espontáneos (Hugon-Rodin et al., 2016). La disautonomía se manifiesta con: friolerosidad (77%), sudoraciones abundantes (74%), pseudo síndrome de Raynaud (74%) y una aceleración del ritmo cardiaco (66%). Los problemas cognitivos incluyen: alteración de la memoria de trabajo, de la atención y de la cognición espacial (Baeza-Velasco et al., 2016). También se pueden añadir las distonías (Hamonet & César, 2014).

El carácter familiar (incluyendo las formas ligeras, incompletas o parciales), contribuyen ampliamente al diagnóstico de una enfermedad hereditaria. Esto en la ausencia actualmente de test genéticos en las formas comunes que representan la inmensa mayoría de los casos encontrados.

Aspectos fisiopatológicos y de tratamiento

El SED es una enfermedad del colágeno, es decir del entrelazamiento de todos los tejidos conjuntivos que constituyen nuestro cuerpo. En este sentido hay que considerar el rol del tejido conjuntivo en la resistencia de

Tabla 1. Lista de signos de síntomas del SED, Hôtel Dieu de Paris.

Control médico y Certificado Médico Syndrome de Ehlers-Danlos Hôtel Dieu de Paris		0: ausente 1: poco importante 2: medianamente importante 3: importante 4: muy importante	
Apellidos:			
Nombres:			
Sexo: F/M	Fecha de Nacimiento:		
Lateralidad:			
Talla:	Peso:		
Edad de diagnóstico:			
Edad de primeros síntomas:			
Edad del último control:			
Casos en la familia: si no			
Actividad:			
Fecha del examen:			
Apellido del evaluador:			
Dolores:			
Articulares o peri articulares	0 1 2 3 4		
Musculares	0 1 2 3 4		
Abdominales	0 1 2 3 4		
Genitales	0 1 2 3 4		
Caja torácica	0 1 2 3 4		
Híper estesia cutánea	0 1 2 3 4		
Migrañas y/o cefaleas	0 1 2 3 4		
Cansancio	0 1 2 3 4		
Problemas del sueño	0 1 2 3 4		
Desordenes articulares y locomotores			
Híper movilidad articular	0 1 2 3 4		
Puntaje de Beighton	0 1 2 3 4		
Examen de Cypel	0 1 2 3 4		
Retracciones isquiotibiales	0 1 2 3 4		
Esguinces o pseudo esguinces	0 1 2 3 4		
Subluxaciones – luxaciones			
Crujidos-----	0 1 2 3 4		
Problemas de propiocepción	0 1 2 3 4		
Escoliosis	0 1 2 3 4		
Retracción plantaria	0 1 2 3 4		
Distonia	0 1 2 3 4		
Manifestaciones cutáneas			
Fineza y transparencia de la piel	0 1 2 3 4		
Cicatrización difícil	0 1 2 3 4		
Estrías	0 1 2 3 4		
Híper estirabilidad	0 1 2 3 4		
Disautonomía			
Frialdad	0 1 2 3 4		
Intolerancia al calor	0 1 2 3 4		
Fiebre inexplicable	0 1 2 3 4		
Sudoración abundante	0 1 2 3 4		
Sequia conjuntiva	0 1 2 3 4		
Sequia bucal	0 1 2 3 4		
Taquicardias	0 1 2 3 4		
Hipotensión	0 1 2 3 4		
Trastornos vasculares de las extremidades	0 1 2 3 4		
Modificaciones cardiovasculares			
Modificación morfo-cardiaca	0 1 2 3 4		
Alteraciones de las arterias	0 1 2 3 4		
Hemorroides	0 1 2 3 4		
Sintoma(s) dominante(s)			
Índice de severidad			
		Manifestaciones hemorrágicas	
		Hemorragias cutáneas	0 1 2 3 4
		Hemorragias nasales	0 1 2 3 4
		Hemorragias gingivales	0 1 2 3 4
		Hemorragias genitales	0 1 2 3 4
		Manifestaciones digestivas y parietales	
		Constipación	0 1 2 3 4
		Hinchazón	0 1 2 3 4
		Atragantamientos	0 1 2 3 4
		Disfagia	0 1 2 3 4
		Cálculos biliares	0 1 2 3 4
		Reflujo gastroesofágico	0 1 2 3 4
		Hernias de la pared abdominal	0 1 2 3 4
		Cirugía del abdomen	0 1 2 3 4
		Estado vesico-esfinterial y perineal	
		Disuria (disminución o no necesidad)	0 1 2 3 4
		Incontinencia e imperiosidad de la necesidad de orinar	0 1 2 3 4
		Prolapso	0 1 2 3 4
		Infecciones urinarias	0 1 2 3 4
		Manifestaciones buco-dentales	
		Temporo-maxilares	0 1 2 3 4
		Dientes	0 1 2 3 4
		Encillas y mucosa bucal	0 1 2 3 4
		Ortodoncia	0 1 2 3 4
		Manifestaciones otorrinolaringológicas	
		Hiperacusia	0 1 2 3 4
		Disminución de la audición	0 1 2 3 4
		Percepción bilateral	0 1 2 3 4
		Acufenos	0 1 2 3 4
		Hiperosmia	0 1 2 3 4
		Vértigos	0 1 2 3 4
		Manifestaciones oftalmológicas	
		Miopía	0 1 2 3 4
		Fatiga visual	0 1 2 3 4
		Diplopía	0 1 2 3 4
		Manifestaciones respiratorias	
		Bloqueos	0 1 2 3 4
		Dificultad para respirar	0 1 2 3 4
		Bronquitis a repetición	0 1 2 3 4
		Afecciones de las vía aérea superior	0 1 2 3 4
		Disfonía	0 1 2 3 4
		Sexualidad y reproducción	
		Dispareunia	0 1 2 3 4
		Dificultades de erección	0 1 2 3 4
		Procreación, alumbramiento	0 1 2 3 4
		Abortos espontáneos	0 1 2 3 4
		Manifestaciones de la espera cognitiva	
		Memoria de trabajo	0 1 2 3 4
		Atención	0 1 2 3 4
		Concentración	0 1 2 3 4
		Orientación espacial	0 1 2 3 4
		Orientación temporal	0 1 2 3 4
		Emotividad	0 1 2 3 4
		Ansiedad	0 1 2 3 4
		Fobia	0 1 2 3 4
		Firma y sello	

los tejidos y como soporte de los captosres que proveen a los centros de la regulación consciente, automática y vegetativa, las informaciones necesarias a una buena regulación de nuestra economía humana. Esta percepción, que Sherrington (1906) llama propiocepción, es un verdadero sexto sentido, ya que nos informa en permanencia de lo que pasa en nuestro cuerpo (interna y externamente) y sobre la relación de nuestro cuerpo con el medio ambiente. El SED es una enfermedad de la propiocepción, lo que permite interpretar sus manifestaciones y dar una línea de acción a sus tratamientos. La eficacia de estos, sirven como argumento terapéutico para el diagnóstico.

La mejora en el conocimiento clínico del SED, que va más allá de las descripciones propuestas por los genetistas, ha permitido establecer relaciones entre los síntomas, muchos de ellos ignorados en las clasificaciones establecidas. Este conocimiento resulta en una hipótesis explicativa única de la variedad de síntomas: la alteración de la percepción del cuerpo debido a los cambios en la reactividad de los tejidos conectivos en la que están situados los diversos captosres. Esta sería responsable del dolor, de los trastornos de control motor, voluntario y automático, así como de la regulación de las funciones vegetativas. La disautonomía generalizada ayuda a entender las dificultades de orden vascular de entrega de oxígeno a los tejidos, principalmente cerebrales y musculares al origen de la fatiga y del síndrome ortostático postural. Estas interpretaciones reciben el apoyo de la respuesta positiva de nuestros pacientes a tratamientos tales como las órtesis propioceptivas (eje.: vestimentas compresivas) y la oxigenoterapia. Las técnicas de posturología y ortóptica aportan el uso de prismas, aparatos ortopédicos y bucales.

Esta orientación terapéutica es recomendada según nuestra experiencia clínica, en combinación a la exclusión de tratamientos con posibles efectos iatrogénicos (eje.: corticoides, morfina, anti-inflamatorios sin protección gastrointestinal, cirugía ortopédica). Hay que añadir

los efectos beneficiosos que hemos observado de la L-DOPA en la distonía, de la melatonina en el sueño, de la L-carnitina para la fatiga, de las inyecciones locales (musculares, tendinosas) de lidocaína y de los métodos de reeducación propioceptiva incluyendo el Tai Chi, la natación y el mantenimiento de la actividad física para solicitar constantemente a los centros reguladores. Las dificultades cognitivas necesitan de reeducación específica (trabajo con neuropsicólogo). Los partos deben ser particularmente supervisados. La psicoterapia es recomendada para la gestión del dolor y los problemas emocionales. Adicionalmente hemos visto algunas mejorías con el uso de cámaras hiperbáricas y simuladores de ingravidez.

Conclusión

Nuestra experiencia que se apoya en una cohorte de 2500 pacientes vistos en 17 años, nos indica la existencia de una entidad clínica homogénea, expresión clínica polimorfa de un síndrome de la propiocepción global. Los dolores difusos, la fatiga extrema, los problemas de la locomoción, la tendencia a la hemorragia, la disautonomía, la fragilidad cutánea, la hipersensorialidad (dolores, audición, olfacción, equilibrio), los problemas cognitivos y la constatación de manifestaciones idénticas en los miembros de una misma familia permiten orientar el diagnóstico.

A pesar de algunas resistencias, la doctrina que se impone, es aquella de la semejanza del síndrome de hiperlaxitud articular de los reumatólogos y el SED tipo III o hiper móvil descrito por los genetistas. Nosotros vamos más lejos y pensamos que el cuadro clínico del SED es único, solo que con formas clínicas variadas. Existe una enfermedad de Ehlers-Danlos y no "varios síndromes de Ehlers-Danlos".

La hiper movilidad articular, que es muy frecuente en el SED, es lejos de ser el signo más importante de esta patología. La hiper movilidad no es la responsable de las

dificultades funcionales observadas, y no es suficiente (incluso no es necesaria) para el diagnóstico. El lugar que se le dio es excesivo, como la de su correspondiente semiológico tradicional: la hiperestirabilidad de la piel. En este sentido, es fundamental establecer una nueva descripción del SED que permita dimensionar que se trata de un problema importante de salud pública, tanto por su alta frecuencia como por el descuido del que es objeto. 

Received: 28/05/2016

Accepted: 10/09/2016

REFERENCIAS

- Baeza-Velasco, C., Bourdon, C., de Jouvencel, M., Brock, I., & Hamonet, C. (2-5 Mayo, 2016). *Cognitive function in females with Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome hypermobility type*. (Poster). Ehlers-Danlos International Symposium, New York, USA.
- Barrabas, A.P. (1967). Heterogeneity of the Ehlers-Danlos syndrome: description of three clinical types and a hypothesis to explain the basic defect(s). *British Medical Journal*, 2, 5552.
- Barrabas, A.P. (1972). Vascular complications in the Ehlers-Danlos syndrome: with special reference to the "arterial type" or Sack's syndrome. *Journal of Cardiovascular Surgery*, 13, 160-167.
- Beighton, P., De Paepe, A., Steimann, B., Tsipouras, P. & Wenstrup, R.J. (1998). Ehlers-Danlos syndrome: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *American Journal of Medical Genetics*, 77, 31–37.
- Beighton, P., De Paepe, A., Danks, D., Finidori, G., Gedde-Dahl, T., Goodman, R., et al. (1988). International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *American Journal of Medical Genetics*, 29:581–594.
- Beighton, P., Solomon, L., & Soskolne, C. (1973). Articular mobility in an African population. *Annals of the Rheumatic Diseases* 32, 413Y8.
- Beighton, P. (1969). Price A., Lord J., Dickson E. Variants of the Ehlers-Danlos syndrome : clinical, biochemical, haematological, and chromosomal features of 100 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 28, 228-245
- Beighton, P. (1970). *The Ehlers-Danlos Syndrome*. William Heinemann, Medical Books.
- Bravo, J.F. (2009). Ehlers-Danlos syndrome (EDS), with special emphasis in the joint hypermobility syndrome. *Revista Médica de Chile*, 137, 1488-1497.
- Chernogobov, N-A (1891). Über *einen Fall von Cutis laxa*. (Presentation at the first meeting of Moscow Dermatologic and Venerologic Society, Nov 13, 1891.) Monatshefte für praktische. Dermatologie, Hamburg, 1892, 14: 76.
- Cohn, P. (1907). Présentation d'un malade avec peau en caoutchouc (cutis laxa) avec des modifications circonscrites de la peau sous formes d'encoures, brun-rouge répressibles (IXe congrès des sociétés allemandes de dermatologie, P. 107, P. 415.
- Danlos, A. (1908). Un cas de cutis laxa avec tumeurs par contusion chronique des coudes et des genoux (xanthome juvénile pseudo-diabétique de MM Hallopeau et Macé de Lépinay) *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie*, 19,70-72
- Ehlers, E. (1901). *Cutis laxa. Neigung zu Haemorrhagien in der Haut, Lockering mehrerer Artikulationen*. Dermatologische Zeitschrift, Berlin, 8, 173-174.
- Gazit, Y., Nahir, AM, Grahame, R., al. (2003). Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *The American Journal of Medicine*, 115, 33-40.
- Gould, G.M. & Pyle, W.L. (1897). *Anomalies and Curiosities of Medicine*. W.B. Saunders & Co., Philadelphia.
- Gould, S.J. (1983). *La mal-mesure de l'Homme*. Editions Ramsay, Paris.

- Grahame R. (1999). Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? *Archives of Disease in Childhood*, 80, 188–91.
- Grahame R., Bird HA., Dolan, AL., et al. (2000). The revised Brighton (1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome. *Journal of Rheumatology*, 27, 1779, 2000.
- Grahame, R. (2008). Hypermobility: an important but often neglected area within rheumatology. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 4, 522- 524.
- Grahame, R. (2016). Le syndrome d'hypermobilité. Introduction du premier colloque international francophone «Les traitements du syndrome d'Ehlers-Danlos» du 7 mars 2015). *Journal de Réadaptation Médicale*, 36, 7-8.
- Hamonet, Cl., Gompel, A., Raffray, Y., Zeitoun, J.D., Delarue, M., Vlamynck, E., Haidar, R., & Mazaltarine, G. (2014). Les douleurs multiples du syndrome d'Ehlers-Danlos. proposition d'un protocole thérapeutique. *Docteurs*, 15, 264-277.
- Hamonet, C., Gompel, A., Mazaltarine, G., Brock., Baeza-Velasco, C., Zeitoun, J.D., Bienvenu, B., (2015). Ehlers-Danlos Syndrome or Disease. *Journal of Syndromes*. 2,(1)5.
- Hamonet, C., Ducret, L., Baeza-Velasco, C., Layadi, K. (2016). Ehlers-Danlos-Tschernogobow : Le refus médical actuel conséquence de l'histoire contrariée de cette maladie. *Histoire de Sciences Médicales. Histoire de Sciences Médicales*, 50, 29-41.
- Hamonet, C., Césaró, P. (2014). Ehlers-Danlos and dystonia. Positive effects of amantadine. *Presse Médicale*, 43, 1017-8.
- Hugo-Rodin, J., Lebégue, G., Becourt, S., Hamonet, C., Gompel, A. (2016). Gynecologic symptoms and the influence on reproductive life in 386 women with hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome : a cohort study. *Orphanet Journal of Rare Disease*, 11, 124.
- Jansen, L.H. (1955). The structure of the connective tissue, an explanation of the symptoms of the Ehlers-Danlos syndrome. *Dermatologica*, 110, 108-120
- Johnson S.A.M. & Falls H.F., (1949). Ehlers- syndrome. A clinical and genetic study. *Archives of Dermatology and Syphilology*, 60, 82-105
- Liakat-Parapia, A. & Jackson, C. (2008). Ehlers-Danlos syndrome—a historical review. *British Journal of Hematology*, 141, 32–35.
- Mac Kusick, V.A. (1998). *Mendelian inheritance in Man. A catalog of genes and genetics disorders*. 12th ed. Baltimore & London: The John Hopkins University Press.
- Miget, A. (1933). *Le syndrome d'Ehlers-Danlos*. Thèse Médecine, Paris.
- Pope, F.M., Martin, G.R., Lichtenstein, J.R., et al. (1975). Patients with Ehlers-Danlos type IV lack type III collagen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the Unites States of America*, 72, 1314-1316.
- Sack, G. (1935-1936). Status dysvascularis, ein Fall von besonderer Zeereislichkeit der Blutgefäße. *Deutsches Archiv für klinische Medizin, Leipzig*, 178: 663-669.
- Sherrington, C. (1906). *The Integrative Action of the Nervous System*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

- Schulman E., Lévy-Coblentz G. (1932). Hyperelasticité cutanée (cutis laxa) et laxité articulaire avec fragilité anormale de la peau et tumeurs molluscoïdes post-traumatiques (syndrome de Danlos). *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie*, 39, 1252-1256.
- Tschernogobow, A. (1892) Cutis Laxa (Presentation at first meeting of Moscow). Dermatologic and Venereology Society, Nov 13, 1891). *Monatshefte für Praktische Dermatologie*, 14, 76.
- Tinkle, BT., Bird, HA., Grahame, R., Lavalley, M., Levy, HP., & Sillence, D. (2009). The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome). *American Journal of Medical Genetics A*. 149A, 2368–70.
- Van Meeckeren, JA. (1682). *De dilatabilitate extraordinaria cutis*. En observations mediochirurgicae. Amsterdam.
- Weber, F.P. (1936). The Ehlers-Danlos syndrome. *British Journal of Dermatology and Syphilis*, 48, 609.

*Hiperlaxitud y Síndrome de Ehlers-Danlos:
Clínica y calidad de vida de los pacientes.*

*Hypermobility and Ehlers-Danlos syndromes:
Clinical aspects and patient's quality of life.*

*Hiperlaxitude e Síndrome de Ehlers-Danlos:
Clínica e qualidade de vida dos pacientes.*

[1] Departamento de Reumatología. Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile. Profesor Clínico de facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago. Email: jaime.bravos@gmail.com web: www.reumatologia-dr-bravo.cl

RESUMEN

Existe una real necesidad de mejorar el conocimiento actual del Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA), que para la mayoría de los autores sería lo mismo que el Síndrome de Ehlers-Danlos Hiper móvil (también llamado SED tipo III). Esta es una condición congénita, emergente, muy prevalente, frecuentemente infra-diagnosticada en la mayoría de los países y que suele causar importantes problemas de salud. Adolescentes y adultos jóvenes pueden desarrollar Osteoporosis, Osteoartritis temprana y/o Disautonomía. Muchos enfermos con SED-III tienen síntomas y signos sugerentes de Fibromialgia y son generalmente mal diagnosticados. En el presente trabajo se enfatiza la deteriorada calidad de vida física y mental que pueden tener estos enfermos, debido no solo a la enfermedad misma, sino también al desconocimiento del diagnóstico por parte de los profesionales de la salud. Se

discuten además brevemente otras enfermedades Hereditarias del Tejido Conectivo.

Palabras clave: Hiper movilidad articular; Síndrome de Hiper movilidad Articular; Síndrome de Ehlers-Danlos; Disautonomía; Marfán; Osteogénesis Imperfecta.

ABSTRACT

There is an urgent need to increase the Joint Hyper mobility Syndrome (JHS) awareness, that for most authors is the same as the Ehlers-Danlos Hyper mobility type (formerly called EDS type III) that is a congenital, very prevalent and emergent condition, frequently undiagnosed in most countries, which usually can cause significant health problems. Adolescents and young adults may develop osteoporosis, early osteoarthritis and/or dysautonomia, which may occur frequently and cause poor quality of life. Many JHS patients have signs and symptoms suggestive of Fibromyalgia and are usually misdiagnosed. Physicians should be able to differentiate the less severe JHS from the Vascular Ehlers-Danlos Syndrome, formerly called EDS type IV, so as to know the diagnosis of the patient before a serious complication arises, situation that could save his life. Emphasis is

made in the poor quality of life of these patients, physical and mental, due not only to the disease itself, but due to lack of knowledge about the disease by physicians and kinesiologists, resulting in inadequate treatments. Other forms of Hereditary Connective Tissue Diseases are discussed briefly.

Keywords: Joint Hyper mobility; Joint Hyper mobility Syndrome; Ehlers-Danlos Syndrome; Dysautonomia; Marfan; Osteogenesis Imperfecta.

RESUMO

Existe uma real necessidade de melhorar o conhecimento atual da Síndrome de Articulações Hiper móveis (SHA), que para a maioria dos autores seria o mesmo que a Síndrome de Ehlers-Danos Hiper móvil (também chamado SED tipo III). Esta é uma condição congênita, emergente, muito prevalente, frequentemente infra-diagnosticada na maioria dos países e que costuma causar importantes problemas de saúde. Adolescentes e adultos jovens podem desenvolver Osteoporose, Osteoartrite cedo e/ou Disautonomia. Muitos enfermos com SED-III tem sintomas e sinais sugestivos de Fibromialgia e são geralmente mal diagnosticados. No presente trabalho se enfatiza a deteriorada qualidade de vida física e mental que podem ter estes pacientes, devido não só à doença mesma, mas também ao

desconhecimento do diagnóstico por parte dos profissionais da saúde. Se discute ademais brevemente outras doenças hereditárias do tecido conectivo.

Palavras-chave: Hiper mobilidade articular; Síndrome de articulações hiper móveis; Síndrome de Ehlers-Danos; Disautonomia; Marfán; Osteogênese Imperfeita.

En general la hipermovilidad articular es considerada como un juego de niños, en vez de un problema potencialmente serio. Muchas personas tienen articulaciones hipermovibles, sin síntomas, Hipermovilidad Articular (HA) ¹. Su prevalencia es difícil de establecer, debido a que se han usado diferentes criterios diagnósticos y porque su frecuencia varía dependiendo de la raza, edad y sexo. Existiría en el 10 a 15% de las poblaciones Occidentales². Su frecuencia es mayor en los asiáticos y negros y en éstos, más que en los caucásicos. Es más frecuente en las mujeres y en los niños. En la mayoría de los casos el compromiso es pauciarticular, lo que dificulta el diagnóstico³.

La Hipermovilidad Articular más síntomas, constituye el Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA), ahora llamado Ehlers-Danlos Hipermovible (SEDH) que no sólo afecta articulaciones y tendones, sino también algunos órganos, debido a debilidad de los tejidos. Yo prefiero llamarlo Ehlers-Danlos tipo III (SED-III), ya que no todos son hipermovibles. En mi estudio de 2.300 Ehlers-Danlos el 51% tenían score de Beighton (scB) negativo, es decir no eran hiperlaxos⁴.

El score de scB, es un puntaje que se obtiene sumando un grupo determinado de articulaciones hipermovibles. El puntaje máximo es de nueve sobre nueve y generalmente en adultos se usa un punto de corte de 4/9 para considerarlo positivo. Es el método más frecuentemente usado internacionalmente para evaluar la hiperlaxitud articular⁵. Considera sólo algunas articulaciones y no sirve por sí solo para el diagnóstico del SED-III. El criterio de Brighton (CB) además del puntaje obtenido en el scB agrega la evaluación de otros tejidos alterados. En ausencia de exclusiones, cuando es positivo es diagnóstico de SED-III. Ha sido validado sólo para pacientes de 16 años o más⁶.

El tejido conectivo es la estructura intercelular que da resistencia a los tejidos y está compuesto por varias proteínas, incluyendo colágenos, proteoglicanos y glicoproteínas.

I.- Síndrome de Marfán (SMF).

El SMF es una Alteración Hereditaria de la Fibra Colágena caracterizada ser altos y con extremidades largas (hábito marfanoide, el que también se ve en el SED-III). Su pronóstico puede ser grave, ya que suelen presentar dilatación o ruptura de la arteria aorta. Para hacer el diagnóstico de SMF se requiere la presencia de por al menos compromiso arterial u ocular asociado al hábito marfanoide.

II.- Osteogéneses Imperfecta.

La OI es una Alteración Hereditaria de la Fibra Colágena caracterizada por escleras celestes y marcada tendencia a fracturas debido a la osteoporosis que aparece en el 100% de los casos. Este diagnóstico es más frecuente en niños que en adultos. También tiene herencia Autosómica Dominante.

III.- Síndrome de Ehlers-Danlos (SED)

Inicialmente se describieron 10 tipos de SED, que hoy se han reducido a 6 tipos:

- SED Clásico (SEDC). Antiguamente llamado SED tipo I - II.
- Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA) o SED tipo III.
- SED Vascular. Antiguamente llamado SED tipo IV.
- Cifoescoliosis. Antiguamente llamado SED tipo VI
- Artrocalasia. Antiguamente incluido en el SED tipo VII
- Dermatoparaxis. Antiguamente incluido en el SED tipo VII

De estos nos interesan los tres primeros.

A.- Síndrome de Ehlers-Danlos Clásico (SEDC) o SED tipo I-II

El SEDC es una Alteración Hereditaria de la Fibra Colágena, muy parecida al SED-III pero caracterizada por extrema hiperlaxitud, subluxaciones frecuentes y gran fragilidad de la piel. Tiene herencia Autosómica Dominante.

B.- Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular (SEDV).

Se presenta en 1 de 50.000 a 100.000 habitantes y tiene herencia autosómica dominante⁷. La mitad de los pacientes son portadores de la mutación COL3A1, pero el resto desarrolla la enfermedad debido a “una mutación de novo”.

Se caracteriza por hematomas recurrentes y tendencia a rupturas arteriales y de órganos, por lo que es de pronóstico grave. Para el diagnóstico del SEDV se usa el criterio de Villefranche⁸ (Tabla 1). Pope demostró que esta condición se debe a la ausencia o disminución del colágeno tipo III, que es el componente esencial de órganos distensibles como arterias, intestino, útero y pulmones, resultando en debilidad de dichos órganos e

incluso ruptura a temprana edad⁹. Es necesario que los médicos identifiquen pacientes y familias con SEDV y síndrome de Marfan (SMF), debido a que ellos pueden tener complicaciones graves, a veces fatales. Estudios invasivos y procedimientos quirúrgicos pueden ser riesgosos en estos enfermos¹¹. Ayuda el saber que las personas con marcada hiperlaxitud son probablemente SED-III y no SEDV.

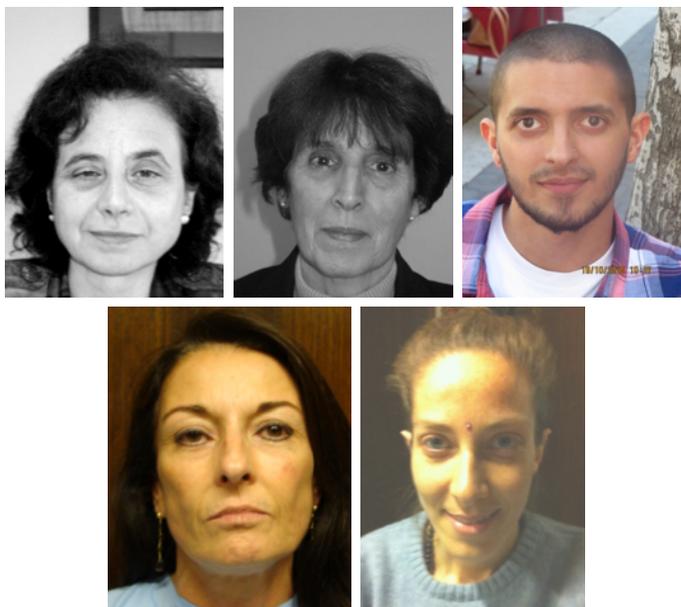
Es importante saber que los problemas más serios debidos al SEDV y al SMF, a veces fatales, 25% de ellos aparecen antes de los 20 y 80% antes de los 40 años de edad⁷. El tener el diagnóstico antes de que aparezca una complicación grave, puede salvar la vida del paciente.

El reconocer la facies típica del SEDV facilita el diagnóstico^{7,11} (Figura 1, Tabla 1). Éste se puede confirmar con exámenes bioquímicos o por estudios de genética molecular⁷. Se efectúa una electroforesis de un cultivo de fibroblastos a partir de una biopsia de la piel. El estudio genético se hace con de una muestra de sangre. Estos exámenes confirmatorios son caros y sólo se hacen en el extranjero⁷.

Tabla 1. Criterio diagnóstico del Síndrome de Ehlers-Danlos vascular (SEDV)

Signos mayores:	Signos menores:
<ul style="list-style-type: none"> • Piel delgada y transparente (se ven las venas). • Aneurismas, disección arterial o ruptura arterial, intestinal o uterina. • Hematomas espontáneos, frecuentes. • Cara con características típicas (triangular, ojos hundidos, labio superior delgado, falta de tejido adiposo de la cara). 	<ul style="list-style-type: none"> • Acrogeria (Manos avejentadas). • Hipermovilidad de pequeñas articulaciones de los dedos. • Ruptura de tendones o músculos. • Pie equino varo. • Várices precoces. • Fístulas arteriovenosas. • Neumotórax espontáneo. • Recesión de las encías. • Historia familiar de muerte súbita de algún familiar cercano joven, sin causa aparente.

Se requieren dos signos mayores para el diagnóstico clínico. Los signos menores ayudan al diagnóstico. Para confirmar el diagnóstico son necesarios exámenes bioquímicos o genéticos.

Figura 1. Facie típica de Ehlers-Danlos Vascular (SEDV)

pesar de esto, es raramente diagnosticado¹⁴. Este mismo autor escribió un editorial titulado: “Ya es tiempo de que se tome en serio la hipermovilidad articular”¹⁷. Un estudio de reumatólogos en Inglaterra, mostró una alta tasa de desconocimiento de esta enfermedad¹⁸. Son múltiples las razones de esta falta de interés mundial: se diagnostican problemas puntuales como tendinitis y bursitis. Si se reconoce la hiperlaxitud, no se aprecia su significado, ni sus posibles complicaciones. Su alta frecuencia, la falta de conocimiento de que puede causar daño de múltiples órganos, el hecho de que el cuadro clínico no es dramático, no haya signos inflamatorios y no existan exámenes de laboratorio ni signos radiológicos típicos y de que exista la sensación de que el tratamiento no es efectivo, hace que los médicos no se interesen por este diagnóstico.

Tiene herencia autosómica dominante, al igual que la mayoría de las EHTC. No se conoce con exactitud la alteración genética causal del SED-III, pero estudios recientes indican un probable rol de defectos del gen de Tenascin-X¹⁹.

C.- Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III (SED-III)

Es el más frecuente de los Ehlers-Danlos y es menos grave que el SEDV, aunque puede presentar complicaciones musculoesqueléticas y de otros órganos. Se caracteriza por alteraciones de la piel, artralgias y crujido de las articulaciones, sub-luxaciones y tendinitis recurrentes y dolor de espalda. El dolor del SED-III se puede hacer crónico e incapacitante. Hay tendencia a la artrosis y osteoporosis precoces. Es frecuente la fatiga crónica, asociada a hipotensión arterial (Disautonomía).

Su frecuencia es muy alta en las Clínicas Reumatológicas, en las que se le ha buscado con esmero. En España, Guma lo encontró en el 25%¹² y en Londres, Grahame en el 45%^{13, 14}. Hay datos que indican que su prevalencia sería alta en la población chilena^{15, 16}.

Según Grahame el SHA es probablemente la causa más frecuente de dolor en la práctica reumatológica y a

Síntomas y signos:

El SED-III tiene compromiso sistémico debido a que el colágeno está presente en todos los tejidos.

I.- Síntomas musculoesqueléticos:

- Piel suave, laxa, pálida, transparente las venas, venas prominentes, mala cicatrización (cicatrices papiráceas, queloides), telangectasias, lívido reticularis.
- Artralgias o mialgias por más de 3 meses⁵.
- Dolor agudo o crónico, El que puede ser severo y a veces invalidante. Puede afectar cualquier articulación.
- Historia de tendinitis, bursitis o lesiones deportivas recurrentes⁵.
- Hiperlaxitud articular de una o más articulaciones.
- Crujidos articulares importantes.

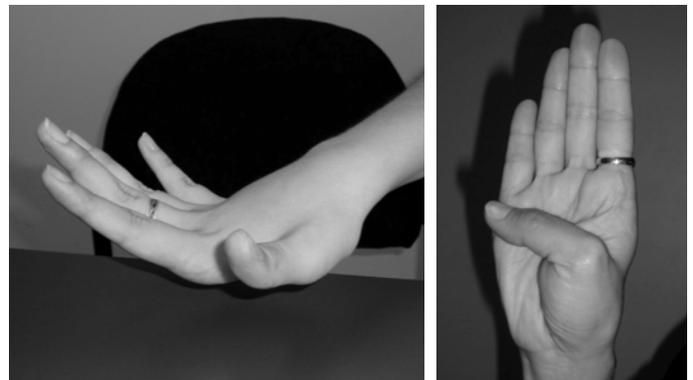
- Posibilidad de extender el dedo meñique a 90° o más; capacidad de extender los dedos “mano en forma de ave volando” o hacer el “el signo del pulgar horizontal” o el signo de “afirmarse la cabeza con la mano”¹⁶. (Figura 2).
- Sub-luxaciones articulares⁵, incluyendo problemas de la articulación témporo-mandibular (ATM).
- Dolor de espalda, hiperlordosis lumbar, discopatías o hernia del núcleo pulposo, a temprana edad⁵.
- En niños: Retardo en comenzar a caminar, “dolores del crecimiento”, falta de concentración, torpeza en los movimientos, dislocaciones o sub-luxaciones recurrentes. Contorsiones del cuerpo (“Niño de Goma”) o/y “actos malabares” con las manos.
- Hallux valgus, en jóvenes.
- Hábito Marfanoide (HMF): Muchachos altos y delgados, con extremidades largas, aracnodactilia, a veces con pectum excavatum o pectum carinatus o con costillas prominentes⁵. El HMF existió en 14% de nuestros 230 pacientes con SED-III^{15, 16}.

II.- Síntomas extra-esqueléticos:

A.- Alteraciones debidas a tejidos débiles:

- Escleras celestes, miopía, estrabismo.
- Hematomas recurrentes. Confusión con maltrato infantil y con la enfermedad de Von Willebrand²⁰.
- Acrocianosis, arritmias y PVM. El fenómeno de Raynaud es muy poco frecuente en el SHA (5 de un total de 230 enfermos (2%)¹⁶. Se le ha descrito en el 5,2% de la población general en Grecia²¹ y en el 17,2% en Artritis Reumatoide en Francia²².
- Hernias, venas varicosas en gente joven, hemorroides, varicocele, prolapso vaginal o rectal, prolapso de la válvula mitral, quistes de todos tipos (Ganglion y Quiste de Baker)⁵.
- Abortos, infertilidad, ruptura prematura de membranas, desgarros vaginales y hemorragias en el parto

Figura 2. Signos de hipermovilidad.



Mano en vuelo de pájaro

Signo del pulgar horizontal



Mano sosteniendo la cabeza

Mano pseudo-lúpica

Nota: Estas manos se ven normales al estar en una posición de reposo.

- Neumotórax espontáneo: Es más frecuente en el SMF, pero también se puede ver en el SED-III, especialmente en los Marfanoides y también en el EDSV⁷.
- Constipación severa, incluso megacolon, reflujo, colon irritable y diverticulosis. Movilidad de la lengua.
- Artrosis precoz en personas jóvenes, artrosis erosiva y artrosis de evolución rápida. Ocasionalmente asociada a condrocalcinosis^{23, 24}.
- DMO baja u osteoporosis (O) en hombres y mujeres jóvenes, sin causa aparente. Hemos visto O en el 20.5% y lo que es más importante, en el 8.6% de hombres y en el 9.8% de mujeres menores de 30 años⁴.

B.- Síntomas neuro-fisiológicos:

1. Disautonomía (Dis) es una disfunción autonómica caracterizada por hipotensión o hipotensión ortostática, cansancio, fatiga crónica con somnolencia, mareos e incluso síncope. También puede haber intolerancia al frío, sudoración de manos y pies, y acrocianosis, no solamente con el frío, sino también con dependencia e inactividad de las manos^{15, 16, 23, 25}. Se presentó en el 84% de las mujeres y 60.8% de los hombres, menores de 30 años, en nuestro estudio⁴. Gazit ha notado diferencia estadística entre los hiperlaxos con hipotensión ortostática (22%) y taquicardia postural ortostática (15%) comparados con controles (9,5%)²⁶. Además el 48% mostró intolerancia ortostática no catalogada. La Dis se debe a un desbalance del SNA^{25, 26} y disminución del tono de las venas en las extremidades inferiores, secundario a la alteración del colágeno. Debido a la alteración del Sistema Nervioso Autónomo puede haber también xeroftalmia y xerostomia.¹⁶ y colon irritable.
2. Percepción exagerada del dolor, con mala respuesta a los analgésicos locales²⁷ y frecuente existencia de dolor crónico, a veces invalidante.
3. Alteración de la propiocepción, con alteración del balance y coordinación²⁸.

C.- Síntomas neuro-psiquiátricos:

La depresión, ansiedad, crisis de pánico y fobias se pueden heredar junto con el SED-III^{29, 30}. La ansiedad es muy frecuente, como lo muestran los estudios de Carolina Baeza-Velasco³¹. Puede existir nerviosismo, cefaleas, jaquecas, piernas nerviosas, calambres, mala memoria, falta de concentración, desorientación y falta de motivación.

D.- Otras características:

Facies típica del Ehlers-Danlos tipo III (SED-III)¹⁶

- Cara triangular (mandíbula aguzada).
- Escleras celestes, más notorias en mujeres.
- Orejas atípicas: prominentes "aladas"; pequeñas, redondas y sin lóbulo; lóbulo pegado a la cara; Diferentes formas: arriñonadas, orejas "Dumbo", orejas puntiagudas como el Sr. Spock, orejas blandas, orejas con hélix doblado; en forma de signo de interrogación; orejas operadas.
- Nariz atípica: nódulo entre el hueso y el cartílago; tabique nasal desviado; nariz operada.
- Hendidura palpebral antimongólica.

Figura 3. Facies típica del Ehlers-Danlos tipo III (SED-III).



Como se ve, el SED-III no es benigno y ocasionalmente puede ser incapacitante. Cualquiera de estos síntomas y signos pueden comenzar a cualquier edad, incluso en niños.

Diagnóstico

Se debe sospechar el SED-III en caso de existir algunas de las características ya descritas. Con práctica es fácil identificar a los pacientes que tienen la facie típica (16).(Figura 3). Familiares del enfermo que hayan sido diagnosticados como SED-III.

Piel suave como terciopelo, es típica del SED-III y su presencia ayuda al diagnóstico. Es necesario tener presente este diagnóstico si el paciente refiere tener

artralgias o lesiones deportivas en forma recurrente. Suelen tener problemas tempo-mandibulares, incluyendo bruxismo y ocasionalmente sub-luxación de la ATM.

Se debe sospechar el SED-III y el SEDV, especialmente en niñas adolescentes, en caso de tener Disautonomía, caracterizada por intolerancia al frío y fatiga crónica, mareos y a veces desmayos, con historia de hipotensión arterial.

Es necesario un alto índice de sospecha, especialmente si el enfermo tiene escleras azules, articulaciones laxas, orejas o nariz atípica o aspecto marfanoide.

Es importante señalar que los niños tienen problemas similares a los adultos y por lo general no son diagnosticados³².

Para hacer el diagnóstico del SED-III, la anamnesis reumatológica usual no es suficiente y es necesario además preguntar por lesiones de otros órganos.

Diagnóstico diferencial del SED-III se plantea con las otras EHTC, como el SEDV, Síndrome de Marfán (SMF) y Osteogénesis Imperfecta (OI). Es necesario diferenciar la facies típica del SED-III¹⁶ (Figura 3), de la facies típica del SEDV^{7, 11}. (Figura 1). El diagnóstico diferencial puede ser difícil, debido a que los signos, síntomas y complicaciones pueden ser múltiples e inespecíficas, muchas de las cuales también se ven en otras enfermedades del colágeno, pero una diferencia importante es que la sinovitis no es parte del SED-III^{16, 33}.

El dolor crónico y la fatiga crónica y el hecho de que los dolores recurrentes de estos enfermos son en los sitios de entesis, precisamente en las mismas zonas de los "puntos dolorosos" de la FM, nos hace pensar que es posible de que la FM se asocie o sea parte del SED-III. Gedalia encontró una asociación estadísticamente significativa entre hipermovilidad y FM en escolares³⁴ y Barron hizo notar que el síndrome de fatiga crónica era 3,5 veces más frecuente en adolescentes hiper móviles comparados con normales³⁵. Acasuso encontró una

clara asociación entre hipermovilidad y FM, en niños y adultos³⁶.

El SED-III puede aparecer asociado a una artritis, situación que hemos encontrado en el 15% de 1.052 pacientes con SED-III (23). A veces se hacen diagnósticos erróneos, como en el caso de niñas con artralgias debidas a la hipermovilidad y que se diagnostican como Lupus Eritematoso Sistémico (LES), especialmente si los anticuerpos antinucleares están en valores límites. En algunos casos el paciente con SED-III puede tener manos que semejan a las manos del LES ("mano pseudo-lúpica"). (Figura 2). También es necesario considerar el SED-III en el diagnóstico diferencial de las artritis seronegativas. A veces se piensa en Sjögren debido a la presencia de xeroftalmia y xerostomia las que pueden existir en el SED-III¹⁶.

El diagnóstico diferencial de las pelviespondiloartropatías (PEP) se presenta cuando hay dolor de espalda, rigidez lumbar y entesitis. Parece extraño que se pueda confundir un enfermo con hiperlaxitud con uno con PEP, pero esta situación no es infrecuente¹⁶.

Pobre respuesta a los analgésicos inyectables locales²⁷ y la presencia de alteraciones de la propiocepción²⁸, deben alertarnos al diagnóstico del SED-III.

No hay exámenes específicos de laboratorio para confirmar el diagnóstico clínico, sin embargo es necesario pedir exámenes de sangre de rutina, exámenes inmunológicos y radiografías, para excluir otras enfermedades.

Si sospechamos el SED-III, debemos evaluar la hipermovilidad articular usando el scB y examinar la piel y otros tejidos débiles usando el CB (6). El SEDV se puede sospechar clínicamente usando el criterio de Villefranche⁸, pero se puede confirmar con estudios bioquímicos y genéticos⁷. El SMF se diagnostica clínicamente usando el criterio de Ghent³⁵.

Finalmente, es necesario que los padres, profesores, entrenadores, terapeutas físicos, médicos y psicólogos

estén concientes de la alta frecuencia e importancia del SED-III³⁸. También es importante informar a la opinión pública, a fin de aumentar la alerta diagnóstica de esta condición poco conocida, que parece ser la causa de las lesiones recurrentes de niños y deportistas chilenos.

Calidad de vida de los enfermos con SED tipo III

La calidad de vida está alterada en los casos más severos. Los dolores pueden ser intensos e incapacitantes, aunque en la mayoría de los casos no son muy intensos y basta tratarlos con analgésicos. Son frecuentes los esguinces y subluxaciones que dificultan poder hacer ciertos deportes o hobbies.

La calidad de vida se afecta mucho en caso de existir Disautonomía, ya que éstos enfermos tienen fatiga crónica, con somnolencia, cefaleas, mareos y a veces desmayos. Como puede haber falla de memoria y concentración se hace difícil estudiar o trabajar. Lo bueno es que la Disautonomía tiene un excelente tratamiento, aunque es difícil de cumplir por los enfermos.

A veces hay infertilidad. En el SED-III no está contraindicado el embarazo. No hay serios problemas con el parto.

No hay mayor problema con las cirugías, excepto leve mayor tendencia a las hemorragias y la posibilidad de mala cicatrización.

Por la debilidad de los tejidos pueden aparecer innumerables problemas como, displasia de caderas, escoliosis, pie plano, enfisema y fragilidad capilar (moretones), y a veces en forma precoz hallux valgus, hernias, varices, artrosis, discopatías y osteoporosis. Además suelen haber trastornos de distonía neurovegetativa como diaforesis, colon irritable y la Disautonomía.

El mayor problema que tienen estos enfermos es que pueden pasar muchos años sin diagnóstico y ayuda, ya que los médicos desconocen esta enfermedad. Esto suele

llevar a la Ansiedad y Depresión, con sus consiguientes problemas.

En su trabajo Pacey et al. (39) se refieren a la calidad de vida (C de V) de niños y adolescentes en Australia de entre 6 y 16 años. Estudió 50 mujeres (M) y 39 hombres (H) con SED-III. Concluye que estos pacientes tienen una C de V peor que un grupo control con otras enfermedades. Los principales problemas eran dolor, fatiga crónica e incontinencia urinaria (26%). También problemas digestivos en el 54%. Es mi impresión que algunos de estos niños tenían Disautonomía, lo que explicaría la fatiga crónica. El problema radica en que a los niños, por lo general no se les toma la presión arterial y la Disautonomía pasa inadvertida y a veces confundida con Déficit de Atención e hiperactividad (la que es compensatoria a la fatiga por hipotensión). Esta, en nuestros estudios en adultos con SED-III de 16 años y más, se presentó en el 80% de las M y 60% de los H⁴.

Rombaut et al. en Bélgica estudió la C de V en 38 adultos con SED-III, promedio de edad 38 años y en un grupo control adecuado⁴¹. Usó el cuestionario de Baecke⁴¹ para estudiar el nivel de actividad física y el RAND⁴² para la C de V. Este cuestionario consta de 36 preguntas, agrupadas en 8 grupos: función física, función social, limitaciones por problemas físicos, por alteraciones emocionales, dolor corporal, salud mental, vitalidad y preocupaciones generales de salud. Se sabe que la actividad física es muy importante para la C de V, siendo el dolor la causa más importante de mala C de V. Dolor existió en el 100% de los pacientes y en sólo 37% de los controles. El RAND mostró peores resultados en las 8 categorías en los pacientes con SED-III. Se encontró cefalea en el 30 versus el 4% en controles, fatiga 26% versus 0%. Hubo menor participación en deportes entre las pacientes debido a dolor y a temor de lesionarse. Se demostró que la mala C de V impactó considerablemente en la sensación de bienestar de los pacientes. Aunque el estudio es el de un grupo pequeño de pacientes, los

autores indican que refleja lo que ellos ven en su práctica clínica. Recalcan la importancia de un tratamiento apropiado de los problemas músculo esqueléticos con el fin de disminuir la discapacidad en los pacientes con SED-III. Este debe incluir manejo del dolor crónico, mejorar la fuerza y resistencia muscular, mejorar la propiocepción y la estabilización articular. Recomiendan la Terapia Física Ocupacional y la Ayuda Psicológica.

Bovet, et al. en EE, UU. estudiaron la C de V de 38 pacientes con SED-III. También usaron el RAND SF-36 y los resultados se compararon con un grupo seleccionado de la población norteamericana⁴³. Como en todos los estudios hay mayor proporción de M (84.6%). Se observó que los SED-III tenían un porcentaje más bajo en el RAND (Peor C de V) en comparación con el grupo control. Demostró que las limitaciones físicas tenían mayor impacto en la C de V que las emocionales. Los enfermos provenían de una clínica genética, un grupo de soporte y uno de terapia física. Se encontró mala experiencia en relación con la terapia física, incluso se detectaron lesiones ocasionadas por esta terapia, tales como hiperextensiones articulares, lesión de ligamentos, y dislocaciones. Sugieren que estas lesiones se debieron a falta de información de los terapeutas. Se discuten otras causas de mala C de V de los pacientes, como el costo de las visitas médicas, la distancia y tiempo para concurrir a la atención médica y la larga espera para ver a un genetista. Lo peor, a juicio de los pacientes, fue la fuerte actitud negativa hacia los pacientes. Consideran que contribuyen a una mejor C de V un grupo de kinesiólogos con buen conocimiento del problema, uso temprano de la kinesiterapia, tratamiento centrado en el paciente y un tratamiento integral. Se observó que técnicas de masaje, hidroterapia, Yoga o Pilates, manipulaciones y en algunos casos acupuntura o tratamiento quiropráctico, fueron beneficiosos. Para los pacientes fue muy importante el conocimiento de la enfermedad que tenían sus médicos

y kinesiólogos. Según ellos los terapeutas se sentían incómodos al tratar a los pacientes con SED-III. La recomendación más frecuente fue la de aumentar la educación de los tratantes. Se concluye en que estos resultados justifican un aumento en la investigación de como evaluar y tratar los pacientes con SED-III. 

Received: 30/06/2016

Accepted: 25/09/2016

REFERENCIAS

1. Mishra MB, Ryan P, Atkinson P, Taylor H, Bell J, Calver D, Et Al. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35: 861 - 6.
2. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? *Archives of Diseases of Children* 1999; 80: 188 - 91.
3. Larsson LG, Baum J, Mulholkar GS, Srivastava DK. Hypermobility prevalence and features in Swedish population. *British Journal of Rheumatology* 1993; 32: 116 - 9.
4. Bravo JF. Dysautonomia and Osteoporosis in 2.300 EDS type III patients, as defined by the Brighton criteria. Poster presented at the 2016 International Symposium. May 3-6, 2016. NY.USA.
5. Beighton PH, Solomon L, Soskpolne CL. Articular mobility in an African population. *Annals of Rheumatological Diseases* 1973; 32: 413 - 8.
6. Grahame R, Bird HA, Child A, Dolan L, Edwards-Fowler A, Ferrel WR, Et Al. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of the benign joint hypermobility syndrome. *Journal of Rheumatology* 2000; 27: 1777 - 9.
7. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 673 - 80.
8. Beighton P, De Paepe A, Steinman B, Tsipuras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1977. *American Journal of Medical Genetics* 1998; 77: 31 - 7.
9. Pope FM, Martin GR, Linchenstein JR, Penttinen R, Gerson B, Rowe DW, Mckusic VA. Patients with Ehlers-Danlos type IV lack type III collagen. *Proceeds National Academy of Sciences USA* 1975; 72: 1314 - 6.
10. Bravo JF. Precauciones y posibles complicaciones quirúrgicas de las alteraciones hereditarias de la fibra colágena (AHFC). *Revista Chilena de Cirugía* 2005; 57: 516 - 22.
11. Bravo, JF. Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular (SEDV), antes llamado SED tipo IV. *Revista Chilena de Reumatología* 2008; 24:6-11.
12. Guma M, Olivé A, Holgado S, Casado E, Roca J, Forcada J, Duró JC, Tena X. Una estimación de la laxitud articular en la consulta externa. *Revista Española de Reumatología* 2001; 28: 298 - 00.
13. Grahame R, Hakim AJ. Joint hypermobility syndrome is highly prevalent in general rheumatology clinics, presentation being gender, age and race-related. *Annals of Rheumatic Diseases* 2006; 65(Suppl 2): 263.
14. Grahame R, Hakim AJ. Hypermobility. *Current Opinion of Rheumatology* 2008; 20:106 - 10.
15. Bravo JF, Wolff C, Correa S. Clinical study of 972 rheumatological patients with joint hypermobility syndrome (JHS), using the Brighton criteria. *Annals of Rheumatic Diseases* 2007; 66 (Suppl II): 244. (Abstract).
16. Bravo JF, Wolff C. Clinical study of hereditary disorders of connective tissues in a Chilean population. Joint hypermobility syndrome and vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54 (2): 515 - 23.
17. Grahame R. Editorial: Time to take hypermobility seriously (in adults and children). *Rheumatology* 2001; 40: 485 - 91.

- 18- Grahame R, Bird HA. British consultant rheumatologists perceptions about the hypermobility syndrome: a national survey. *Rheumatology* 2001; 40: 560-3.
19. Zweers MC, Hakim AJ, Grahame R, Schalkwijk J. Joint hypermobility syndromes: the pathophysiologic role of Tenascin-x gene defects [review]. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50: 2742 - 9.
20. Levy HP. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type. <http://genetests.org/profiles/eds3/> 22 Oct. 2004.
21. Voulgary PV, Alamanos Y, Papazisi D, Christou K, Papanokolau C, Drosos AA. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Greek population. *Annals of Rheumatic Diseases* 2000; 59:206-10.
22. Saraux A, Allain J, Guedes C, Baron D, Youinou P, LE Goff P. Raynaud's phenomenon in Rheumatoid Arthritis 1996;35:752-4.
23. Bravo JF, Wolff C. Clinical study of 1124 cases of Ehlers-Danlos syndrome (Classic EDS, JHS and Vascular EDS). *Arthritis & Rheumatism* 2007;56 (Suppl): 1633. (Abstract).
24. Bird HA, Tribe CR, Bacon PA. Joint hypermobility leading to osteoarthritis and chondrocalcinosis. *Annals of Rheumatological Dis* 1978; 37: 203 - 11.
25. Rowe PC, Barron DF, Calkins H, Maumenee T, TONG PY, Geraghty MT. Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *Journal of Pediatrics* 1999; 135: 494 - 9.
26. Gazit Y, Nahir AM, Grahame R, Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *Am Journal of Medicine* 2003; 115(1): 33 - 40.
27. Arendt-Nielsen L, Kaalund P, Bjerring P, Hogsaa B. Insufficient effect of local analgesics in Ehlers-Danlos type III patients (connective tissue disorder). *Acta Anaesthesiology Scandinava* 1990; 34: 358 - 61.
28. Mallik AK, Ferrel WR, McDonald AG, Sturrock RD. Impaired proprioceptive acuity at the proximal interphalangeal joint in patients with the hypermobility syndrome. *British Journal of Rheumatology* 1994; 33: 631 - 7.
29. Gratacos M, Nadal M, Martin-Santos R, Pujana MA, Gago J, Peralb Et Al. A polymorphic genomic duplication on human chromosome 15 is a susceptibility for panic and phobic disorders. *Cell* 2000; 106:367-79.
30. Bulbena A, Agullo A, Paihle G, Marti-Santos R, Porta M, Guitart J, Et Al. Is joint hypermobility related to anxiety in a nonclinical population also? *Psychosomatics* 2004; 45: 432 - 7.
31. Baeza-Velasco C, Gély-Nargeot MC, Bulbena A, Fénérier C, Bravo J F. (2011). Association between psychopathological factors and joint hypermobility syndrome in a group of undergraduates from a French university. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 41(2), 187-201.
32. Engelbert RHH, Bank RA, Sackers RJB, Helders PJM, Beemer FA, Uiterwaal CSP, Et Al. Pediatric generalized joint hypermobility with and without musculoskeletal complaints: localized or systemic disorder? *Pediatrics* 2003; 111: 248 - 54.
33. Bravo JF. Importancia de la hiperactividad articular como causa frecuente de morbilidad, no sólo músculo-esquelética, sino también sistémica: criterios diagnósticos. *Reumatología* 2003; 19: 33 - 8.
34. Gedalia A, Press J, Klein M, Buskila D. Joint hypermobility and fibromyalgia in school children. *Annals of Rheumatic Diseases* 1993; 52: 494 - 6.
35. Barron DF, Cohen BA, Geraghty MT, Violand R, Rowe PC. Joint hypermobility is more common in children with chronic fatigue syndrome than in healthy controls. *Journal of Pediatrics* 2002; 141: 421 - 5.

36. Acasuso-Díaz M, Collantes-estevez E. Joint hypermobility in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care & Research* 1998; 11: 39 - 42.
37. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1996; 62:417 - 26.
38. Bravo JF. Significado e importancia de estudiar a las personas con Hiperlaxitud Articular; Editorial. *Revista Chilena de Reumatología* 2008; 24(1):4-5.
39. Pacey, V., Tofts, L., Adams, RD., Munns, CF., Nicholson, LL. (2015). Quality of life prediction in children with joint hypermobility syndrome. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 51,689-95.
40. Rombaut, L., Malfait, F., Cools, A., De Paepe, A., Calders, P. (2010). Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *Disability Rehabilitation* 32, 1339-45.
41. Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 1982;36:936–942
42. Aaronson NK, Muller M, Cohen PD, Essink-Bot ML, Fekkes M, Sanderman R, Sprangers MA, te Velde A, Verrips E. Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease populations. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1055–1068.
43. Bovet, C., Carlson, M. Taylor, M. (2016). Quality of life, unmet needs, and iatrogenic injuries in rehabilitation of patients with Ehlers-Danlos Syndrome hypermobility type/Joint Hypermobility Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 9999A, 1-8.

Silvia Morlino [1]
Caterina Piedimonte [2]
Marco Castori [2]

Reconocimiento y tratamiento de los síndromes de Ehlers-Danlos: Necesidad de un enfoque pluridisciplinario.

Recognizing and treating Ehlers-Danlos syndrome(s): the need for a multidisciplinary approach.

Reconhecimento e tratamento das síndromes de Ehlers-Danlos: necessidade de um enfoque pluridisciplinário.

[1] Unidad de Genética Médica, Departamento de Medicina Molecular, Universidad La Sapienza, Hospital General San Camillo-Forlanini General Hospital, Roma, Italia.

[2] Departamento de Pediatría, Neurología infantil y Psiquiatría, Universidad La Sapienza, Policlínico Hospital Universitario Umberto I, Roma, Italia.

Correspondencia: Marco Castori, MD, PhD; Unit of Medical Genetics, San Camillo-Forlanini General Hospital, Circonvallazione Gianicolense 87, 00152 Rome, Italy. Email: mcastori@scf.gov.it

RESUMEN

El grupo de síndromes de Ehlers-Danlos reúne diferentes trastornos hereditarios del tejido conectivo con manifestaciones sistémicas. Las características más comunes incluyen dolor musculoesquelético crónico/recurrente, cefalea, fatiga crónica, disautonomía cardiovascular, fragilidad arterial y visceral con propensión a rupturas espontáneas, trastornos gastrointestinales funcionales, trastornos pélvicos y de micción, trastornos menores del neurodesarrollo y algunas comorbilidades psiquiátricas. La gravedad y el alcance de estas complicaciones están fuertemente influenciadas por el subtipo clínico-molecular, por lo tanto la precisión diagnóstica es fundamental para un tratamiento apropiado. Las manifestaciones proteiformes de los síndromes de Ehlers-Danlos, requieren a menudo de un enfoque multidisciplinario en pacientes niños

ABSTRACT

Ehlers-Danlos syndrome groups together different inherited disorders of the soft connective tissues with systemic manifestations. The most common features include chronic/recurrent musculoskeletal pain, headache, chronic fatigue and cardiovascular dysautonomia, arterial and visceral fragility with propensity to spontaneous ruptures, functional gastrointestinal disorders, pelvic and voiding dysfunction, minor neurodevelopmental disorders and some psychiatric comorbidities. Severity and extent of such complications are strongly influenced by the clinical-molecular subtype. Hence, accurate diagnosis is pivotal for appropriate management. The proteiform manifestations of Ehlers-Danlos syndromes often request a multidisciplinary approach in the pediatric as well as adult patients. The multisystem nature of many symptoms and their still

RESUMO

O grupo de síndromes de Ehlers-Danos reúne diferentes transtornos hereditários do tecido conectivo com manifestações sistêmicas. As características mais comuns incluem dor musculoesquelética crônica/recorrente, cefaléia, fadiga crônica, disautonomia cardiovascular, fragilidade arterial e visceral com propensão a rupturas espontâneas, transtornos gastrointestinais funcionais, transtornos pélvicos e de micção, transtornos menores do neurodesenvolvimento e algumas comorbidades psiquiátricas. A gravidade e o alcance destas complicações estão fortemente influenciadas pelo subtipo clínico-molecular, no entanto a precisão diagnóstica é fundamental para um tratamento apropriado. As manifestações proteiformes das síndromes de Ehlers-Danos, requerem frequentemente de um enfoque multidisciplinário em pacientes crianças

y adultos. La naturaleza multisistémica de muchos de los síntomas, y su aun no bien comprendida patogénesis, hacen difícil la tarea de tratar la complejidad de estos pacientes que necesitan la intervención coordinada de varios profesionales. Debido a la falta de consenso sobre el tratamiento de los síndromes de Ehlers-Danlos, los autores presentan en este trabajo su experiencia y propuestas.

Palabras clave: diagnóstico, síndrome de Ehlers-Danlos, fatiga, hiper movilidad articular, tratamiento, dolor.

incompletely understood pathogenesis make hard to treat the complex patient, who often needs the coordinated interventions of various professionals. Due to the lack of a consensus on the treatment of Ehlers-Danlos syndromes, here the authors report their experience and a proposal.

Keywords: diagnosis, Ehlers-Danlos syndrome, fatigue, joint hypermobility, management, pain

e adultos. A natureza multissistêmica de muitos dos sintomas, e sua ainda não bem compreendida patogênese, fazem difícil a tarefa de tratar a complexidade destes pacientes que necessitam a intervenção coordenada de vários profissionais. Devido a falta de consenso sobre o tratamento das síndromes de Ehlers-Danos, os autores apresentam neste trabalho sua experiência e propostas.

Palavras-chave: diagnóstico, síndrome de Ehlers-Danos, fadiga, hiper mobilidade articular, tratamento, dor

El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) es un término genérico para referirse a un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de trastornos de los tejidos conectivos blandos, en los cuales están principalmente involucrados la dermis, las articulaciones y el sistema cardiovascular en forma de piel anormal, hiper movilidad articular generalizada (HAg) y fragilidad vascular (Callewaert et al., 2008). La clasificación actual (Nosología de Villefranche) identifica seis variantes mayores de SED que incluyen el tipo clásico, vascular, hiper móvil (SED-H), cifoscoliosis, artrocalasia y el dermatosparaxis (Beighton et al., 1998). Posteriormente, el número de formas adicionales aparentemente raras ha aumentado, identificándose así no menos de once tipos de SED (Castori, 2012). Hasta la fecha, el SED clásico y el SED-H son las formas más frecuentemente encontradas. Esto parcialmente es debido al solapamiento clínico entre el SED-H y el síndrome de hiper laxitud articular (SHA), que es un trastorno reumatológico dominado por el dolor crónico, HAg y características menores de la piel. El SHA se reconoce a través de los criterios de Brighton (Grahame et al., 2000; Tinkle et al., 2009).

De manera general, el SED se considera una condición rara. Esto en base a los datos de prevalencia preliminares que muestran una frecuencia de 1:5.000 en la población general (Steinmann et al., 2002). Sin embargo, el SED es probablemente una condición subdiagnosticada. Algunos autores sugieren una frecuencia de 0.75-2% para la HAg (Hakim & Sahota, 2006). Durante años esa discrepancia fue determinada por la falta de claridad con respecto a la existencia del SED-H y el SHA como entidades distintas, y la ausencia de criterios diagnósticos bien definidos. Recientemente, estudios de segregación demostraron una identidad clínica entre el SHA y el SED-H (es decir el SHA/SED-H) en casos familiares (Castori et al., 2014). Actualmente la *Ehlers-Danlos National Foundation* y *Ehlers-Danlos Support UK* están a la iniciativa de un proyecto para identificar un nuevo conjunto de criterios

diagnósticos. Desgraciadamente, el SHA/SED-H sigue sin tener una base molecular conocida y su definición sigue siendo un tema de debate (De Paepe & Malfait, 2012).

El SED es un trastorno complejo con manifestaciones variables y a menudo caracterizado por un diagnóstico tardío (La voz de 12.000 pacientes, en <http://www.eurordis.org/it/publication/voice-12000-patients>). Experiencias no publicadas en la mayoría de los centros especializados italianos nos muestra que muchos pacientes con SED tienen una calidad de vida aceptable y no presentan complicaciones graves (Castori, comunicación personal). De todas maneras, las implicaciones multisistémicas son una característica del SED y pueden presentarse con una mezcla variable de dolor crónico y fatiga, problemas en varios órganos, un aumento de la incidencia de complicaciones quirúrgicas y eventos cardiovasculares potencialmente graves. La aparición y la gravedad global de estas manifestaciones varía entre los pacientes y los subtipos de SED. Por esta razón, la clasificación precoz y precisa de los pacientes es crucial para reducir la gravedad de los síntomas y prevenir las complicaciones (Castori & Colombi, 2016). Debido a la necesidad de un enfoque coordinado y estandarizado para el diagnóstico y la gestión de los diversos tipos de SED, la *Ehlers-Danlos National Foundation* y *Ehlers-Danlos Support UK*, están fomentando un consenso internacional de expertos que concluirá su trabajo en 2017.

Mientras tanto, el número de pacientes en los cuales se sospecha el diagnóstico está aumentando en muchos países y sus demandas necesitan un enfoque multidisciplinario. El objetivo de este trabajo es presentar una aproximación al diagnóstico y al tratamiento de pacientes con SED, para incrementar así el interés de profesionales de las varias especialidades médicas implicadas en la gestión de este trastorno.

El diagnóstico en breve

La mayoría de los subtipos clínicos de SED son sospechados por los médicos generales y especialistas en escenarios clínicos específicos, incluyendo (i) hipermovilidad generalizada con o sin complicaciones recurrentes, relacionadas a una inestabilidad articular (por ejemplo, luxaciones y lesiones de tejidos blandos en varias partes del cuerpo); (ii) fragilidad cutánea y/o capilar de aparición temprana si se excluyeron otros trastornos hematológicos más comunes; (iii) dolor musculoesquelético no inflamatorio crónico/recurrente y difuso; (iv) hábito corporal inusual especialmente en presencia de características adicionales de disfunciones de los tejidos conectivos blandos; y (v) accidentes vasculares especialmente sin otros factores de riesgo y/o en múltiples ubicaciones, y/o con antecedentes familiares de muerte súbita. Si hay antecedentes de las manifestaciones mencionadas anteriormente, los pacientes deben ser remitidos a clínicas especializadas con el fin de corroborar la sospecha diagnóstica, y si es necesario, realizar investigaciones más específicas para el diagnóstico diferencial y/o la confirmación del diagnóstico. Aunque para la mayoría de las variantes del SED se conocen las bases moleculares y hay pruebas confirmatorias disponibles, muchos pacientes están afectados por el SHA/SED-H, para el que no se dispone de una prueba de laboratorio. Por lo tanto, el diagnóstico es esencialmente clínico. Los test moleculares (o pruebas intermedias) son factibles sólo para los pacientes en los que se sospecha o están afectados por las demás variantes del SED; en estos casos, las investigaciones confirmatorias son obligatorias. El diagnóstico diferencial debería estar centrado en la exclusión de cualquier otra condición adquirida que imite la presentación clínica expuesta anteriormente, y para diferenciar el SED de otros trastornos hereditarios del tejido conectivo en el que puede haber un solapamiento parcial, como el síndrome Loey-Dietz y el síndrome de Marfan, que tienen historias naturales, implicaciones familiares y vigilancia distintas.

Enfoque multidisciplinario

Debido a la variabilidad clínica extrema y a la existencia de correlaciones genotipo-fenotipo, es altamente recomendado coordinar la prevención y la gestión del SED en servicios altamente especializados con una amplia experiencia en genética clínica. El diagnóstico se establece habitualmente en la consulta (pediatría y genética clínica), basándose en la historia personal y familiar, el examen físico y los resultados de las investigaciones seleccionadas (en particular la ecografía cardíaca en reposo y el examen oftalmológico completo con lámpara de hendidura). El apoyo de un laboratorio genético con alta experiencia tecnológica, es necesario para confirmar el diagnóstico de los subtipos de SED con base molecular conocida.

Una vez el diagnóstico establecido, se indican nuevas investigaciones basadas en datos de la literatura (Gulbahar et al., 2006, McDonnell et al., 2006; Malfait and De Paepe, 2009; Danese et al., 2011; Gharbyia et al., 2012; Jackson et al., 2012) y las recomendaciones disponibles para los subtipos mayores (Levi, 2012; Malfait et al., 2011; Pepin & Byers, 2011; Yeowell and Steinmann, 2008).

Los resultados de estas investigaciones tienen por objetivo la identificación y cuantificación de la participación de los tejidos y órganos involucrados comúnmente en las variantes mayores del SED. Las investigaciones de referencia incluyen la densitometría ósea, la exclusión no invasiva de las comorbilidades gastrointestinales comunes (la enfermedad celíaca, mala absorción/insuficiencia de vitamina D, intolerancia a la lactosa y la anemia ferropénica) y las pruebas de primer nivel para los trastornos de la coagulación (por ejemplo, hemograma completo, FvW:Ag, FvW:CoR, FVIII:C, agregación plaquetaria y tiempo de sangría). Los datos de la literatura son demasiado escasos en lo que concierne a los subtipos raros. Un enfoque conservador sugiere prescribir investigaciones de referencia también para estos pacientes.

Tabla 1. Propuesta de equipo en función de manifestaciones seleccionadas del SED.

Dolor musculoesquelético y problemas motores	Cefalea	Riesgo cardiovascular y disautonomía	Disfunción gastrointestinal y pélvica	Aspectos psiquiátricos y del neurodesarrollo
Especialista en medicina física y readaptación	Neurólogo	Cardiólogo	(Neuro)-gastroenterólogo	Neurólogo infantil
Ortopedista	Ortodontista	Neurólogo (especialista de SNA)	Ginecólogo	Pediatra
Especialista en dolor	Especialista en gnatología/ ATM	Cirujano torácico	Urólogo	Psiquiatra infantil
Neurólogo	Terapeuta físico	Cirujano vascular	Cirujano (suelo pélvico)	Psicólogo clínico
Terapeuta físico	Neurocirujano	Especialista en rehabilitación cardiovascular	Terapeuta físico (pelvis)	Terapeuta físico
Terapeuta ocupacional			Neurocirujano	Logopeda
Osteópata				
Especialista en medicina no-tradicional				

SNA, sistema nervioso autónomo; ATM, articulación temporomandibular.

Para evaluar las comorbilidades comunes, que incluyen dolor musculoesquelético recurrente/crónico, afecciones cardiovasculares, disautonomía, trastornos gastrointestinales funcionales, disfunción pélvica, manifestaciones psiquiátricas y trastornos del neurodesarrollo, las derivaciones o consultas de segunda línea deben ser consideradas. En este sentido, el equipo de evaluación pluridisciplinario para el paciente con un diagnóstico reciente de SED puede incluir: reumatólogo, cirujano ortopédico, especialista en dolor, cardiólogo, cirujanos vasculares, neurólogo infantil, psicólogo clínico y psiquiatra. Estos especialistas deberían mantenerse en comunicación e intercambiar los informes y prescripciones regularmente de cada paciente para evitar sugerencias terapéuticas potencialmente conflictivas.

Este intercambio, coordinado por un encargado de caso, es fundamental para la derivación del paciente a los equipos de tratamiento seleccionados para: (i) el dolor musculoesquelético y la discapacidad motora, (ii) la cefalea y otros dolores de cabeza, (iii) controlar el riesgo cardiovascular y el tratamiento de la disautonomía, (iv) las disfunciones gastrointestinales y pélvicas, y (v) los trastornos psiquiátricos y del neurodesarrollo (Tabla 1).

Dolor crónico y cefaleas

En el SED, en particular en el SHA/SED-H, el dolor musculoesquelético y la fatiga representan los principales factores determinantes de incapacidad (Voermans et al, 2010a; Voermans y Knoop, 2011). En el pasado reciente,

se le ha dado una gran importancia a la evolución del dolor en el SHA/SED-HT. Por lo general comienza en las articulaciones, en forma de artralgias ocasionales o recurrentes, especialmente en las extremidades inferiores que son a menudo interpretadas como «dolor de crecimiento». Con los años, las artralgias aumentan en frecuencia, intensidad y número de sitios afectados. En una fase más avanzada, el dolor musculoesquelético es generalizado y crónico y tiene muchas características neuropáticas (Castori et al., 2013). Aunque la propensión a micro y macro-traumatismos puede considerarse fácilmente como un desencadenante de artralgias recurrentes, este no es el caso de los pacientes con dolor crónico. En estos individuos, la hiperalgesia y la sensibilización central juegan un rol importante (Rombaut et al., 2015; Di Stefano et al., 2016). La transición de artralgias recurrentes a dolor crónico generalizado observada en un subgrupo de pacientes, afecta severamente la calidad de vida. En el SED tanto como en otros trastornos reumatológicos, el dolor crónico es difícil de manejar. Los tratamientos contemporáneos se centran principalmente en la prevención de tal transición. En pacientes con dolor mínimo o moderado y con calidad de vida preservada, el tratamiento y la prevención se centran en el ejercicio físico y el uso limitado de analgésicos (especialmente ibuprofeno, paracetamol y naproxeno en dosis plenas). En etapas más avanzadas, el enfoque multidisciplinario para el dolor es esencial y consiste en una combinación de terapia física, ejercicios físicos adaptados, analgésicos, psicoterapia y educación del paciente y su familia. Los opioides mayores están contraindicados en el SED. Los opioides menores, miorrelajantes y medicamentos para el dolor neuropático deben ser prescritos con precaución.

La cefalea es bastante común en el SED (Sacheti et al., 1997). Varias formas de cefalea son teóricamente más comunes en el SED debido a la laxitud congénita de los tejidos conectivos no osificados y comprenden la migraña, la cefalea atribuida a trastornos temporo-

mandibulares, la cefalea de origen cervical, la cefalea diaria persistente de comienzo brusco, el síndrome cuello-lengua y la cefalea atribuida a la malformación de Chiari y a la hipotensión del líquido cefalorraquídeo (Castori et al., 2015). En el SHA/SED-H, la migraña es la forma clínica más común (Bendik et al., 2011; Granata et al., 2014). A veces los pacientes describen la coexistencia de dos o más tipos de cefalea, simultáneamente o separadamente. Son escasos los datos disponibles sobre la patogénesis subyacente y en consecuencia, sobre los tratamientos basados en la evidencia. Los medicamentos estándar contra la migraña se consideran eficaces, especialmente si se acompañan de apoyo psicológico que incluye técnicas de relajación, biofeedback y terapia cognitivo-conductual. La evidencia preliminar sugiere además recursos potencialmente válidos para el dolor de cabeza/cuello como la terapia física centrada en el tratamiento de la articulación temporomandibular (Pangarkar & Lee, 2011; Vernon & Humphreys, 2008), la terapia miofuncional orofacial y otras terapias no tradicionales, tales como la terapia quiropráctica (suave) (Colloca & Polkinghorn, 2003) y la acupuntura (Martin & Neilson, 2014). La gestión de los trastornos del sueño, la prevención de abuso de opioides y otros analgésicos, así como la prevención de la transición al dolor crónico son otros temas a ser abordados en una estrategia de tratamiento óptima.

Disautonomía y riesgo cardiovascular

La disautonomía cardiovascular fue identificada por primera vez en el SED por Rowe et al. (1999). Su observación fue confirmada posteriormente. Mientras que las alteraciones autonómicas son comunes en el SED, los pacientes con SHA/SED-H sufren más que aquellos con SED de tipo clásico y vascular (De Wandele et al., 2014a). En realidad el SHA/SED-H es el subtipo más estudiado y en esta condición hay un mayor ratio baja frecuencia/alta frecuencia (es decir, un aumento de la variabilidad del ritmo cardíaco fisiológico), una caída de la presión arterial

mayor durante la maniobra de Valsalva y un menor aumento de la presión arterial sistólica inicial durante la inclinación (De Wandele et al., 2014b). El síndrome de taquicardia postural ortostática es el perfil neurofisiológico más común en el SHA/SED-H, pero algunos pacientes pueden presentar hipotensión neuromediada o, paradójicamente, hipertensión ortostática. La fatiga crónica es una de las manifestaciones más comunes de la taquicardia postural ortostática (Mathias et al., 2011; Bravo, 2015) y es frecuente en el SED (Voermans et al., 2010b.). La gestión de la disautonomía cardiovascular se basa esencialmente en estrategias no farmacológicas y de prevención, mientras que el uso de medicamentos anti-hipotensores se limita generalmente a las personas más gravemente afectadas y en los que otros enfoques resultaron infructuosos (Mathias et al., 2011).

El prolapso/insuficiencia de la válvula mitral u otra, se considera un hallazgo común en la mayoría de subtipos de SED. Sin embargo, rara vez representa un problema clínico real y en la mayor parte de los casos no requiere una gestión específica. El SED de tipo clásico y el SHA/SED-H también pueden presentar dilatación de la raíz aortica (10-13%). A diferencia de otros trastornos hereditarios del tejido conectivo, la dilatación de la raíz aortica es un rasgo benigno en el SED clásico y el SHA/SED-H, y a menudo no progresa después de la pubertad/adolescencia (Tiller et al., 1998; Wenstrup et al., 2002; McDonnell et al., 2006). Por lo tanto, la prevención farmacológica de la ruptura de aneurisma es aun un tema de debate en el SED clásico y el SHA/SED-H. Aunque clínicamente insignificantes, otros hallazgos cardiacos en el SED clásico y el SHA/SED-H incluyen una alteración de la relajación del ventrículo izquierdo, una silueta cardiaca alargada y una arteria coronaria derecha prominente (McDonnell et al., 2006).

Contrariamente al SED tipo clásico y al SHA/SED-H, el SED vascular tiene un fuerte aumento del riesgo cardiovascular, una fragilidad de la aorta y de arterias de pequeño y mediano tamaño. Disecciones

y rupturas arteriales con o sin aneurisma preexistente pueden producirse. Esto determina el alto riesgo vital de las complicaciones y una esperanza reducida en el tipo vascular (Beighton et al., 1998). El tratamiento de las manifestaciones agudas del SED vascular deben ser llevadas por profesionales expertos. El seguimiento debe ser siempre precedido por el asesoramiento del paciente y de su familia, y llevado a cabo privilegiando los métodos no invasivos. Un único estudio demostró una reducción de tres veces el riesgo de ruptura arterial en el tipo vascular mediante el uso del betabloqueante celiprolol (Ong et al., 2010). Estas consideraciones pueden aplicarse por igual a otras variantes del SED con fragilidad vascular, como el SED de tipo cifoscoliosis y el clásico con fragilidad arterial debido a mutaciones COL1A1.

Disfunciones gastrointestinales y pélvicas

La práctica indica una participación gastrointestinal y pélvica frecuente en el SED. Muchos estudios publicados se centran en el SHA/SED-H, aunque las manifestaciones gastrointestinales y de la pelvis se describen también en el tipo clásico y vascular (Castori et al., 2015). Las anomalías estructurales relacionadas con la laxitud de las vísceras, los ligamentos, la pared abdominal y la pelvis incluyen hernias abdominales, prolapso rectal/pélvico, ptosis visceral, hernia de hiato, dolico colon, intususcepciones, malrotación y diverticulosis. Su gestión por lo general sigue los procedimientos estándar, especialmente en los subtipos de SED con fragilidad suave o moderada de los tejidos. En las variantes del SED con marcada fragilidad vascular y de los tejidos la elección entre la cirugía y el tratamiento conservador debe ser cuidadosamente pensada. Los trastornos funcionales tales como la disfagia, el reflujo gastroesofágico, la dispepsia, el síndrome del intestino irritable, la vejiga hiper o hipoactiva y el estreñimiento, son manifestaciones frecuentes en el SHA/SED-H. Así, la exclusión de las comorbilidades comunes (por

ejemplo la enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa, proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado e infecciones) se recomienda en la mayoría de los casos. Los exámenes endoscópicos estándar no presentan formalmente un riesgo aumentado en las variantes del SED sin aumento de la fragilidad visceral, pero a menudo conducen a resultados negativos o inconsistentes. La utilidad de las pruebas funcionales específicas en el SED todavía se cuestiona (Zárate et al., 2010). El tratamiento de las manifestaciones gastrointestinales funcionales, así como de las disfunciones pélvicas con estrategias farmacológicas estándar no suelen tener éxito. La mejora de los síntomas se alcanza principalmente gracias a una terapia nutricional adaptada, a los enfoques no tradicionales y al entrenamiento del suelo pélvico. El SED vascular y otras variantes con una mayor fragilidad vascular pueden presentar síntomas abdominales agudos debido a la ruptura espontánea arterial y/o de vísceras abdominales. También en este caso, la elección entre la cirugía y el tratamiento conservador es un reto y, en la medida de lo posible, deben realizarse en centros altamente especializados. Como la mayoría de estas complicaciones se producen abruptamente, todas las personas afectadas con tipos de SED frágiles a nivel vascular deben contar con documentos de descripción clínica u otros recursos que faciliten la información a los profesionales sin experiencia que los pacientes puedan encontrar lejos de su centro de referencia.

Trastornos psiquiátricos y del neurodesarrollo

La literatura disponible sugiere una asociación no causal entre HAG, SHA/SED-H y alteraciones de la coordinación motora, incluyendo retraso motor, mala coordinación sensoriomotora, torpeza, falta de equilibrio, dificultades en la escritura a mano y el control postural. La mayoría de estas características se observan en niños con trastorno del desarrollo de la coordinación (DCD). En este sentido, Adib et al. (2005) observaron torpeza y

falta de coordinación en 125 niños con SHA/SED-H. En los estudios de gemelos, Kirby y sus colegas sugirieron similitudes funcionales entre los niños con DCD y los que padecen SHA/SED-H (Kirby et al., 2005; Kirby y Davies, 2007). La asociación entre tejido conectivo y DCD es apoyada también por la observación de una alta prevalencia de HAG en niños con DCD (Jelsma et al., 2013). Otros trabajos muestran una disminución de la propiocepción en niños y adultos con HAG, especialmente en las extremidades inferiores (Smith et al., 2013) y en las articulaciones interfalángicas proximales de los dedos (Mallik et al., 1994). Por lo tanto, se sugiere que la alteración de la propiocepción puede ser la disfunción de base que contribuye a los problemas en las habilidades motrices gruesas y finas en las personas con HAG y SHA/SED-H (Ghibellini et al., 2015).

El déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se acompaña frecuentemente de DCD y también puede afectar con mayor frecuencia a personas con HAG (Harris, 1998; Koldas Dogan et al., 2011; Hollertz, 2012; Shiari et al., 2013; Castori et al., 2014). Los trastornos del habla y del lenguaje, y dificultades en la escritura son también frecuentes en personas con HAG y SHA/SED-H impactando así el rendimiento académico (Averdson y Heintskill, 2009).

El sufrimiento psicológico es una característica conocida en la HAG y el SHA/SED-H. Esta asociación ha sido estudiada desde 1988 cuando Bulbena y sus colaboradores identificaron una alta frecuencia de trastorno de pánico, agorafobia y fobia simple en una muestra de personas hipomóviles comparadas a personas sin hipermovilidad articular (Bulbena et al., 1988).

La asociación más frecuentemente descrita es con la ansiedad y trastornos relacionados (Bulbena et al., 1988, 1993, 2006, 2011; Martín-Santos et al., 1998; Gülsün et al., 2007; Ercolani et al., 2008; García Campayo et al., 2010; Güner et al., 2010; Baeza Velasco et al., 2011, 2014, 2015; Pailhez et al., 2011, 2014; Murray et al., 2013). Algunos estudios han encontrado una asociación positiva

entre HAg o SHA/SED-H y la depresión (Bulbena et al., 1993, 2011; Ercolani et al., 2008; Gürer et al., 2010; Lumley et al., 1994; Murray et al., 2013). Algunos reportes encontraron asociaciones preliminares con trastornos del espectro autista (Tantam et al., 1990; Fehlow & Tennstedt, 1985; Sieg, 1992; Takei et al., 2011) y el trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo (Pasquini et al., 2014).

Estos resultados y la práctica clínica ponen de relieve la importancia de prestar atención al deterioro motor, a la falta de atención e hiperactividad, a las dificultades en el habla o retraso en el lenguaje, a las dificultades de aprendizaje y a las manifestaciones psiquiátricas en pacientes afectados por el SED. Frente a la sospecha de una o más de las comorbilidades mencionadas, se recomienda una derivación al neurólogo infantil, psicólogo clínico o psiquiatra. Las comorbilidades psiquiátricas y del neurodesarrollo contribuyen de manera significativa a un empeoramiento de la calidad de vida en los individuos afectados. En consecuencia, el apoyo psicológico es fundamental y debe ser altamente considerado (Ghibellini et al., 2015).

Cuestiones quirúrgicas y de anestesia

En el SED, la fragilidad de los tejidos, la hiperextensibilidad y el retraso en la cicatrización pueden predisponer a la ruptura de órganos y vasos, a ptosis viscerales, a un aumento de la movilidad de las vísceras intra-abdominales con un riesgo teóricamente aumentado de intususcepción, a síntomas funcionales y a complicaciones intra-operatorias o post-quirúrgicas menores o mayores. El número y la gravedad de tales complicaciones están fuertemente influenciados por el tipo de SED. Por lo tanto es necesario un diagnóstico diferencial preciso en la etapa de evaluación. En los tipos con aumento de la fragilidad vascular, la cirugía invasiva en general no se recomienda y debe ser siempre pospuesta a excepción de casos de emergencia o en casos de cirugía de elección pero con suficiente documentación sobre la

presunta eficacia de dicha intervención en el SED. En todas las otras variantes, la cirugía puede realizarse con éxito si se lleva a cabo siguiendo las recomendaciones generales. Estas incluyen: (i) disección quirúrgica mínima y uso de fuerza transversal mínima durante las incisiones, retracción y sutura; (ii) la hemostasia puede ser difícil y las pinzas quirúrgicas deben evitarse o usarse de manera suave debido al riesgo de desgarro; (iii) el cierre de la piel se debe realizar en dos capas (subcutánea y cutánea) con una tensión mínima, cantidad suficiente de suturas, suturas profundas, el apoyo de cinta tira estéril (*steristrips*) y con una distancia apropiada a la incisión sin usar ganchos o clips de piel; (iv) las suturas deben dejarse el doble de tiempo para evitar la reapertura de la herida (Berney et al., 1994; Malfait y De Paepe, 2009). Otras consideraciones sobre la cirugía gastrointestinal están disponibles en la revisión de Burcharth y Rosenberg (2012). También la anestesia y el manejo peri operatorio necesitan un enfoque a medida. Aunque las complicaciones mayores son poco frecuentes en muchos subtipos de SED, la eficacia de estos procedimientos puede ser influenciada por algunas de las características primarias del SED, incluyendo la fragilidad vascular y de la mucosa, la propensión a la equimosis y el riesgo de hemorragia, así como algunas comorbilidades comunes como la disfunción autonómica, la inestabilidad de la articulación occipitoatlantoaxial y la espondilosis. Un resumen de descarga gratuita de recomendaciones para el anestesiólogo están disponibles en el sitio web OrphanAnesthesia (http://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/cat_view/61-rare-diseases/60-published-guidelines/89-ehlers-danlos-syndrome.html), o en el trabajo de Wiesmann et al. (2014).

Transición de la atención pediátrica a la edad adulta

La transición de la atención de niño a adulto en trastornos crónicos con inicio en la edad pediátrica es uno de los principales retos de la medicina moderna.

El SED es una condición multisistémica con muchas manifestaciones congénitas o de aparición temprana. En este sentido el SED ilustra bien las dificultades a las que los pacientes pueden enfrentarse en esta transición. Hasta la fecha, la literatura es escasa en lo que concierne a estas dificultades y al impacto que tienen en el bienestar y el pronóstico de los pacientes. La atención puesta recientemente en la historia natural de la evolución del SHA/SED-H (Castori et al., 2013), y por extensión en las otras variantes comunes del SED, destaca un inesperado amplio espectro de manifestaciones clínicas posibles fuertemente influenciadas por la edad. Aunque el diagnóstico clínico/molecular sigue siendo el mismo a través de las diversas edades, esto no siempre es considerado a la hora de derivar a los pacientes y establecer un diagnóstico diferencial adecuado. Así, idealmente el equipo multidisciplinario que sigue a este tipo de pacientes crónicos debería mantenerse en las diferentes edades. La creciente experiencia de los pocos centros especializados en el SED que existen en el mundo, sumada a la identificación de un núcleo de especialistas cualificados para hacer frente a los problemas en las diferentes edades, contribuirán a guiar la transición pediátrica a la edad adulta de manera de hacerla más fluida. 

Received: 30/06/2016

Accepted: 18/09/2016

REFERENCIAS

- Adib, N., Davies, K., Grahame, R., Woo, P., Murray, KJ. (2005) Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology (Oxford)* 44: 744-750.
- Arverdson, JC., Heintskill, B. (2009) Chapter 27. Ehlers-Danlos syndrome. In: *Clinical management of sensorimotor speech disorders, second edition*. McNeil MR, editor. New York, US: Thieme. 314-316.
- Baeza-Velasco, C., Gely-Nargeot, MC., Vilarrosa, AB., Fenetrier, C., Bravo, JF. (2011) Association between psychopathological factors and joint hypermobility syndrome in a group of undergraduates from a French university. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 41: 187-201.
- Baeza-Velasco, C., Stoebner-Delbarre, A., Cousson-Gélie, F., Pailhez, G., Bulbena, A., Baguet, F., Gély-Nargeot, MC. (2015) Increased tobacco and alcohol use among women with joint hypermobility: a way to cope with anxiety? *Rheumatology International* 35: 177-181.
- Beighton, P., De Paepe, A., Steinmann, B., Tsipouras, P., Wenstrup, RJ. (1998) Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *American Journal of Medical Genetics* 77: 31-37.
- Bendik, EM., Tinkle, BT., Al-shuik, E., Levin, L., Martin, A., Thaler, R., Atzinger, CL., Rueger, J., Martin, VT. (2011) Joint hypermobility syndrome: A common clinical disorder associated with migraine in women. *Cephalalgia* 31: 603-613.
- Berney, T., La Scala, G., Vettorel, D., Gumowski, D., Hauser, C., Frileux, P., Ambrosetti, P., Rohner, A. (1994) Surgical pitfalls in a patient with type IV Ehlers-Danlos syndrome and spontaneous colonic rupture. Report of a case. *Diseases of the Colon & Rectum* 37: 1038-1042.
- Bravo, JF. (2015) La dysautonomie dans le syndrome Ehlers-Danlos type III. *Journal de Réadaptation Médicale* 36: 52-55.
- Bulbena, A., Duro, JC., Mateo, A., Porta, M., Vallejo, J. (1988) Joint hypermobility syndrome and anxiety disorders. *Lancet* 17: 694.
- Bulbena, A., Gago, J., Pailhez, G., Sperry, L., Fullana, MA., Vilarroya, O. (2011) Joint hypermobility syndrome is a risk factor trait for anxiety disorders: a 15-year follow-up cohort study. *General Hospital Psychiatry* 33: 363-370.
- Bulbena, A., Duró, JC., Porta, M., Martín-Santos, R., Mateo, A., Molina, L., Vallescar, R., Vallejo, J. (1993) Anxiety disorders in the joint hypermobility syndrome. *Psychiatry Research* 46: 59-68.
- Bulbena, A., Gago, J., Sperry, L., Bergé, D. (2006) The relationship between frequency and intensity of fears and a collagen condition. *Depression & Anxiety* 23: 412-417.
- Burcharth, J., Rosenberg, J. (2012) Gastrointestinal surgery and related complications in patients with Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *Digestive Surgery* 29: 349-357.
- Callewaert, B., Malfait, F., Loeys, B., De Paepe, A. (2008) Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology* 22: 165-189.
- Castori, M., Colombi, M. (2015) From the bedside to the bench and backwards: diagnostic approach and management of Ehlers-Danlos syndrome(s) in Italy. *Journal de Réadaptation Médicale* 36: 9-27.

- Castori, M., Dordoni, C., Valiante, M., Sperduti, I., Ritelli, M., Morlino, S., Chiarelli, N., Celletti, C., Venturini, M., Camerota, F., Calzavara-Pinton, P., Grammatico, P., Colombi, M. (2014) Nosology and inheritance pattern(s) of joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: a study of intrafamilial and interfamilial variability in 23 Italian pedigrees. *American Journal of Medical Genetics Part A* 164A: 3010-3020.
- Castori, M., Morlino, S., Celletti, C., Ghibellini, G., Bruschini, M., Grammatico, P., Blundo, C., Camerota, F. (2013) Re-writing the natural history of pain and related symptoms in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *American Journal of Medical Genetics Part A* 161A: 2989-3004.
- Castori, M., Morlino, S., Ghibellini, G., Celletti, C., Camerota, F., Grammatico, P. (2015) Connective tissue, ehlers-danlos syndrome(s), and head and cervical pain. *American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics* 169C: 84-96.
- Castori, M. (2012) Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatology* 2012: 751768.
- Castori, M., Morlino, S., Pascolini, G., Blundo, C., Grammatico, P. (2015) Gastrointestinal and nutritional issues in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics* 169C: 54-75.
- Colloca, C.J., Polkinghorn, B.S. 2003. Chiropractic management of Ehlers-Danlos syndrome: a report of two cases. *Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics* 26: 448-459.
- Danese, C., Castori, M., Celletti, C., Amato, S., Lo Russo, C., Grammatico, P., Camerota, F. (2011) Screening for celiac disease in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *American Journal of Medical Genetics Part A* 155A: 2314-2316.
- de Felício, CM., de Oliveira, MM., da Silva, MA. (2010) Effects of orofacial myofunctional therapy on temporomandibular disorders. *Cranio* 28: 249-259.
- De Paepe, A., Malfait, F. (2012) The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clinical Genetics* 82: 1-11.
- De Wandele, I., Calders, P., Peersman, W., Rimbaut, S., De Backer, T., Malfait, F., De Paepe, A., Rombaut, L. (2014a) Autonomic symptom burden in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: a comparative study with two other EDS types, fibromyalgia, and healthy controls. *Seminars in Arthritis & Rheumatism* 44: 353-361.
- De Wandele, I., Rombaut, L., Leybaert, L., Van de Borne, P., De Backer, T., Malfait, F., De Paepe, A., Calders, P. (2014b) Dysautonomia and its underlying mechanisms in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Seminars in Arthritis & Rheumatism* 44: 93-100.
- Di Stefano, G., Celletti, C., Baron, R., Castori, M., Di Franco, M., La Cesa, S., Leone, C., Pepe, A., Cruccu, G., Truini, A., Camerota, F. (2016) Central sensitization as the mechanism underlying pain in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *European Journal of Pain*. doi: 10.1002/ejp.856.
- Ercolani, M., Galvani, M., Franchini, C., Baracchini, F., Chattat, R. (2008) Benign joint hypermobility syndrome: psychological features and psychopathological symptoms in a sample pain-free at evaluation. *Perceptual and Motor Skills* 107: 246-256.

- Fehlow, P., Tennstedt, A. 1985. Neuropsychiatrische Begleitsymptome bei einem Fall von Ehlers-Danlos-Syndrom. *Psychiatrie, Neurologie, und medizinische Psychologie* 37: 215-220.
- García Campavo, J., Asso, E., Alda, M., Andres, EM., Sobradiel, N. (2010) Association Between Joint Hypermobility Syndrome And Panic Disorder: A Case–Control Study. *Psychosomatics* 51: 55–61.
- Gharbiya, M., Moramarco, A., Castori, M., Parisi, F., Celletti, C., Marengo, M., Mariani, I., Grammatico, P., Camerota, F. (2012) Ocular features in joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type:a clinical and in vivo confocal microscopy study. *American Journal of Ophthalmology* 154: 593-600.
- Ghibellini, G., Brancati, F., Castori, M. (2015) neurodevelopmental attributes of joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: update and perspectives. *American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics* 169C: 107-116.
- Grahame, R., Bird, HA., Child, A. (2000) The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *Journal of Rheumatology* 27: 1777-1779.
- Granata, G., Padua, L., Celletti, C., Castori, M., Saraceni, VM., Camerota, F. (2013) Entrapment neuropathies and polyneuropathies in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome. *Clinical Neurophysiology* 124: 1689-1694.
- Gulbahar, S., Sahin, E., Baydar, M., Bircan, C., Kizil, R., Manisali, M., Akalin, E., Peker, O. (2006) Hypermobility syndrome increases the risk for low bone mass. *Clinical Rheumatology* 25: 511-514.
- Gulsun, M., Yilmaz, MB., Pinar, M., Tonbul, M., Celik, C., Ozdemir, B., Dumlu, K., Erbas, M. (2007) Thorax deformity, joint hypermobility, and anxiety disorders. *Saudi Medical Journal* 28: 1840-1844.
- Gürer, G., Şendur, F., Gültekin, BK., Özcan, ME. (2010) The anxiety between individuals with and without joint hypermobility. *European Journal of Psychiatry* 24: 205-209.
- Hakim, AJ., Sahota, A. (2006) Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. *Clinical Dermatology* 24: 521-533.
- Harris, MJ. (1998) ADD/ADHD and hypermobile joints. *Journal of Paediatrics and Child Health* 34: 400-401.
- Hollertz, O. (2012) Searching for a biological marker common for both ADHD and EDS. *Lakartidningen* 109: 41-42.
- Jackson, SC., Odiaman, L., Card, RT., van der Bom, JG., Poon, MC. (2013) Suspected collagen disorders in the bleeding disorder clinic: A case-control study. *Haemophilia* 19: 246-250.
- Jelsma, LD., Geuze, RH., Klerks, MH., Niemeijer, AS., Smits-Engelsman, BC. (2013) The relationship between joint mobility and motor performance in children with and without the diagnosis of developmental coordination disorder. *BMC Pediatrics* 13: 35.
- Kirby, A., Davies, R., Bryant, A. (2005) Hypermobility syndrome and developmental coordination disorder: similarities and features. *International Journal of Therapy and Rehabilitation* 12: 431-436.
- Kirby, A., Davies, R. (2007) Developmental coordination disorder and joint hypermobility syndrome - overlapping disorders? Implications for research and clinical practice. *Child: Care, Health and Development* 33: 513-519.
- Koldas Dogan, S., Taner, Y., Evcik, D. (2011) Benign joint hypermobility syndrome in patients with attention deficit/hyperactivity disorders. *Turkish Journal of Rheumatology* 26:187-192.

- Levy, HP. (2012) Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (editors). *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
- Lumley, MA., Jordan, M., Rubenstein, R., Tsiouras, P., Evans, MI. (1994) Psychosocial functioning in the Ehlers-Danlos syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 53: 149-152.
- Malfait, F., De Paepe, A. (2009) Bleeding in the heritable connective tissue disorders: mechanisms, diagnosis and treatment. *Blood Reviews* 23: 191-197.
- Malfait, F., Wenstrup, R., De Paepe, A. (2011) Ehlers-Danlos Syndrome, Classic Type. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (editors). *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
- Mallik, AK., Ferrell, WR., McDonald, AG., Sturrock, RD. (1994) Impaired proprioceptive acuity at the proximal interphalangeal joint in patients with the hypermobility syndrome. *British Journal of Rheumatology* 33: 631-637.
- Martin, VT., Neilson, D. (2014) Joint hypermobility and headache: the glue that binds the two together - part 2. *Headache* 54: 1403-1411.
- Martín-Santos, R., Bulbena, A., Porta, M., Gago, J., Molina, L., Duró, JC. (1998) Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 155: 1578-1583.
- Mathias, CJ., Low, DA., Iodice, V., Owens, AP., Kirbis, M., Grahame, R. (2011) Postural tachycardia syndrome--current experience and concepts. *Nature Reviews Neurology* 8: 22-34.
- McDonnell, NB., Gorman, BL., Mandel, KW., Schurman, SH., Assanah-Carroll, A., Mayer, SA., Najjar, SS., Francomano, CA. (2006) Echocardiographic findings in classical and hypermobile Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part A* 140: 129-136.
- Murray, B., Yashar, BM., Uhlmann, WR., Clauw, DJ., Petty, EM. (2013) Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: A characterization of the patients' lived experience. *American Journal of Medical Genetics Part A* 161A: 2981-2988.
- Ong, KT., Perdu, J., De Backer, J., Bozec, E., Collignon, P., Emmerich, J., Fauret, AL., Fiessinger, JN., Germain, DP., Georgesco, G., Hulot, JS., De Paepe, A., Plauchu, H., Jeunemaitre, X., Laurent, S., Boutouyrie, P. (2010) Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 376: 1476-1484.
- Pailhez, G., Rodríguez, A., Ariza, J., Palomo, AL., Bulbena, A. (2009) Somatotype and schizophrenia. A case-control study. *Actas Españolas de Psiquiatría* 37: 258-66.
- Pailhez, G., Rosado, S., Baeza-Velasco, C., Bulbena, A. (2014) Ectomorphic somatotype and joint hypermobility are linked in panic and agoraphobic patients: a case-control study. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 18: 112-117.
- Pailhez, G., Rosado, S., Bulbena Cabré, A., Bulbena, A. (2011) Joint hypermobility, fears, and chocolate consumption. *Journal of Nervous & Mental Disorders* 199: 903-906.
- Pangarkar, S., Lee, PC. (2011) Conservative treatment for neck pain: medications, physical therapy, and exercise. *Physical Medicine & Rehabilitation Clinics of North America* 22: 503-520.

- Pasquini, M., Celletti, C., Berardelli, I., Roselli, V., Mastroeni, S., Castori, M., Biondi, M., Camerota, F. (2014) Unexpected association between joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and obsessive-compulsive personality disorder. *Rheumatology International* 34: 631-636.
- Pepin, MG., Byers, PH. (2011) Ehlers-Danlos Syndrome Type IV. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (editors). *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
- Rombaut, L., Scheper, M., De Wandele, I., De Vries, J., Meeus, M., Malfait, F., Engelbert, R., Calders, P. (2015) Chronic pain in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: evidence for generalized hyperalgesia. *Clinical Rheumatology* 34:1121-1129.
- Rowe, PC., Barron, DF., Calkins, H., Maumenee, IH., Tong, PY., Geraghty, MT. (1999) Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *Journal of Pediatrics* 135: 494-499.
- Sacheti, A., Szemere, J., Bernstein, B., Tafas, T., Schechter, N., Tsipouras, P. (1997) Chronic pain is a manifestation of the Ehlers-Danlos syndrome. *Journal of Pain & Symptom Management* 14: 88-93.
- Shiari, R., Saeidifard, F., Zahed, G. (2013) Evaluation of the prevalence of joint laxity in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Annals of Paediatric Rheumatology* 3: 78-80.
- Sieg, KG. (1992) Autism and Ehlers-Danlos syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 31: 173.
- Smith, TO., Jerman, E., Easton, V., Bacon, H., Armon, K., Poland, F., Macgregor, AJ. (2013) Do people with benign joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International* 33: 2709-2716.
- Steinmann, B., Royce, PM., Superti-Furga, A. (2002) The Ehlers-Danlos syndrome. In: Royce PM and Steinmann B, editors. *Connective tissue and its heritable disorders, 2nd edition*. New York (US):Wiley-Liss. 431-524.
- Takei, A., Mera, K., Sato, Y., Haraoka, Y. (2011) High-functioning autistic disorder with Ehlers-Danlos syndrome. *Psychiatry & Clinical Neurosciences* 65: 605-606.
- Tantam, D., Evered, C., Hersov, L. (1990) Asperger's syndrome and ligamentous laxity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 29: 892-896.
- Tiller, GE., Cassidy, SB., Wensel, C., Wenstrup, RJ. (1998) Aortic root dilatation in Ehlers-Danlos syndrome types I, II and III. A report of five cases. *Clinical Genetics* 53: 460-465.
- Tinkle, BT., Bird, HA., Grahame, R., Lavalley, M., Levy, HP., Sillence, D. (2009) The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome). *American Journal of Medical Genetics Part A* 149A: 2368-2370.
- Vernon H, Humphreys BK. (2008) Chronic mechanical neck pain in adults treated by manual therapy: a systematic review of change scores in randomized controlled trials of a single session. *The Journal of Manual & Manipulative Therapy* 16: E42-52.
- Voermans, NC., Knoop, H., Bleijenberg, G., van Engelen, BG. (2010a) Pain in Ehlers-Danlos syndrome is common, severe, and associated with functional impairment. *Journal of Pain & Symptom Management* 40: 370-378.

- Voermans, NC., Knoop, H., van de Kamp, N., Hamel, BC., Bleijenberg, G., van Engelen, BG. (2010b) Fatigue is a frequent and clinically relevant problem in Ehlers-Danlos Syndrome. *Seminars in Arthritis & Rheumatism* 40: 267-274.
- Voermans, NC., Knoop, H. (2011) Both pain and fatigue are important possible determinants of disability in patients with the Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *Disability & Rehabilitation* 33: 706-707.
- Wenstrup, RJ., Meyer, RA., Lyle, JS., Hoechstetter, L., Rose, PS., Levy, HP., Francomano, CA. (2002) Prevalence of aortic root dilation in the Ehlers-Danlos syndrome. *Genetics in Medicine* 4: 112-117.
- Wiesmann, T., Castori, M., Malfait, F., Wulf, H. (2014) Recommendations for anesthesia and perioperative management in patients with Ehlers-Danlos syndrome(s). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9: 109.
- Yeowell, HN., Steinmann, B. (2008) Ehlers-Danlos Syndrome, Kyphoscoliotic Form. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (editors). *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
- Zarate, N., Farmer, AD., Grahame, R., Mohammed, SD., Knowles, CH., Scott, SM., Aziz, Q. (2010) Unexplained gastrointestinal symptoms and joint hypermobility: is connective tissue the missing link? *Neurogastroenterology & Motility* 22: 252-e78.

Andrea Bulbena-Cabré [1-2]
Carolina Baeza-Velasco [3]
Guillem Pailhez [1-4]
Luis M. Martín-López [1-4]
Nuria Mallorquí-Bagué [5]
Antonio Bulbena Vilarrasa [1-4]

Psicopatología de la hiperlaxitud articular.

Psychopathology of joint hypermobility.

Psicopatologia das articulações hiper móveis.

[1] Departamento de Psiquiatria y Medicina Legal, Universidad Autónoma de Barcelona.

[2] Department of Psychiatry, Yale University,

[3] Paris Descartes University, France.

[4] Anxiety Unit- Institut Neuropsiquiatria i Addiccions, Parc de Salut Mar. Barcelona.

[5] Servei Psiquiatria I Psicologia. Institut Universitari Dexeus. Barcelona.

contacto: abulbena@gmail.com

RESUMEN

En las últimas tres décadas se ha incrementado el número de publicaciones que apuntan a una elevada prevalencia de psicopatología entre las personas con el síndrome de hiperlaxitud articular (SHA). Aunque los trastornos de ansiedad son los más frecuentes, otros como la depresión y los trastornos de alimentación, así como el abuso de alcohol y tabaco también se han relacionado con el SHA. No cabe establecer un efecto causal directo pero en cambio, hay indicios de mecanismos comunes como la disfunción vegetativa, los déficits propioceptivos, las coincidencias genéticas y las hipersensibilidades exteroceptiva e interoceptiva.

Para tratar adecuadamente a los pacientes que sufren SHA, es necesario combinar diversos enfoques psiquiátricos y psicológicos, ya que no se trata solamente

ABSTRACT

Increasing number of papers pointing to a high prevalence of psychiatric conditions among individuals suffering from the Joint Hypermobility Syndrome or Ehlers Danlos III Hypermobility type, (JHS/EDS-HT) have been published for the past 3 decades. Anxiety disorders are the most common psychiatric disorders related to JHS, although other conditions such as depression, eating disorders, alcohol and tobacco misuse have also been found. Albeit a simple causal effect can not be found, genetic, autonomic, proprioceptive, exteroceptive and interoceptive mechanisms may underlie such strong association. In order to properly treat patients suffering from JHS/EDS-HT, psychiatric and psychological approaches must be considered, not only to relieve clinical conditions but also to improve abilities to cope through proper drug treatment, psychotherapy and

RESUMO

Nas últimas três décadas aumentou o número de publicações que apontam uma elevada prevalência de psicopatologia entre as pessoas com o síndrome de articulações hiper móveis (SHA). Mesmo que os transtornos de ansiedade sejam os mais frequentes, outros como a depressão e os transtornos de alimentação, assim como o abuso de álcool e tabaco também se estão relacionados com a SHA. Não cabe estabelecer um efeito casual direto, mas em troca, existem indícios de mecanismos comuns como a disfunção vegetativa, os déficits propioceptivos, as coincidências genéticas e as hipersensibilidades exteroceptiva e interoceptiva.

Para tratar adequadamente os pacientes que sofrem SHA, é necessário combinar diversos enfoques psiquiátricos e psicológicos, já que não se trata somente

de aliviar manifestaciones clínicas sino también de mejorar la capacidad de afrontamiento, de adaptación y de decisión. Para ello, como parte del tratamiento a veces es preciso combinar psicofarmacología, psicoterapia, rehabilitación y fisioterapia moderna una vez que sabemos que la ansiedad y otras psicopatologías asientan frecuentemente en personas con SHA, cuya estructura neurobiológica les otorga unas características corporales importantes de tener en cuenta.

Palabras clave: Síndrome de hiperlaxitud articular, Ehlers-Danlos hiper móvil, psicopatología, ansiedad.

psychological rehabilitation adequately coupled with modern physiotherapy interventions.

Keywords: Joint hypermobility syndrome, Ehlers-Danlos hypermobility type, psychopathology, anxiety.

de aliviar manifestações clínicas, mas também de melhorar a capacidade de enfrentamento, de adaptação e de decisão. Para isso frequentemente é preciso combinar psicofarmacologia, psicoterapia e reabilitação, neste caso acompanhado por fisioterapia moderna, uma vez que sabemos que a ansiedade e outras psicopatologias estabelecem frequentemente em pessoas com SHA, cuja estrutura neurobiológica lhes outorga umas características corporais importantes de se ter em conta.

Palavras-chave: Síndrome de articulações hiper móveis, Ehlers-Danlos hypermobile, psicopatologia, ansiedade.

Una de las primeras descripciones completas del síndrome de hiperlaxitud articular (SHA) fue realizada por el reumatólogo español Dr. Rotés (Rotes-Querol, 1957) y lo describió como un cuadro caracterizado por una mayor extensión de movimiento de las articulaciones con un aumento de la distensibilidad en los movimientos pasivos e hiperlaxitud en los movimientos activos de la articulación, todo ello en ausencia de otra enfermedad reumatológica que lo explicara. Tiene una prevalencia estimada entre el 10-20% en la población general y es más frecuente en mujeres con un ratio de 3:1 y es más frecuente en niños, tendiendo a disminuir con la edad.

Es una enfermedad hereditaria del colágeno y de hecho hay un solapamiento con la enfermedad de Ehlers Danlos tipo 3, que es el nombre que se aplica en muchas ocasiones.

Las características clínicas del SHA pueden ser articulares o extra-articulares y prácticamente siempre están relacionadas con el tejido conectivo. Las principales síntomas articulares incluye artralgias, lumbalgias, reumatismos de los tejidos blandos (epicondilitis, tenosinovitis y bursitis), luxaciones recurrentes, o escoliosis infantil entre otros. Por otra parte aparecen también más varices, hernias, tendencia a sufrir moratones, cicatrices hipertróficas, prolapsos viscerales, neumotórax, fibromialgia, disautonomía y otros trastornos también relacionadas con los trastornos de pánico como asma, prolapso de la válvula mitral, disfunción tiroidea y el síndrome del intestino irritable.

En la relación entre los trastornos psiquiátricos y la hiperlaxitud articular (SHA) se han producido importantes avances. Si bien el reumatólogo Rotes-Querol (1957) describió un grado importante de nerviosismo en los pacientes con SHA, no fue hasta 1988 cuando se publicó la primera observación en la revista *Lancet* (Bulbena, Duro, Mateo, Porta, & Vallejo, 1988). Otros autores habían hecho referencias indirectas como Flanders-Dunbar en su influyente libro de medicina psicosomática a mitades del siglo XX, al describir que los pacientes con visceroptosis tenían una mayor tendencia a sufrir trastornos de ansiedad y fobias (Flanders-Dunbar, 1955).

Psicopatología

Trastornos de Ansiedad

Aunque como veremos hay otros diagnósticos psiquiátricos asociados al SHA, en el área de los trastornos de ansiedad es donde esta relación parece más significativa y se ha estudiado mejor. En 1993, Bulbena et al. publicaron un estudio de casos control en una muestra de pacientes reumatológicos afectados por la HLA, y encontraron que un 43% de los pacientes con HLA tenían algún tipo de trastorno de ansiedad, mientras que solo el 22% de los controles tenían ansiedad.

Un segundo estudio del mismo grupo (Martin-Santos et al., 1998) que evaluó pacientes diagnosticados con trastorno de pánico y/o agorafobia, mostró que aproximadamente el 70% de los pacientes con ansiedad tenían HLA comparado con sólo el 10% de los controles. García Campayo et al. (2010) también encontraron una alta prevalencia de HLA en pacientes con trastornos de pánico (61.8%) comparado con el 10.9% de los controles.

A lo largo de todos estos años, solo ha habido un estudio de cohortes que haya evaluado la incidencia, es decir casos nuevos, de trastornos de ansiedad en poblaciones de riesgo, en este caso portadores del SHA, en comparación con controles. La incidencia acumulativa de trastornos de pánico y agorafobia, fue significativamente mayor en el grupo del SHA (41.4%) comparado con los controles (1.9%), con un riesgo relativo de 22.3 [intervalo de confianza del 95% (IC) 4.6-108.7, $P < 0.001$]. La incidencia de la fobia social y de la fobia simple fue a su vez significativamente mayor en el grupo del SHA [Riesgo Relativo (RR)= 6.52, 95% IC 1.7-24.2, $P < 0.001$ y un RR=3.31, 95% IC 1.1-9.6, $P = 0.02$ respectivamente.

Otros estudios en poblaciones no clínicas han comprobado que los sujetos con HLA puntúan significativamente más en cuestionarios de ansiedad rasgo y ansiedad estado y también en escalas de ansiedad social (Bulbena et al., 2004). Un meta-análisis recientemente publicado demostró que las personas con

SHA tienden a sufrir más ansiedad y temores y tienen una mayor probabilidad de sufrir agorafobia y trastorno de pánico comparado con los controles (Smith et al., 2014).

Trastornos afectivos

La literatura con respecto a la relación entre los trastornos del humor y el SHA es más escasa y controvertida. Pasquini (Pasquini, 2014) observó un grado mayor de depresión en pacientes con SHA comparado con los controles. Dos estudios que evaluaron la distimia y depresión mayor en sujetos con hiperlaxitud articular aplicando entrevistas estructuradas, no encontraron diferencias significativas cuando se controló por la presencia de ansiedad (Bulbena et al., 1988; Gurer, Sendur, Gultekin, & Ozcan, 2010). Otros estudios que usaron cuestionarios de síntomas depresivos encontraron mayores puntuaciones en los sujetos con SHA (Baeza-Velasco, 2011). Por otra parte, el metanálisis de Smith (Smith et al., 2014) concluyó que los pacientes con SHA exhibían también más síntomas depresivos y ansiosos. Más recientemente, se ha encontrado que los pacientes con SHA tienen una prevalencia de trastornos psiquiátricos del 42.5% comparado con los controles, siendo depresión y ansiedad los más comunes (Hershenfeld et al., 2016).

Adicciones

Los primeros autores que sugirieron un mayor consumo de sustancias en pacientes con SHA fueron Carlsson y Rundgren (Carlsson & Rundgren, 1980) que encontraron que las pacientes con alcoholismo tenían más SHA comparadas con un grupo control. Desde entonces, se han publicado pocos estudios al respecto. En 1992 en un estudio llevado a cabo en población general en Cataluña y en el que se incluyeron 1303 sujetos, se encontró que los fumadores tenían puntuaciones más altas de SHA comparado con los controles (Gago, 1992). Por otra parte, Baeza-Velasco encontró que el

porcentaje de alcohólicos y fumadores en riesgo era significativamente mayor entre las mujeres jóvenes con SHA (Baeza-Velasco et al., 2015).

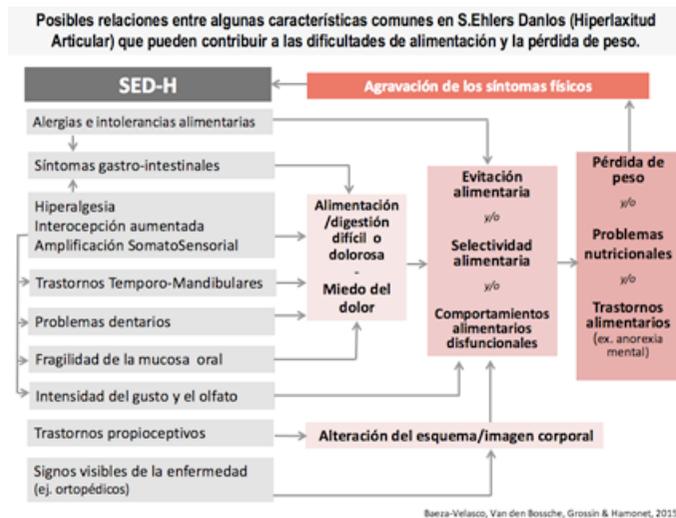
Trastornos de Alimentación

La literatura al respecto es todavía incipiente pero se han descrito casos de neumotórax espontáneo en pacientes con anorexia lo cual sugiere que estos pacientes tenían algún tipo de anomalía del tejido conectivo (Al-Muftly & Bevan, 1977; Miles, Robinson, & Miles, 2007). Asimismo, teniendo en cuenta que tanto el SHA como la anorexia están relacionados con síntomas digestivos como sensación de pesadez plenitud gástrica así como hipotensión ortostática postural, Goh et al. (2013) diseñaron un estudio en el que hipotetizó que el SHA podría ser un rasgo de la anorexia. Comparando 30 pacientes con 29 familiares y 16 controles, y encontró que el SHA era más prevalente en el grupo de los pacientes comparado con los familiares y los controles. Los autores concluyeron que el SHA podría jugar un papel importante en el desarrollo de los trastornos de alimentación. Recientemente Baeza-Velasco y cols. (2016) han propuesto un modelo que facilita la comprensión de los puntos coincidentes entre el SHA, la restricción alimentaria y la pérdida de peso. (Figura 1)

Otros

- *Trastornos del desarrollo:* Se ha descrito elevada prevalencia de SHA y de disfunción del sistema nervioso vegetativo en pacientes con trastornos del desarrollo (Eccles et al., 2014). Concretamente se ha encontrado un mayor grado de hiperlaxitud en pacientes con Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (Hollertz, 2012; Shiari, Saeidifard, & Zahed, 2013), en pacientes con Autismo (Shetreat-Klein, Shinnar, & Rapin, 2014) y en el trastorno del desarrollo de la coordinación (Kirby & Davies, 2007).

Figura 1. Características del SHA o SED-H que pueden contribuir a la alimentación restrictiva (Baeza-Velasco et al. 2016).



- *Trastornos de personalidad:* el estudio mencionado con anterioridad de Pasquini (2014) encontró que los sujetos con SHA tenían un Riesgo Relativo de 5.8 de sufrir un trastorno de personalidad, especialmente el perfil obsesivo compulsivo y ansioso.

Tratamiento

No hay ningún estudio sobre los fármacos más efectivos en este tipo de pacientes, pero se sabe que los pacientes con SHA tienden a tomar más ansiolíticos y antidepresivos (Bulbena et al., 2011). También se conoce que estos pacientes tienden a sufrir hiperalgesia (Castori et al., 2013), un aumento de la interocepción (es decir, una mayor capacidad para percibir los cambios en el estado fisiológico del cuerpo (Bulbena, Pailhez, Bulbena-Cabré, Mallorquí-Bagué, & Baeza-Velasco, 2015) (Mallorquí-Bagué et al., 2014), una tendencia a percibir más intensamente los síntomas físicos (“amplificación somato-sensorial”).

Por otra parte se ha observado mayor presencia de pensamientos catastrofistas (Baeza-Velasco et al., 2011), los cuales suelen vincularse con una percepción del dolor más severa y con mayor grado de discapacidad (Sullivan, Lynch, & Clark, 2005). En esa misma línea, cabe pensar que las quejas de dolor, más frecuentes en estos pacientes vienen potenciadas por una menor tolerancia al dolor (Pollatos, Fustos, & Critchley, 2012).

El desarrollo de tratamientos psicoterapéuticos está cobrando una importancia creciente ya que se ha constatado que las estrategias de afrontamiento (coping skills) especialmente aquellas centradas en las emociones son a menudo disfuncionales en los pacientes con SHA (Baeza-Velasco, Pailhez, Bulbena, & Baghdadli, 2015).

Ya se dispone de algunos estudios que han evaluado la eficacia de la Terapia Cognitivo Conductual (TCC) en estos pacientes, y se ha visto que en general los tratamientos fueron más exitosos cuando la TCC se combinó con terapia física (Bathen, Hangmann, Hoff, Andersen, & Rand-Hendriksen, 2013). Por otra parte, Rahman et al. (2014) hizo un estudio sobre la TCC en pacientes con dolor con SHA y los resultados mostraron mejoras significativas en autoeficacia, catastrofismo, depresión, ansiedad, frustración, impacto del dolor e intensidad media del dolor.

Mecanismos Fisiopatológicos

Aunque el vínculo entre la laxitud articular y los trastorno de ansiedad está bien establecido en términos clínicos y epidemiológicos, los mecanismos etiológicos y fisiopatológicos todavía no se conocen con precisión.

Respecto a la etiología, es plausible plantear una vinculación genética ya que ambos trastornos son altamente heredables y además tienen prevalencias muy similares (10-20%) en la población general. Sin embargo, sólo hay un estudio genético (Gratacos et al., 2001) en el que se encontró una duplicación en el cromosoma 15 (15q24-q26 denominado ‘DUP25’) común en ambas

trastornos aunque los resultados moleculares no han podido ser replicados hasta la fecha.

En un estudio de neuroimagen estructural (Eccles et al., 2012) se observaron pequeñas diferencias a nivel cerebral en las áreas implicadas en la regulación de las emociones. En un estudio de neuroimagen funcional, se encontró que las puntuaciones de hiperlaxitud articular se asociaron con ansiedad-rasgo y también con respuestas cerebrales más intensas a las visiones de caras emocionales en las áreas cerebrales responsables del procesamiento emocional (incluyendo el hipocampo) (Mallorquí-Bague et al., 2014).

Es conocido que tanto la percepción como la interpretación de la excitación (“arousal”) fisiológicos juegan un papel importante en los trastornos de ansiedad (Craig, 2003). Pues esas mismas características también aparecen en las personas con SHA, que presentan una mayor capacidad que los controles para percibir los cambios en el estado fisiológico del cuerpo (interocepción) (Mallorquí-Bague et al., 2014); además son más propensos a experimentar sensaciones somáticas más intensas y perturbadoras (Baeza-Velasco, Gely-Nargeot, Bulbena Vilarrasa, & Bravo, 2011).

En el capítulo de coincidencias hay que añadir también que en ambos trastornos se encuentran frecuentemente manifestaciones de disfunción del sistema nervioso vegetativo, a veces llamado “disautonomía”. Otro posible mecanismo fisiológico común es la mayor intensidad de señales aferentes viscerales que llegan al cerebro, lo cual ha sido extensamente estudiado por Critchley en Brighton (Critchley, Eccles, & Garfinkel, 2013). Probablemente ese exceso de información o una mayor conciencia corporal se asocia a señales de alarma lo que conduce a un mayor sufrimiento mental y a trastornos psiquiátricos.

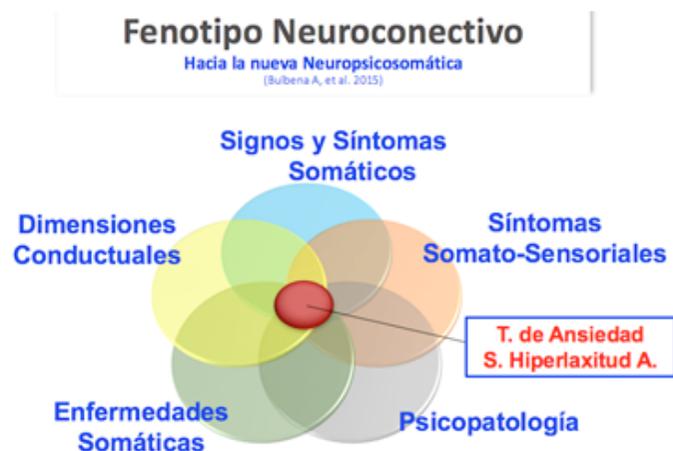
El Fenotipo Neuroconectivo

Apesar que existe una clara evidencia de comorbilidades somáticas en las principales enfermedades psiquiátricas, las clasificaciones psiquiátricas actuales lo ignoran y

por ello no se dispone de una propuesta nosológica clara para los cuadros psicopatológicos que se asocian clínicamente con trastornos somáticos y por tanto parece oportuno desarrollar un fenotipo que contenga tanto los rasgos psicopatológicos como los somáticos.

Nuestro equipo de investigación clínica ha desarrollado el fenotipo Neuroconectivo (figura 2) con el fin de definir un modelo de enfermedad más comprensivo para mejorar el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes (Bulbena et al., 2015). Este fenotipo se ha descrito a partir de la relación entre el SHA y los trastornos de ansiedad y comprende diferentes dimensiones incluyendo la conductual, la psicopatología, los síntomas somáticos, los síntomas somatosensoriales y las enfermedades somáticas, todas ellas con bases genéticas, neurofisiológicas, de neuroimagen y por supuesto clínicas.

Figura 2. Modelo Neuroconectivo (Bulbena et al., 2015).



En el núcleo aparecen dos componentes, por un lado los trastornos de ansiedad y por otro el SHA. Las **dimensiones conductuales** son patrones de mecanismos de defensa como lucha vs. huida, el control excesivo, las adicciones, las restricciones y

las dependencias. Los **síntomas somáticos** incluyen disautonomía, el somatotipo asténico, escleras azules, tener moratones con facilidad, eczemas, disquinesias esofagueales, luxaciones y esguinces, visceropoptosis, prolapsos, alergias, dispareunias y cicatrices hipertróficas o queloides. **Los síntomas somatosensoriales** comprenden el aumento de la sensibilidad olfativa, dificultades visuales con los estímulos luminosos, mareos, disnea, disfagia, palpitaciones, dolor vaginal y urológicos, dolor articular e intolerancia o mayor sensibilidad a los cambios de tiempo, mayor sensibilidad a sustancias o químicos. Por otra parte, dentro de la **psicopatología** encontramos mayor exterocepción e interocepción, propiocepción alterada, ansiedad anticipatoria, alta confrontación positiva, miedo a la impotencia, miedo al rechazo, abandonamiento, amplificación, negación y evitación. Esta dimensión incluye también los miedos y las fobias así como los trastornos del humor y de alimentación. Por último, la dimensión de las **enfermedades somáticas** incluye el síndrome del intestino irritable, el esófago disfuncional, sensibilidad química múltiple, inestabilidad vestibular, fatiga crónica, fibromialgia, glosodinia, vulvodinia, hipotiroidismo, asma, migrañas, disfunción temporo-mandibular e intolerancia a fármacos.

Conclusiones

En primer lugar se puede afirmar que la vinculación de la psicopatología y el SHA o Síndrome Ehlers Danlos tipo 3, ha sido confirmada de manera consistente. Mientas que la ansiedad y sus trastornos parecen hegemónicos en esta asociación, están apareciendo algunos trabajos que involucran otros trastornos como la depresión, el abuso de alcohol y de tabaco, los trastornos de alimentación, los trastornos del desarrollo y algunos trastornos de personalidad. Queda por demostrar si en esos casos con SHA y otros trastornos psiquiátricos, también está (o ha estado) presente algún trastorno de ansiedad (presente

o pasada) lo que en algún caso como la esquizofrenia ya se ha confirmado .

En segundo lugar, además de la alta heredabilidad concurrente entre la psicopatología ansiosa y el SHA, se conocen varios mecanismos coincidentes, como la disfunción vegetativa, los déficits propioceptivos, la anticipación ansiosa y las hipersensibilidades exteroceptiva e interoceptiva.

En tercer lugar, hay que desarrollar modelos como el fenotipo neuroconectivo que tengan la capacidad de considerar las diferentes dimensiones de este cuadro clínico emergente derivado de la conjunción de aspectos mentales y somáticos.

Cuarto, para tratar adecuadamente estos cuadros se requiere un enfoque multidisciplinar que considere la dimensión sistémica del trastorno. Es imprescindible comunicar eficientemente al paciente que su trastorno trasciende al reduccionismo somático o psicológico, para diseñar con él el tratamiento más idóneo de acuerdo con las prioridades clínicas.

Quinto, en las dimensiones psicopatológicas del trastorno será necesario contar con enfoques expertos psicológicos y psiquiátricos, así como con una rehabilitación moderna enfocada más allá de la física del movimiento. 

Received: 10/06/2016
Accepted: 20/09/2016

REFERENCIAS

- Al-Muftly, N. S., & Bevan, D. H. (1977). A case of subcutaneous emphysema, pneumomediastinum and pneumoretroperitoneum associated with functional anorexia. *British Journal of Clinical Practice*, 31, 160-161.
- Baeza-Velasco, C., Gely-Nargeot, M. C., Bulbena Vilarrasa, A., & Bravo, J. F. (2011). Joint hypermobility syndrome: problems that require psychological intervention. *Rheumatology International*, 31, 1131-1136. doi:10.1007/s00296-011-1839-5
- Baeza-Velasco, C., Pailhez, G., Bulbena, A., & Baghdadli, A. (2015). Joint hypermobility and the heritable disorders of connective tissue: clinical and empirical evidence of links with psychiatry. *General Hospital Psychiatry*, 37, 24-30. doi:10.1016/j.genhosppsych.2014.10.002
- Baeza-Velasco, C., Stoebner-Delbarre, A., Cousson-Gelie, F., Pailhez, G., Bulbena, A., Baguet, F., & Gely-Nargeot, M. C. (2015). Increased tobacco and alcohol use among women with joint hypermobility: a way to cope with anxiety? *Rheumatology International*, 35, 177-181. doi:10.1007/s00296-014-3053-8
- Baeza-Velasco, C., Van den Bossche, T., Grossin, D., Hamonet, C. (2016) Eating difficulties and significant weight loss in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type. *Eating and Weight Disorders* 21, 175-183.
- Bathen, T., Hangmann, A. B., Hoff, M., Andersen, L. O., & Rand-Hendriksen, S. (2013). Multidisciplinary treatment of disability in ehlers-danlos syndrome hypermobility type/hypermobility syndrome: A pilot study using a combination of physical and cognitive-behavioral therapy on 12 women. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 161a, 3005-3011. doi:10.1002/ajmg.a.36060
- Bulbena, A., Agullo, A., Pailhez, G., Martin-Santos, R., Porta, M., Guitart, J., & Gago, J. (2004). Is joint hypermobility related to anxiety in a nonclinical population also? *Psychosomatics*, 45, 432-437. doi:10.1176/appi.psy.45.5.432
- Bulbena, A., Duro, J. C., Mateo, A., Porta, M., & Vallejo, J. (1988). Joint hypermobility syndrome and anxiety disorders. *Lancet*, 2(8612), 694.
- Bulbena, A., Duro, J. C., Porta, M., Martin-Santos, R., Mateo, A., Molina, L., . . . Vallejo, J. (1993). Anxiety disorders in the joint hypermobility syndrome. *Psychiatry Res*, 46(1), 59-68.
- Bulbena, A., Gago, J., Pailhez, G., Sperry, L., Fullana, M. A., & Vilarroya, O. (2011). Joint hypermobility syndrome is a risk factor trait for anxiety disorders: a 15-year follow-up cohort study. *General Hospital Psychiatry*, 33, 363-370. doi:10.1016/j.genhosppsych.2011.03.004
- Bulbena, A., Pailhez, G., Bulbena-Cabre, A., Mallorquí-Bagué, N., & Baeza-Velasco, C. (2015). Joint hypermobility, anxiety and psychosomatics: two and a half decades of progress toward a new phenotype. *Advances in Psychosomatic Medicine*, 34, 143-157. doi:10.1159/000369113
- Carlsson, C., & Rundgren, A. (1980). Hypermobility of the joints in women alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, 41(1), 78-81.

- Castori, M., Morlino, S., Celletti, C., Ghibellini, G., Bruschini, M., Grammatico, P., . . . Camerota, F. (2013). Re-writing the natural history of pain and related symptoms in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 161A, 2989-3004. doi:10.1002/ajmg.a.36315
- Craig, A. D. (2003). Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Current Opinion in Neurobiology*, 13, 500-505.
- Critchley, H. D., Eccles, J., & Garfinkel, S. N. (2013). Interaction between cognition, emotion, and the autonomic nervous system. *Handbook of Clinical Neurology*, 117, 59-77. doi:10.1016/B978-0-444-53491-0.00006-7
- Eccles, J., Iodice, V., Dowell, N., Owens, A., Hughes, L., Skipper, S., . . . Critchley, H. (2014). JOINT HYPERMOBILITY AND AUTONOMIC HYPERACTIVITY: RELEVANCE TO NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(8), e3. doi:10.1136/jnnp-2014-308883.9
- Eccles, J. A., Beacher, F. D., Gray, M. A., Jones, C. L., Minati, L., Harrison, N. A., & Critchley, H. D. (2012). Brain structure and joint hypermobility: relevance to the expression of psychiatric symptoms. *British Journal of Psychiatry*, 200, 508-509. doi:10.1192/bjp.bp.111.092460
- Flanders-Dunbar, H. (1955). *Mind and body: psychosomatic medicine*. Random House, New York.
- Garcia Campayo, J., Asso, E., Alda, M., Andres, E. M., & Sobradiel, N. (2010). Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder: a case-control study. *Psychosomatics*, 51, 55-61. doi:10.1176/appi.psy.51.1.55
- Goh, M., Olver, J., Huang, C., Millard, M., & O'Callaghan, C. (2013). Prevalence and familial patterns of gastrointestinal symptoms, joint hypermobility and diurnal blood pressure variations in patients with anorexia nervosa. *Journal of Eating Disorders*, 1, 1-1. doi:10.1186/2050-2974-1-s1-o45
- Gratacos, M., Nadal, M., Martin-Santos, R., Pujana, M. A., Gago, J., Peral, B., . . . Estivill, X. (2001). A polymorphic genomic duplication on human chromosome 15 is a susceptibility factor for panic and phobic disorders. *Cell*, 106(3), 367-379.
- Gurer, G., Sendur, F., Gultekin, B. K., & Ozcan, M. E. (2010). The anxiety between individuals with and without joint hypermobility. *The European Journal of Psychiatry*, 24, 205-209.
- Hershenfeld, S. A., Wasim, S., McNiven, V., Parikh, M., Majewski, P., Faghfoury, H., & So, J. (2016). Psychiatric disorders in Ehlers-Danlos syndrome are frequent, diverse and strongly associated with pain. *Rheumatology International*, 36, 341-348. doi:10.1007/s00296-015-3375-1
- Hollertz, O. (2012). [Searching for a biological marker common for both ADHD and EDS]. *Lakartidningen*, 109(1-2), 41-42.
- Kirby, A., & Davies, R. (2007). Developmental Coordination Disorder and Joint Hypermobility Syndrome--overlapping disorders? Implications for research and clinical practice. *Child: Care, Health and Development*, 33(5), 513-519. doi:10.1111/j.1365-2214.2006.00694.x
- Mallorqui-Bague, N., Garfinkel, S. N., Engels, M., Eccles, J. A., Pailhez, G., Bulbena, A., & Critchley, H. D. (2014). Neuroimaging and psychophysiological investigation of the link between anxiety, enhanced affective reactivity and interoception in people with joint hypermobility. *Frontiers in Psychology*, 5, 1162. doi:10.3389/fpsyg.2014.01162

- Martin-Santos, R., Bulbena, A., Porta, M., Gago, J., Molina, L., & Duro, J. C. (1998). Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1578-1583. doi:10.1176/ajp.155.11.1578
- Miles, S. C., Robinson, P. D., & Miles, J. L. (2007). Ehlers-Danlos syndrome and anorexia nervosa: a dangerous combination? *Pediatric Dermatology*, 24, E1-4. doi:10.1111/j.1525-1470.2007.00382.x
- Pasquini, M. M. (2014). Unexpected association between joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and obsessive-compulsive personality disorder. *Rheumatology international*, 34(5), 631-636. doi:10.1007/s00296-013-2901-2
- Pollatos, O., Fustos, J., & Critchley, H. D. (2012). On the generalised embodiment of pain: how interoceptive sensitivity modulates cutaneous pain perception. *Pain*, 153(8), 1680-1686. doi:10.1016/j.pain.2012.04.030
- Rahman, A., Daniel, C., & Grahame, R. (2014). Efficacy of an out-patient pain management programme for people with joint hypermobility syndrome. *Clinical Rheumatology*, 33(11), 1665-1669. doi:10.1007/s10067-014-2539-9
- Rotes-Querol, J. J. (1957). [Articular laxity considered as factor of changes of the locomotor apparatus]. *Revue du Rhumatisme et des Maladies Ostéo-articulaires*, 24(7-8), 535-539.
- Shetreat-Klein, M., Shinnar, S., & Rapin, I. (2014). Abnormalities of joint mobility and gait in children with autism spectrum disorders. *Brain & Development*, 36, 91-96. doi:10.1016/j.braindev.2012.02.005
- Shiari, R., Saeidifard, F., & Zahed, G. (2013). Evaluation of the Prevalence of Joint Laxity in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Annals of Paediatric Rheumatology*, 2, 78-80.
- Smith, T. O., Easton, V., Bacon, H., Jerman, E., Armon, K., Poland, F., & Macgregor, A. J. (2014). The relationship between benign joint hypermobility syndrome and psychological distress: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 53(1), 114-122. doi:10.1093/rheumatology/ket317
- Sullivan, M. J., Lynch, M. E., & Clark, A. J. (2005). Dimensions of catastrophic thinking associated with pain experience and disability in patients with neuropathic pain conditions. *Pain*, 113(3), 310-315. doi:10.1016/j.pain.2004.11.003

Caroline Bourdon [1]
Marie de Jouvencel [2]
Carolina Baeza-Velasco [3]
Claude Hamonet [4]

Trastornos cognitivos en el síndrome de Ehlers-Danlos.

Cognitive problems related to Ehlers-Danlos syndromes.

Transtornos cognitivos na síndrome de Ehlers-Danlos.

[1] Neuropsicóloga. Centro de Reeducción Funcional, Hospital de Evry, Francia.

[2] Neuropsicóloga, Cour d'Appel de Versailles, Francia.

[3] Psicóloga Clínica, PhD. Profesor Asociado, Instituto de Psicología Universidad Paris Descartes, Francia.

[4] Profesor emérito de Medicina Física y de Readaptación, Universidad Paris Est Creteil, Francia.

RESUMEN

En este trabajo se describen una serie de problemas cognitivos frecuentemente presentados por los pacientes que sufren del síndrome de Ehlers-Danlos (SED). La experiencia clínica en la evaluación neuropsicológica de las funciones superiores generales, nos ha permitido revelar un cierto número de trastornos funcionales en esta área que incluyen principalmente trastornos de la atención, de la memoria y de la cognición espacial. Estos déficits cognitivos limitan de manera importante las actividades cotidianas de las personas afectadas. Así, la evaluación de estas funciones y la identificación de los factores que agravan y/o provocan alteraciones (cansancio, dolor, depresión, ansiedad, etc.) deben ser tomados en cuenta en el tratamiento global de este síndrome.

ABSTRACT

This paper describes some problems into the cognitive sphere frequently presented by people with the Ehlers-Danlos syndrome. The clinical experience in the neuropsychological assessment of higher cerebral functions in these patients has allowed us to reveal a certain number of cognitive functional disorders, especially in attention, memory and spatial cognition. Deficiencies in the cognitive area limit significantly the daily activities of those affected. Thus, the evaluation of these functions and the identification of factors that aggravate and/or cause cognitive impairments (fatigue, pain, depression, anxiety, etc.) must be taken into account in the management of this syndrome.

RESUMO

Neste trabalho se descrevem uma série de problemas cognitivos frequentemente apresentados pelos pacientes que sofrem da síndrome de Ehlers-Danlos (SED). La experiência clínica na avaliação neuropsicológica das funções superiores gerais, nos permitiu revelar um certo número de transtornos funcionais nesta área que incluem principalmente transtornos da atenção, da memória e da cognição espacial. Estes déficits cognitivos limitam de maneira importante as atividades cotidianas das pessoas afetadas. Assim, a avaliação destas funções e a identificação dos fatores que agravam e/ou provocam alterações (cansaço, dor, depressão, ansiedade, etc.) devem ser levados em conta no tratamento global desta síndrome.

Palabras clave: síndrome de Ehlers-Danlos, trastornos cognitivos, atención, memoria, cognición espacial, actividades de la vida diaria, déficit cognitivo

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome, cognitive problems, attention, memory, spatial cognition, cognitive deficit

Palavras-chave: Síndrome de Ehlers-Danlos, transtornos cognitivos, atenção, memória, cognição espacial, atividades da vida diária, déficit cognitivo

En el examen neuropsicológico se basa en la escucha de las quejas situacionales del paciente que orientaran al neuropsicólogo en la elección de exámenes específicos que le permitan encontrar alguna correspondencia anatomofuncional a los déficits. En el caso de los pacientes afectados por el síndrome de Ehlers-Danlos (SED), nuestra experiencia clínica nos muestra que los problemas cognitivos se presentan principalmente en el área de la atención, la memoria y la cognición espacial.

Quejas situacionales y situaciones de discapacidad de origen cognitivo

No existen en la actualidad estudios específicos caracterizando los trastornos cognitivos de los pacientes portadores de un SED. Sin embargo, en la clínica observamos una recurrencia en las quejas expresadas que evocan situaciones de discapacidad generadas por los trastornos atencionales, mnésicos y de la cognición espacial. Las repercusiones de estos déficits en las de la vida diarias son importantes:

Plano atencional

Las quejas atencionales conciernen específicamente la “intensidad” de la atención (vigilancia, concentración y focalización de la atención).

Acerca del manejo de un auto, la señora L dice: “Yo no puedo estar concentrada más de cinco minutos, por lo que he decidido no inscribirme para obtener el permiso de conducir. Yo tengo conciencia de mi falta de vigilancia, de mis dificultades de concentración y no quiero matar a nadie”.

Otra paciente expresa: “cuando yo conduzco largas distancias debo detenerme y hacer varias pausas”.

La señora B, amante del cine, refiere: “Mirar una película completa es casi imposible, yo no puedo estar mucho tiempo concentrada”.

Algunas situaciones problemáticas descritas por los pacientes revelan dificultades en el aspecto “selectivo” de la atención (atención focalizada, atención compartida).

Sobre la conducta automovilística, la señora G declara: “Cuando yo conduzco, aun encontrándome en un lugar conocido, prefiero estar sola o que nadie me hable”.

“Cuando hago una actividad, me distraigo fácilmente distraída por los ruidos exteriores”. “Me sucede seguido que entro en una habitación para hacer o coger algo y salgo habiendo hecho o cogido otra cosa porque mi atención fue distraída por otras cosas”.

Las situaciones en doble tarea se han convertido en fuente de fracaso para el señor C.: “Es imposible para mí hacer dos cosas al mismo tiempo”.

Existe una amplia red cerebral implicada en las funciones atencionales. El modelo anatómico en red de Mesulman (1990) diferencia un sistema dorsal implicando la corteza frontal, parietal y cingular (y que correspondería a la orientación voluntaria de la atención), un sistema ventral y lateralizado derecha, asociado a sistemas anexos (pulvinar, colículos superiores y las áreas de asociación sensoriales) implicados en un sistema Bottom Up (guiado por el estímulo) según Corbetta y Shulman (2002), y una tercera red que comprende las estructuras reticulares, sub estriatal anatómicas de funciones de alerta, de vigilancia y de la concentración.

El Profesor Fredy, neuroradiólogo en el centro hospitalario Sainte-Anne (Paris) puso en evidencia en una muestra de 50 pacientes con SED, algunas modificaciones cerebrales específicas a esta patología (Fredy & Hamonet, 2016). Fredy demostró especialmente la modificación cerebral de la formación reticular, base cerebral del sistema de activación del estado de vigilia, implicada en los procesos de alerta y de vigilancia, permitiendo así objetivar las quejas de los pacientes. El describe una modificación de la textura, “un aspecto leopardo” del tronco cerebral y de la parte alta de la médula

cervical así que una lesión de la sustancia reticulada en la parte posterior mediana del puente (protuberancia).

Memoria

Las quejas mnésicas son numerosas y conciernen los diferentes sistemas de la memoria. Las quejas más frecuentes son relativas a la memoria de trabajo, la memoria episódica (principalmente en la dimensión prospectiva o "memoria del futuro"), y a las capacidades de aprendizaje y orientación temporal.

En la memoria de trabajo, son los mecanismos de manipulación de cargas mentales y de puesta al día del administrador central que parecen estar más perturbados.

La señorita L. estudiante de primer año de medicina evoca: *"En los cursos, yo retengo solo una parte de las instrucciones si nos las dicen al oral"*.

Una queja recurrente concierne el hecho de perder el hilo en numerosas actividades: *"Yo he dejado de leer porque pierdo el hilo sin parar, me veo obligada a regresar al comienzo"; "pierdo el hilo cuando miro las películas entonces tengo que preguntar a las personas que están cerca de mí que pasó"; "pierdo también el hilo de las conversaciones, debo pedir a mis interlocutores que repitan lo que han dicho"*

La señora G refiere: *"Con frecuencia voy a una pieza de mi casa y luego no recuerdo lo que quería hacer"*

Las dificultades en la memoria prospectiva hacen necesario el establecimiento de medios de compensación (agenda, alarmas, post-it, etc.) que no siempre son suficientes.

"A pesar de todo eso (alarmas, agenda), hace falta que mi esposa me recuerde las citas" expresa el señor C.

"El otro día creí haber perdido mi agenda. Yo estaba completamente angustiado"

"Para hacer las compras, debo de hacer una lista sino olvido lo que hay que comprar, el problema es casi siempre olvido la lista, o incluso si la llevo, olvido algunas cosas que tenía que comprar".

Los pacientes con SED encuentran también dificultades de aprendizaje y de orientación en el tiempo.

Capacidades de aprendizaje

"Para retener mis cursos, más me las ingenio que lo que aprendo, intento encontrar memos. En el liceo me resultaba compensar las materias que me eran difíciles con las materias favoritas para obtener el promedio".

Orientación espacial:

"La mayor parte del tiempo encuentro la fecha gracias a índices como los cumpleaños, lo que hice la noche anterior, etc. Eso necesita siempre un tiempo de reflexión".

"Yo soy incapaz de acordarme de las fechas, aun tratándose de los eventos que me conciernen".

En anatomía funcional, la ruta de una información a memorizar a largo plazo va a seguir el circuito de Papez. La información transita sucesivamente del hipocampo a los cuerpos mamilares del hipotálamo, al nodo anterior del tálamo, a la corteza cingular (unido al complejo hipocámpico por los dos cíngulos), al fórnix (o trígono) a la corteza entorrinal para regresar finalmente al hipocampo. Una alteración de ese circuito (estructural o funcional) orientará las deficiencias de aprendizaje y/o de trastornos mnésicos.

En los pacientes con el SED se han observado ciertas modificaciones específicas que ayudan a objetivar estas dificultades:

Una lesión de la parte anterior del cuerpo del trígono/fornix sobre todo su ancho de manera bilateral (Fredy & Hamonet, 2016).

Una lesión a nivel del córtex cingular anterior (Eccles et al., 2012) podría explicar los trastornos de memoria que perturban a los paciente en este estudio.

Cognición espacial

Un cierto número de pacientes informan de las dificultades en adquirir y tratar la información necesaria para orientarse en el espacio. Ellos evocan a la vez quejas relativas al tratamiento de las informaciones alotéticas (externas, relacionadas al medio ambiente, de naturaleza visual y auditiva) pero también de las informaciones “idiotéticas” (internas, proporcionadas por nuestros propios desplazamientos provenientes del sistema propioceptivo y somato-sensorial). Esas quejas conciernen también los diferentes referenciales: el referencial “egocéntrico”, es decir donde las representaciones provienen directamente de los sistemas perceptivos y utilizadas por los sistemas efectores implicados en la acción, y el referencial “alocéntrico”, donde las representaciones del espacio son independientes de la posición del observador, permitiendo determinar las relaciones directas entre cada uno de los objetos del espacio.

“Al interior del metro estoy bien, pero cuando estoy al exterior me pierdo: tengo siempre mi GPS, él habla también porque yo ya no puedo leer los mapas”.

“Yo preparo con anticipación y sistemáticamente mis trayectos con las diferentes correspondencias cuando tomo los transportes públicos, incluso si los trayectos son conocidos”.

“Yo me pierdo en el supermercado, no logro orientarme en las diferentes secciones como si el supermercado cambiara todas las semanas. Ahora prefiero comandar por teléfono o ir al drive”.

Varios autores se han interesado a los substratos anatómicos de la cognición espacial. Sus trabajos han puesto en evidencia una vasta red neuronal dedicada a la codificación de la información espacial, permitiendo la orientación en el espacio. Esta red implica particularmente tres tipos de células de propiedades complementarias:

Las células del lugar (hipocampo) (O’Keefe & Dostrovsky, 1971) que se activan en función del lugar donde se sitúa el sujeto. Ellas están también implicadas en el fenómeno de “remapping”.

Las células de orientación de la cabeza (subiculum) (Ranck, 1984) se activan según la dirección dada en el espacio, independientemente del lugar del sujeto en el medio ambiente. Ellos integran las informaciones provenientes de diferentes canales neuronales (Taube, 1995).

Las grid cells o células de “rejilla” (Moser & Moser, 2008) que se sitúan en la región dorso-lateral de la corteza entorrinal mediana (CEM) (zona de convergencia de las informaciones sensoriales unidas anatómicamente al hipocampo). Cada célula se activa por varios puntos del entorno recorrido, dibujando así una especie de “rejilla”. Depende de los puntos de referencias externos e internos generados por los movimientos del sujeto cuando se desplaza.

Las células de rejillas crean una “matriz” que permite situarse en el medio ambiente, principalmente en función de las informaciones sensoriales que llegan hasta la corteza entorrinal.

Varios estudios han demostrado también el rol preponderante de la corteza parietal en el tratamiento de las informaciones espaciales. Sus numerosas conexiones aferentes y eferentes sugieren que hay una función de asociación entre las diversas modalidades sensoriales, que hay relaciones con la red orbito-frontal implicada en los procesos de la atención espacial, pero también que envía informaciones hacia el hipocampo vía la corteza entorrinal y la corteza post-entorrinal. Por otro lado, los resultados de varios estudios de lesiones son a favor de una disociación de informaciones proximales y distales que muestran que su utilización depende de sistemas neuronales distintos.

Las lesiones del hipocampo provocan déficits para la utilización de dos tipos de información, mientras que la corteza parietal intervendría para los procesos asociados a las informaciones distales y la corteza entorrinal sería específica a las informaciones proximales (Save & Poucet, 2000; Parron & Save; 2004).

Fredy y Hamonet (2016), y Eccles et al. (2012) han aportado datos respecto de las modificaciones cerebrales

específicas en el SED a nivel de las cortezas parietales. Ellos observan una ampliación “focalizada” de los surcos corticales que encuadran cada lado de la circunvolución retro-central, la porción anterior-superior-interna del lóbulo parietal.

Nuestro equipo en París (Baeza-Velasco et al., 2016) realiza actualmente un estudio caso-control con el objetivo de evaluar el funcionamiento cognitivo de pacientes de sexo femenino con un SED hiper móvil. Los resultados preliminares muestran que el grupo de pacientes (n= 28; edad media = 36,1 ± 13) presenta puntuaciones significativamente inferiores al grupo control compuesto de mujeres sanas (n=28; edad media = 33,6 ± 9,3) en las sub-escalas atención, memoria, funciones visuoespaciales y de autoevaluación del rendimiento (metacognición) de la Barrow Neurological Institute Screen for Higher Cerebral Functions (BNIS, versión francesa de Truelle et al., 2004). Así, estos datos apoyan las quejas cognitivas observadas en la clínica.

Entre los factores agravantes o iniciadores de los trastornos cognitivos podemos encontrar el cansancio, el dolor, la deuda de sueño, las emociones negativas como la ansiedad, el estrés y la depresión. Estas problemáticas constituyen igualmente quejas recurrentes en los pacientes con un SED (Baeza-Velasco et al. 2015; Hamonet et al. 2014) y su tratamiento debe considerarse para optimizar el rendimiento cognitivo. El envejecimiento normal o patológico también debe ser considerado frente a deficiencias cognitivas. En todos los casos una evaluación y seguimiento en neuropsicología y ortofonía es recomendable, con la aplicación eventual de remediación cognitiva y acciones de educación terapéutica para mejorar la comprensión del diagnóstico, la adherencia al tratamiento y la gestión de situaciones de discapacidad. 

Received: 25/05/2016

Accepted: 10/09/2016

REFERENCIAS

- Baeza-Velasco, C., Bourdon, C., de Jouvencel, M., Brock, I., & Hamonet, C. (2-5 Mayo, 2016). *Cognitive function in females with Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome hypermobility type*. (Poster). Ehlers-Danlos International Symposium, New York, USA.
- Baeza-Velasco, C., Pailhez, G., Bulbena, A., & Baghdadli, A. (2015). Joint hypermobility and the heritable disorders of connective tissue: Clinical and empirical evidence of links with psychiatry. *General Hospital Psychiatry*, 37, 24-30.
- Corbetta, M., & Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Review Neuroscience*, 3, 201-15.
- Eccles, J.A., Beacher, F.D., Gray, M.A., Jones, C.L., Minati, L., Harrison, N.A., & Critchley H.D. (2012). Brain structure and joint hypermobility: relevance to the expression of psychiatric symptoms. *British Journal of Psychiatry*, 200, 508-509.
- Fredy, D., & Hamonet, C. (19 marzo 2016). L'imagerie cérébrale et le SED. Présentation au 2^{ème} colloque international – les traitements du syndrome d'Ehlers-Danlos. Université Paris-Est Créteil, Créteil, France.
- Hamonet, C., Gompel, A., Raffray, Y., Zeitoun, J.D., Delarue, M., Vlamynck, E., Haidar, R., Mazaltarine, G. (2014) Multiple pains in Ehlers-Danlos syndrome. Description and proposal of a therapy protocol. *Doleurs*, 15, 264–277.
- Mesulam, M.M. (1990). Large scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Annals of Neurology*, 28, 597-613.
- Moser, E.I., & Moser, M.B. (2008). A metric for space. *Hippocampus*, 18, 1142–1156.
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34, 171–175.
- Parron, C., & Save, E. (2004). Evidence for entorhinal and parietal cortices involvement in path integration in the rat. *Experimental Brain Research*, 159, 349–359.
- Ranck, J.B. (1984). Head-direction cells in the deep cell layers of dorsal presubiculum in freely moving rats. *Society for Neuroscience*, Abstr. 10. 599.
- Save, E., & Poucet, B. (2000). Involvement of the hippocampus and associative parietal cortex in the use of proximal and distal landmarks for navigation. *Behavioral Brain Research*, 109, 195-206.
- Taube, J.S. (1995). Head direction cells recorded in the anterior thalamic nuclei of freely moving rats. *The Journal of Neuroscience*, 15, 70-86.
- Truelle, J.L., Marinescu, M., & Rusina, R. (2004). A fast clinical screening of higher functions: from MMSE to BNIS. *The Barrow Quarterly*, 20, 19-20.

Empoderamiento, experiencia de vida y asociaciones de pacientes con Síndrome Ehlers-Danlos.

Empowerment, life experience and Ehlers-Danlos Syndrome patient associations.

Empoderamiento, experiência de vida e associações de pacientes com Síndrome de Ehlers-Danlos.

[1] Alianza Iberoamericana de Enfermedades Raras o Poco Frecuentes. Murcia, España.

[2] Centro de Investigaciones en Trabajo Social, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Correspondencia: Calle Estrecha nº 4. CP 30850. Totana, Murcia (España). Email: gloriapino@aliber.org

RESUMEN

El propósito del presente artículo es analizar las experiencias de vida y el movimiento asociativo de personas con Síndrome de Ehlers-Danlos con base en la literatura científica sobre Enfermedades Raras y las narraciones de los afectados por esta condición. Ambas fuentes coinciden en señalar la vivencia de impotencia (powerlessness) de los pacientes, producto de la incontabilidad e impredecibilidad de su cuerpo; la ausencia y el retraso diagnóstico o juicios clínicos errados, frecuentemente de índole psiquiátrico, con los consecuentes tratamientos equivocados e iatrogénicos, así como la incredulidad de profesionales de la salud y otros significativos sobre sus síntomas, lo que lleva a cuestionarse su propia vivencia de enfermedad. Para algunas personas estas experiencias se traducen en un proceso complejo de cambio personal que permite su

ABSTRACT

The purpose of this article is to analyze the life experiences and Ehlers-Danlos Syndrome patient associations, based on the scientific literature on Rare Diseases and the stories of those affected by this condition. Both sources agree that the patients experience powerlessness as a product of uncontrollability and unpredictability of his own body; absent or delayed diagnosis or mistaken clinical judgement, often of psychiatric type, with wrong and iatrogenic treatments as consequence, as well as, the health professionals and significant others incredulity about their symptoms, which leads them to question their own experience of disease. In some people these experiences translate into a complex process of personal change that allows their empowerment by playing their role as expert patients, whose expression in the social sphere is reflected in the associative movement by social

RESUMO

O propósito do presente artigo é analisar as experiências de vida e o movimento associativo de pessoas com Síndrome de Ehlers-Danos com base na literatura científica sobre doenças Raras e as narrações dos afetados por esta condição. Ambas fontes coincidem em mostrar a vivência de impotência (powerlessness) dos pacientes, produto da falta de controle e imprevisibilidade de seu corpo; a ausência e o atraso diagnóstico ou juízos clínicos errados, frequentemente de índole psiquiátrico, com os consecuentes tratamentos equivocados e iatrogênicos, assim como a incredulidade de profissionais da saúde e outros significativos sobre seus sintomas, o que leva a questionar sua própria vivência da doença. Para algumas pessoas estas experiências se traduzem em um processo complexo de mudança pessoal que permite seu empoderamento

empoderamiento mediante el ejercicio de su rol como pacientes expertos, cuya expresión en el ámbito social se refleja en un movimiento asociativo que busca facilitar el apoyo mutuo, así como la adquisición, producción y divulgación del conocimiento científico y como el generado por sus propias experiencias, que es tan válido como el de los profesionales.

Palabras clave: Empoderamiento, Paciente, Asociaciones, Enfermedades Raras, Síndrome de Ehlers-Danlos, artículo de revisión

support and the acquisition, production and dissemination of scientific knowledge, as well as the generated by their own experiences, which is as valid as professional.

Keywords: Empowerment, Patient, Associations, Rare Diseases, Ehlers-Danlos Syndrome, review article

mediante o exercício de seu rol como pacientes expertos, cuja expressão no âmbito social se reflete em um movimento associativo que busca facilitar o apoio mútuo, assim como a aquisição, produção e divulgação do conhecimento científico e como o gerado por suas próprias experiências, que é tão válido como a dos profissionais.

Palavras-chave: Empoderamento, Paciente, associações, doenças Raras, Síndrome de Ehlers-Danos, artigo de revisão

Agradecimientos:

A Alejandra Guasp y la Red Ehlers-Danlos Argentina, por el aporte de información sobre las narraciones de los afectados y el movimiento asociativo.

Empoderamiento, pacientes y movimiento asociativo en Enfermedades Raras

La palabra paciente se deriva del vocablo latino *patiens* que significa aquel que se mantiene firme o aquel que sufre; también es la forma sustantiva de paciencia (Hjertqvist, 2009). Por su parte, Paniello (2015) refiere que paciente es aquel que requiere asistencia sanitaria y está sometido a cuidados profesionales para el mantenimiento o la recuperación de la salud.

Cuando quien ejerce el rol de paciente tiene una enfermedad rara (EE.RR.) o poco frecuente (EPOF), otras consideraciones entran en juego, pues se enfrenta a una condición crónica, difícil de manejar, donde el conocimiento sobre la misma es escaso, disgregado (Aymé, Kole y Groft, 2008) y del dominio de una pequeña parte de los clínicos e investigadores.

Un estudio reciente de Muir (2016) para *Rare Disease UK*, evalúa el estado actual de la situación de los pacientes y sus familias en el Reino Unido. En relación al empoderamiento de los afectados, la autora refiere que pacientes y familiares reciben poca información sobre su condición, tanto durante como después del diagnóstico. En el ámbito de la investigación, la mayoría de los pacientes afirmó que participaría si se les diera la oportunidad, pues valoran la investigación sobre su condición, pero sienten que no reciben suficiente información sobre ella, y que no son tomados en cuenta para participar en estudios a menos que se vinculen con asociaciones de pacientes.

En relación al diagnóstico, según la autora, los pacientes aún enfrentan retrasos significativos, recibiendo al menos un diagnóstico incorrecto y visitando numerosos médicos antes de tener el diagnóstico final. Asimismo experimentan problemas tratando de persuadir a los médicos para que les crean cuando reportan sus síntomas y no describan su condición como psicológica. Quienes aún no tienen diagnóstico refieren que no reciben suficiente información y apoyo, y que la falta de diagnóstico es una barrera para el acceso al cuidado coordinado y tratamiento apropiado.

En relación al tratamiento, la autora indica que muchos casos empeoran por la falta de tratamiento efectivo. En el caso de ausencia de tratamientos probados,

los experimentales pueden ser una opción, pero su acceso implica una fuerte lucha contra la burocracia y las regulaciones del sistema sanitario. Asimismo, los pacientes desconocen frecuentemente si existe un centro especializado para tratar su trastorno.

Ante este panorama, el paciente afronta retos psicológicos como el manejo del diagnóstico de una enfermedad incurable, sentirse aislado de médicos, investigadores, así como de otros pacientes con su misma patología, dificultades para el acceso a la educación, empleo e inclusión social, todo lo cual se traduce en una marcada reducción de la calidad de vida individual y del potencial socioeconómico del afectado y su familia, lo que puede ejercer un efecto devastador en ellos (Budysh, Helms y Schultz, 2012; Moya, 2012; Ramljakova, 2013).

La situación ha forzado a estos pacientes a adquirir un nivel superior de conocimiento, competencia y control sobre su propia enfermedad y estado, adoptando un estilo más asertivo y autónomo al interactuar con el personal de salud, volviéndose expertos, no por programas de entrenamiento, sino por la misma falta de experticia de los médicos (Rainie y Fox, 2007). Tal circunstancia ha tenido impacto incluso en la relación médico-paciente tal y como es postulada por los modelos paternalista y de toma de decisiones compartidas, pues los mismos están basados en la experticia que el médico tiene sobre el diagnóstico y tratamiento (Budysh, Helms y Schultz, 2012).

A este nuevo tipo de pacientes, no exclusivo pero sí frecuente en el campo de las EE.RR., se le han adjudicado adjetivos diversos como experto, autónomo, ingenioso, involucrado, informado, competente, entre otros. Tales calificativos apuntan en mayor o menor medida a un mismo proceso: el empoderamiento.

Para Rapaport (1984), el empoderamiento es fácil de definir en su ausencia, ya que da lugar a falta de poder real o imaginada, impotencia aprendida, alienación o pérdida del sentido de control sobre la propia vida. Sin embargo su definición positiva es difícil de construir, pues puede tomar formas diferentes dependiendo del contexto y las personas.

La experiencia de impotencia (*powerlessness*) en pacientes ha sido detalladamente descrita en un estudio de Aujoulat, Luminet y Decacche (2007), quienes

realizaron 40 entrevistas a personas con condiciones crónicas, algunas de las cuales eran raras, con la finalidad de caracterizar los aspectos en común de las experiencias de impotencia de los participantes. Dos categorías emergieron de la narrativa de los pacientes. La primera fue la pérdida del sentido propio de la seguridad internalizada: los pacientes refirieron que en la medida en que enfrentaban pérdidas múltiples y estresantes, sus vidas y el mundo se volvieron impredecibles por lo que experimentaron inseguridad y pérdida de control. Dentro de este grupo se encontraron las subcategorías: pérdida del control del propio cuerpo, de las propias emociones, de la transmisión genética intergeneracional, sobre el tiempo y sobre el ambiente. La segunda categoría fue la Pérdida de la Identidad Personal y Social, que describe el abandono de roles y sus consecuencias en la relación con los otros y la autoimagen. Este aspecto resultó ser el más estresante de la pérdida de poder, principalmente en quienes previamente habían tenido una vida activa y ejercido roles de liderazgo.

Con base en sus hallazgos Aujoulat, Luminet y Decacche (2007), plantean que un proceso exitoso de empoderamiento ocurriría cuando los pacientes llegan a un acuerdo con su sensación de amenaza a la seguridad y a la identidad, y no sólo con el manejo del tratamiento. Sin embargo, de acuerdo a Aujoulat, Young y Salmon (2012), las definiciones prevalentes de empoderamiento en el área de la salud lo conceptualizan como un procedimiento de dar (del proveedor de salud al paciente) y recibir (del paciente al proveedor de salud), minimizando la incontrolabilidad inherente a vivir con condiciones severas de salud, como es el caso de las personas con EE.RR. En tales circunstancias, la autonomía puede ser considerada, de manera alternativa, como sentirse seguro en relaciones de cuidado (Kukla, 2005), y ser dueño de las propias decisiones puede ser tan adecuado y empoderante como participar en la “toma de decisiones compartidas” (Mendick, Young, Holcombe, Salmon, 2010).

Se requiere entonces de una noción de empoderamiento enraizada en la ideología de la acción social y de la autoayuda, que haga énfasis en los derechos

y habilidades más que en los déficits y necesidades de personas y comunidades. En este sentido, el concepto de empoderamiento en el área de salud debería incluir entonces los retos que implica vivir con una enfermedad progresiva y discapacitante, esto es: a) manejar la enfermedad en el trabajo, b) manejar las tareas de la vida diaria, y c) afrontar la necesidad de mantener (o reconstruir) un sentido del *self* continuo y valioso. Este último aspecto no parece ser considerado por las definiciones tradicionales de empoderamiento (Aujoulat, Young y Salmon, 2012).

De esta manera, para los mencionados autores, el empoderamiento puede ser definido como una experiencia compleja de cambio personal, guiado por el principio de autodeterminación y que puede ser facilitado por los cuidadores y proveedores de salud, si adoptan un enfoque de cuidado centrado en el paciente, con el reconocimiento de su experiencia, sus prioridades y sus miedos.

Ahora bien, el empoderamiento también se expresa a nivel comunitario. En este sentido, Aymé, Kole y Groft (2008) refieren que el empoderamiento para la salud de la comunidad es el proceso mediante el cual los individuos actúan de forma colectiva para conseguir una mayor influencia y control sobre los determinantes de la salud. Para la Organización Mundial de la Salud (1998), uno de los medios para lograr este objetivo es organizar instituciones intermedias -como las asociaciones de pacientes-, en las que las personas apliquen sus habilidades y recursos en esfuerzos colectivos con el fin de abordar las prioridades sanitarias y satisfacer las necesidades respectivas.

Las asociaciones de pacientes han sido definidas como grupos comunitarios sin fines de lucro que representan personas afectadas por una enfermedad específica (Pinto, Martin y Chenhall, 2016), dirigidas por pacientes o representantes de estos, que están legalmente reconocidas por el estado, y comprometidas con el cuidado centrado en el paciente (IAPO, citada por Nicholas y Broadbent, 2015), siendo el punto de intersección entre la salud pública, los sistemas de salud, los administradores sanitarios, los agentes de salud y la sociedad (Paniello, 2015).

Los objetivos de estas organizaciones han evolucionado a través de su historia. Según describen Nicholas y Broadbent (2015), el movimiento asociativo de pacientes tuvo sus inicios en los años cercanos a la I Guerra Mundial, cuando se institucionalizaron grupos caritativos con la finalidad de compilar información de una enfermedad específica, centrándose en condiciones comunes. Después de la II Guerra Mundial, estos grupos empezaron a focalizarse en el desarrollo de habilidades para pacientes legos. Posteriormente, en la década de los 80, activistas de comunidades HIV/SIDA y de discapacidad, intervinieron el discurso científico, político y público, negándose a ser estigmatizados, moldeando la representación social de sus condiciones, reformando el sistema de producción y promulgación de conocimiento, encontrando vías de presentarse a sí mismos como “creíbles” en un área de experticia acreditada; convirtiéndose en “expertos por experiencia” (Bignami, Kent, Lipucci di Paola y Meade, 2011).

Dos factores, no excluyentes, han sido descritos como aglutinantes de estas organizaciones. Para Novas (2007) la identificación biológica de la enfermedad y sus características es lo que lleva a la formación de lazos con otros individuos y familias que comparten la misma condición genética, y lo que a su vez puede llevar a los ciudadanos a hacer demandas al estado y a la comunidad científica (Rose y Novas, 2004). Por su parte, Paniello (2015), Barbosa (2015) y Rhee, Mui, Cadogan, Imerman, Lindsell y Titus Samant (2014) coinciden en afirmar que son las necesidades no atendidas por gobiernos e industrias las que han creado las condiciones para formar las asociaciones y generar respuestas que no habían sido encontradas en los sistemas de salud.

En opinión de Moya (2012), este tipo de asociaciones son una necesidad en el área de las EE.RR., porque permiten coordinar sus esfuerzos con investigadores, servicios y políticas de salud para desarrollar estrategias que definen más adecuadamente los protocolos de investigación y el cuidado médico. Estas organizaciones tienen como objetivo contribuir a dos áreas principales, por un lado, la optimización de métodos diagnósticos, lineamientos de la investigación, adecuado cuidado

médico y tratamiento, y por otro, la inserción social y cultural de los pacientes con enfermedades raras (Fundación GEISER, citada por Moya, 2012).

Las funciones que cumplen las asociaciones de pacientes con EE.RR. son diversas, y dependen en gran medida del nivel de desarrollo y de los recursos con los que cuentan para ejercer tales funciones. A continuación se agrupan las actividades más relevantes de acuerdo a la literatura:

- Asistencial: la atención no se restringe a lo médico y paramédico, también abarca la inclusión social y los aspectos psicológicos, por lo que trabajan cooperativamente con médicos, psicólogos y trabajadores sociales (Ramljakova, 2013), facilitando grupos de autoayuda y brindando apoyo económico (Paniello, 2015), u orientación sobre cómo conseguir servicios y recursos especializados como programas de respiro familiar, recreación, adaptación de hogares, entre otros (Ramljakova, 2013).
- Activismo político y social: ejercen acciones de representación defendiendo derechos, intereses y causas ante la administración pública (Paniello, 2015; Menon, Stafinsky, Dunn y Short, 2015); se involucran en los procesos de toma de decisiones en el campo de las EE.RR., actuando como pares de las autoridades nacionales (Ramljakova, 2013), contribuyendo a decisiones estratégicas sobre políticas y activismo (Nicholas y Broadbent, 2015).
- Información accesible: Proveen información y apoyo sobre su condición a sus pares y público en general (Ramljakova, 2013; Menon, Stafinsky, Dunn y Short, 2015; Pinto, Martin y Chenhall, 2016), ofreciendo vías para que los afectados y sus familias puedan comprender las bases biomédicas y las investigaciones más recientes sobre sus condiciones (Nicholas y Broadbent, 2015), y realizando campañas de sensibilización (Menon, Stafinsky, Dunn y Short, 2015).
- Investigación Biomédica: Apoyan la investigación estableciendo sus prioridades conjuntamente con los científicos (Menon, Stafinsky, Dunn y Short, 2015); contribuyendo en el diseño de las investigaciones, brindando su particular *insight* sobre las necesidades y

expectativas de los pacientes (Bignami, Kent, Lipucci di Paola y Meade, 2011; Pinto, Martin y Chenhall, 2016); proveen o buscan fondos, equipos o entrenamiento (Nicholas y Broadbent, 2015; Bignami, Kent, Lipucci di Paola y Meade, 2011); contribuyen a la recolección sistemática de datos sobre la historia natural de las enfermedades y el impacto en sus vidas, como una fuente valiosa, legítima y única que puede ser útil para la comprensión médica de sus enfermedades y la obtención de curas y tratamientos; ayudan en el reclutamiento de participantes para estudios clínicos (Nicholas y Broadbent, 2015; Pinto, Martin y Chenhall, 2016); realizan campañas para coleccionar muestras biológicas y participan en ensayos clínicos (Menon, Stafinsky, Dunn y Short, 2015); proveen información y asesoramiento a participantes sobre protección de datos y consentimiento informado, antes y después de involucrarse en las investigaciones, (Nicholas y Broadbent, 2015), apoyan el descubrimiento de medicamentos huérfanos, y establecen o participan en registros de pacientes y Biobancos (Menon, Stafinsky, Dunn y Short, 2015).

Las funciones de las organizaciones de pacientes se han visto ampliamente favorecidas por el uso de Internet que elimina las barreras tradicionales para la interacción y el acceso a la información, ayudando a la transformación de los sistemas sanitarios y a la relación entre profesionales de salud y pacientes. En este sentido, Powell (2003) afirma que el uso de Internet ha cambiado el balance de poder mediante la democratización del conocimiento y el otorgamiento de medios que facilitan a los usuarios organizarse social y políticamente; es decir, ayudando al proceso de empoderamiento del paciente.

Ziebland, Chapple, Dumelow, Evans, Prinjha, y Rozmovits, (2004, citados por Ferguson, 2007) afirman que Internet ha permitido que los pacientes ganen, mantengan, y estén familiarizados con un remarcable conocimiento médico y experimental sobre su enfermedad, incrementando así su sensación de auto-eficacia, desarrollando habilidades efectivas de afrontamiento a su grave enfermedad, y presentándose a sí mismos como usuarios técnicamente competentes y con capacidad de

discriminar información médica y servicios profesionales. En opinión de Calvillo, Román y Roa (2015), el hecho de que las experiencias sanitarias de los pacientes sirvan para ayudar a otros, añade un nuevo elemento a la noción de empoderamiento del paciente.

Ahora bien, los pacientes no solo buscan el conocimiento científico en la web, también se encuentran en las redes sociales populares o en aquellas específicas para pacientes, para indagar y compartir sus experiencias personales de la vida cotidiana con una EPOF, buscando y brindando apoyo social. En opinión de Guillamón, Armayones, Hernández y Gómez-Zúñiga (2010), los pacientes que comparten una misma condición informan más efectivamente que los profesionales cómo manejar ciertos aspectos de su condición. Para Griffiths et al. (2015), sin los recursos de Internet, las personas con EE.RR. tendrían mayores dificultades para interactuar bien porque están geográficamente distantes, o porque su condición limita sus habilidades para la interacción social, o bien porque la interacción sobre su enfermedad es estigmatizada.

Por su parte, Vassilev, Rogers, Kennedy y Koetsenruijter (2014) encontraron que las comunidades virtuales proveen de un sentimiento de no estar solo, alimentan la capacidad para afrontar el estrés, motivan cambios en el estilo de vida mediante la adición de nuevas actividades de autogestión, facilitan el aprendizaje por modelaje de otros con condiciones similares o por comparación social, y constituyen un lugar donde buscar apoyo cuando los resultados son desfavorables o para prevenir tales resultados. Finalmente, los autores reportan que estas comunidades virtuales facilitan el desarrollo de la "eficacia colectiva", esto es la capacidad y percepción compartida de ejecutar exitosamente y funcionar a través de compartir esfuerzos, creencias, influencias perseverancia y objetivos.

Entre las limitaciones de las organizaciones de pacientes es frecuente la falta de recursos económicos y de profesionalización de su personal. Según refieren Pinto, Martin y Chenhall (2016), suelen ser organizaciones pequeñas, de bajo presupuesto, en donde el 56% no tiene personal pagado; que se ven afectados por la

baja participación, lo que repercute en su fuerza y peso (Fundación Farmaindustria, 2004).

Para Navarro-Rubio (2015), la falta de recursos económicos y de profesionalización de su personal, hace que dependan principalmente de los esfuerzos individuales de pocas personas, generalmente afectados y familiares, cuya formación en el movimiento asociativo es escasa para que su trabajo sea efectivo. Adicionalmente, las propias limitaciones físicas de los afectados pueden frenar el curso de su actividad.

De este modo, según la Fundación Farmaindustria (2004), la profesionalización de las estructuras asociativas mediante la incorporación de personal cualificado que legitime con sus conocimientos las acciones de las organizaciones, es uno de los mayores retos que actualmente enfrentan las asociaciones de pacientes.

Los pacientes con Síndrome de Ehlers-Danlos y su movimiento asociativo.

Estudios que se han realizado con pacientes afectados por SED en Latinoamérica y Europa coinciden en demostrar un importante retraso en el diagnóstico de esta patología. Para la mayoría de los participantes de estos estudios, pueden transcurrir entre 14 y más de 20 años entre las primeras manifestaciones clínicas y el diagnóstico de SED. En el transcurso de este período en búsqueda de diagnóstico, los afectados visitan entre uno y 20 médicos (Guasp, 2014; Kole y Faurisson, 2009).

Pino-Ramírez y Solís (2015) obtuvieron resultados similares en relación al retraso del diagnóstico en un estudio comparativo entre pacientes con Síndrome de Marfan y SED en Iberoamérica. Estos autores encontraron que la edad promedio al momento del diagnóstico fue casi el doble en el grupo de SED, lo que podría ocasionar consecuencias deletéreas importantes sobre la salud de estos sujetos, incrementando la aparición de otras patologías sin relación aparente con el síndrome.

Entre el 56% y 69% de los pacientes han sido mal diagnosticados; entre el 20% y el 45% han recibido un diagnóstico psiquiátrico, y entre el 58% y el 70% de estos diagnósticos errados resultaron en la indicación de tratamientos inadecuados (Guasp, 2014, Kole y Faurisson,

2009). Cabe aclarar que los diagnósticos psiquiátricos a los que se refieren los autores mencionados fueron asignados en lugar de la calificación de SED por lo que se consideran erróneos, a diferencia de trastornos psiquiátricos que pueden coexistir con el diagnóstico de SED.

En cuanto a la atención sanitaria, según Kole y Faurisson (2009), el 35% de estos pacientes experimenta rechazo por parte de los profesionales de salud, porcentaje que es el doble de lo observado en el resto de las 16 patologías estudiadas en dicha investigación. El 62% de los encuestados por Guasp (2014) indicaron que la atención médica recibida fue entre mala y regular, de estos el 29% refirió desinterés del profesional de salud y/o minimización de los síntomas o problemas asociados.

Las experiencias psicológicas de pacientes con SED, también han sido sistematizadas en algunas investigaciones. Tales trabajos describen las dificultades de los afectados como resultado del dolor crónico y el riesgo de lesiones, lo que puede generar evitación de actividades sociales, limitaciones laborales y en el desarrollo profesional, así como dificultades sexuales, miedo al embarazo (Lumley, Jordan, Rubenstein, Tsipouras y Evans, 1994; Gurley-Green, 2001; Gawthrop, Mould, Sperritt y Neale, 2007) y problemas del sueño (Baeza Velasco, Gély Nargeot, Vilarrasa y Bravo, 2011).

La familia y las relaciones personales también se ven afectadas dada la imposibilidad del paciente de realizar actividades de la vida diaria (Gurley-Green, 2001). En la esfera emocional, son frecuentes: ansiedad, depresión y amplificación somatosensorial y a la discapacidad (Baeza Velasco et al., 2011). El dolor crónico en personas con SED de tipo hipermovilidad también se ha asociado con la pérdida de independencia, autoestima y autoeficacia (Grahame, 2009).

Para conocer la experiencia de vida desde la propia voz de los afectados, se revisaron 35 testimonios publicados en la Red Ehlers-Danlos Argentina (Red EDA) que han sido recopilados en esta web entre 2008 y 2015. Los temas comunes fueron: el diagnóstico, el cuerpo, los otros, el afrontamiento y el apoyo asociativo; los contenidos más relevantes son descritos a continuación.

El diagnóstico

“No es fácil vivir con SED, pero me resultó mucho más difícil vivir sin saber qué era lo que me ocurría a diario”, María del Carmen.

Las experiencias relacionadas con el diagnóstico pueden dividirse en antes y después de este. En el período previo, los afectados refieren, mayoritariamente, experimentar frustración –un infierno–, tanto por la peregrinación de especialista en especialista como por la incredulidad del personal de salud ante sus síntomas, al punto de sentir rechazo por parte de los galenos. Al mismo tiempo tienen la certeza de que son diferentes; tales diferencias no les hacen menos legítimos o válidos, aunque sí “cebras médicas”¹, término con el que se identifican.

“No estaba loca, ni exageraba, ni era quejosa”
Natalia, 27 años.

La falta de diagnóstico también está acompañada de juicios médicos erróneos que con frecuencia son de tipo psiquiátrico. El personal de salud atribuye la sintomatología al estrés, a lo psicológico, y les etiquetan como hipocondríacos. Esta experiencia ocurre con tal frecuencia que los afectados se cuestionan la veracidad de su propia experiencia de enfermedad. Algunos deciden callar sus dolores y otros se resignan a que les llamen así.

“Vivir con Síndrome de Ehlers-Danlos, no es sencillo, es vivir aprendiendo a convivir con él” Georgina, 38 años.

Al recibir el diagnóstico, las respuestas emocionales más comunes son: rabia, frustración, incertidumbre, impotencia, miedo, depresión, y ansiedad. La rabia se vincula con el retraso diagnóstico y los juicios médicos erróneos; la incertidumbre sigue porque reciben un diagnóstico, pero no les dicen qué pasará con ellos.

Algunos refieren ambivalencia: alivio y miedo, tristeza y tranquilidad a la vez, o simplemente alivio por la confirmación de que algo pasaba, o porque tener un diagnóstico podría ayudar a enfrentar la enfermedad. La aceptación de la existencia de la enfermedad/discapacidad por parte de los profesionales de salud se percibe como el reconocimiento por parte de la sociedad de que los afectados necesitan ayuda.

El cuerpo

“Mi cuerpo no quiere más con el dolor” Sonja.

Vivir con la enfermedad se describe como una lucha diaria, continua y agotadora contra el dolor, la fatiga o el cansancio. Se experimenta miedo anticipando nuevas crisis, o por cómo les afectará el SED con el paso de los años.

“Se hace una tarea rutinaria para ‘armarse’ (literalmente) cada día” Melisa.

En relación al manejo del propio cuerpo, los afectados refieren que ser hiperlaxo es un reto para cualquier actividad, por sencilla que sea. Se puede querer hacer algo, pero el cuerpo no responde como antes, limitando todo lo que puede ser divertido. Ante esto, refieren malestar por no poder hacer lo mismo que los demás, o resignación por no responder como antes.

Los otros

“Todos querían estirar mi piel o ver como doblaba los dedos. Fue feo, porque nadie sabía lo que yo sentía, tanto físicamente como psicológicamente” Manuel, 27 años.

La incredulidad sobre los síntomas no es exclusiva de los profesionales de la salud, también es una experiencia frecuente con familiares y amigos. Los afectados refieren que la familia no termina de entender la gravedad del

1. El término proviene de un dicho popular entre los estudiantes de medicina: “cuando escuches ruidos de cascos, piensa en caballos y no en cebras” que implica diagnosticar enfermedades basándose en el cuadro clínico más probable (Red EDA, consultado el 27/03/16).

dolor o el cansancio y cómo les afecta psicológicamente. También están conscientes de que sus allegados deben modificar o renunciar a sus actividades en consideración a su condición.

Los afectados perciben que la reacción de terceros ante su patología oscila entre la incredulidad y la lástima. Algunos han sido blanco de burlas en la escuela por sus habilidades inusuales. Cabe hacer mención especial de dos padres que relataron haber sido referidos a servicios sociales porque se sospechaba que los moretones y cicatrices frecuentes en sus hijos eran causados por maltrato físico.

El afrontamiento

“...el síndrome ha cambiado mi vida y me alegro por eso, ya no dejo las cosas para después, ya no me aflijo por el pasado ni me preocupo demasiado por el futuro, sino... vivo el presente” Jezzy CR, 21 años.

Algunos afectados refieren su capacidad de convertir la adversidad en fortaleza para salir adelante, y que, su experiencia con SED, ha sido una oportunidad para el crecimiento personal, lo que les ha permitido desarrollar características como la sensibilidad y la humildad. El SED es visto como un desafío constante, y se sienten orgullosos de su capacidad de lucha.

Un grupo de afectados refiere haber hecho cambios en su estilo de vida que les han ayudado al manejo de la enfermedad. Algunos han adoptado la práctica regular de gimnasia, natación, fisioterapia o Tai Chi Chuan; actividades que, refieren, les permiten un mayor control sobre su cuerpo. Otros han cambiado su dieta, alimentándose de manera más sana, percibiendo mejoría en algunos síntomas.

El apoyo asociativo

“A veces pienso... ¿por qué nos tocó a nosotros, pero después digo, para qué? Para conocer gente maravillosa” Carina R., 39 años.

Si bien la Red EDA no es una asociación de pacientes, tanto su sitio web como su página en Facebook permiten a los afectados contactar con otros con la misma condición. En las narraciones de sus experiencias, frecuentemente agradecen la existencia de la página, pues en ella encuentran a muchas más personas con vivencias similares que les brindan sostén emocional ante los retos que implica vivir con SED.

Una vez descritos los aspectos más destacados de las vivencias de los afectados, se procederá a abordar el movimiento asociativo de las personas con SED. La base de datos de Orphanet (accedido el 27 de marzo de 2016 desde <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/SupportGroup.php?lng=EN>), da cuenta de 15 organizaciones de esta patología en Europa. Una búsqueda en la red social Facebook (accedido el 27 de marzo de 2016 desde <https://www.facebook.com/search/top/?init=quickyq=Ehlers%20Danlosytas=0.46120587022795356>) permite encontrar 57 páginas y 30 grupos, con la denominación Ehlers-Danlos. En la mayoría de los casos, estas cuentas no representan asociaciones, sino colectivos de afectados que se brindan apoyo mutuo en dicha red social, o bien páginas que comparten información sobre esta patología.

Para los efectos de esta revisión, se consideraron cuatro organizaciones²: Ehlers-Danlos Support UK (EDS UK) de Reino Unido, la Ehlers-Danlos National Foundation (EDNF), de Estados Unidos de Norteamérica, ANSEDH de España, y la Red Ehlers-Danlos Argentina (Red EDA); todas iniciadas por pacientes.

Para López Peñalver, afectada y fundadora de una organización de pacientes, formar una asociación permite ayudar a otra gente que vive la misma circunstancia de saber que algo malo le pasa, pero no saber qué (ANSEDH, 2016). Para otra afectada, A. Guasp (comunicación personal, 26 de marzo de 2016), la diferencia entre saber y no saber lo que a uno le pasa es abismal, por eso ha asumido una labor divulgadora de informar a médicos y pacientes.

En relación a las funciones y los servicios, aunque tales asociaciones tienen muchos puntos en común, EDS UK y ANSEDH enfatizan su rol de apoyo y asesoramiento

2. La información de las organizaciones de pacientes fue tomada de sus páginas web: <http://www.ednf.org/>, <http://www.ehlers-danlos.org/>, <https://sites.google.com/site/rededargentina/> y <http://ehlersdanlos.org.es/>, para EDNF, EDS UK, Red EDA y ANSEDH, respectivamente.

al paciente, en tanto que la EDNF y la Red EDA priorizan la información y el conocimiento. EDS UK tiene 30 grupos de apoyo diseminados por Reino Unido, y ANSEDH tiene como primer objetivo apoyar, ayudar y orientar a pacientes y familiares.

En relación al apoyo mutuo, las cuatro organizaciones permiten la interacción entre los usuarios. EDS UK, EDNF, y ANSEDH tienen foros públicos en sus sitios web donde los afectados pueden preguntar o comentar aspectos relacionados con su enfermedad. La Red EDA, aunque no utiliza la herramienta de foros, permite a sus usuarios publicar sus datos de contacto para poder vincularse con otros afectados. Asimismo, todas tienen un espacio diferente del foro para que los afectados puedan publicar sus experiencias personales con la enfermedad.

En cuanto a la información y el conocimiento, EDNF tiene como meta liderar la búsqueda de conocimiento sobre esta patología, siendo su misión la creación de recursos para los afectados que permitan la producción y distribución de información. La Red EDA se define como una propuesta de información para los afectados, que tiene como objetivos informar sobre la enfermedad a los pacientes y al público en general, captar la atención de los médicos sobre esta patología, y facilitar el contacto entre personas con SED. Todas las organizaciones tienen en sus páginas web información sobre tipos de SED, criterios diagnósticos y sobre centros de referencia, esto último con la excepción de ANSEDH.

En relación a la divulgación de información, las dos organizaciones anglosajonas tienen órganos formales, las revistas: *Loose connections* (EDNF) y *Fragile links* (EDS UK); ambas tienen por finalidad informar, tanto a profesionales de salud como a afectados, sobre novedades médicas y sus actividades como asociaciones de pacientes. El acceso a *Fragile links* es exclusivo para socios, en tanto que la revista de la EDNF es de acceso abierto.

La Red EDA y ANSEDH cumplen su labor divulgativa mediante la publicación de artículos en sus páginas web y sus cuentas en Facebook. Cabe destacar que en el caso de la Red EDA, Guasp, su administradora, traduce los artículos científicos al español y los publica para que

puedan ser leídos por pacientes y profesionales de salud hispanoparlantes.

La labor de todas estas asociaciones por la divulgación del conocimiento tiene su máxima expresión en la organización de eventos científicos como: congresos internacionales, ateneos, talleres y *webinars*. En estos eventos, las organizaciones de pacientes reúnen a expertos en SED, con la finalidad de informar y formar tanto a los profesionales de salud como a los afectados. Ejemplos de estas actividades en Iberoamérica son: Primer Encuentro-Taller sobre Síndrome de Ehlers-Danlos en Argentina, organizado por la RED EDA con el apoyo de la Fundación Favalaro; Ateneo: Actualización en sintomatología y comorbilidades en el Síndrome de Ehlers Danlos (SED), organizado por la Red EDA y la cátedra de salud pública de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de La Plata; presentación de tres trabajos científicos, por parte de la Red EDA en el I Congreso Internacional de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata, y el I Simposio Internacional del Síndrome Ehlers Danlos, organizado por ANSEDH (en ese entonces Asociación del Síndrome de Ehlers-Danlos e Hiperlaxitud, AVASEHLOS), celebrado en Murcia (España) en octubre de 2015.

En el ámbito anglosajón, merece una mención especial el *EDS International Symposium 2016*, evento organizado por EDS UK, EDNF, conjuntamente con el consorcio de Ghent (Bélgica) y un grupo internacional de médicos. Esta actividad, que se realizará en mayo de 2016 en la ciudad de Nueva York, tiene como objetivo principal reclasificar los criterios diagnósticos de todos los tipos de SED y preparar guías universales de tratamiento que sirvan de directrices para los profesionales médicos, una vez efectuado el diagnóstico.

Lo novedoso de este evento es que, en los grupos de trabajo para la revisión de los criterios diagnósticos, participan afectados de SED en su rol de pacientes expertos como pares de médicos e investigadores. Britta Berglund, esposa de un afectado, enfermera graduada, fundadora de la asociación sueca de SED, y quien se ha dedicado a la investigación en el área, forma parte del comité de hipermovilidad. Lynn Saunders, afectada

de SED, quien es voluntaria de la *EDS Network Cares (USA)*, es miembro del comité vascular. Caroline Van Mourik, afectada de SED, ex vicepresidente y actual editora científica de la organización sueca de pacientes, es autora de libros sobre esta patología dirigidos a pacientes y profesionales de salud, y es miembro del comité de tipos raros. Finalmente, Christine Schwarting, quien es miembro de la *Deutche ED Initiative*, forma parte del comité clásico.

Estas asociaciones han realizado actividades relacionadas con la investigación. Así, por ejemplo, todas han promovido la participación de los afectados en distintos estudios científicos. EDS UK, EDNF y ANSEDH han contribuido a la financiación de investigaciones. En el caso de EDS UK y la Red EDA han desarrollado sus propios trabajos científicos; la primera tiene proyectos de investigación sobre síntomas gástricos en SED, estudios genéticos en hipermovilidad, asesoramiento psicológico e hipnoterapia, estudio exploratorio para la comprensión del inicio y disparadores de síntomas, y ejercicio en niños con hipermovilidad y dolor de rodilla.

En el caso de la Red EDA, Guasp (comunicación personal, 26 de marzo de 2016), ha participado en estudios sobre la sintomatología de pacientes SED y con Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA) en Latinoamérica y España; retrasos diagnósticos y acceso al tratamiento en SED y SHA en Latinoamérica y España; SED y trombofilia; factores de riesgo y manifestaciones neurológicas en mujeres SED, y SED y trasplante de órganos. En el caso de la EDNF, si bien publica un grupo de ensayos clínicos en su web, aclara que no los avala.

No se consiguió información en las webs, ni mediante entrevistas personales, sobre acciones de estas asociaciones dirigidas a la defensa de derechos (*advocacy*) de los pacientes. Es probable que estas funciones sean ejercidas por organizaciones paraguas, como es el caso de la *National Organization for Rare Diseases* de Estados Unidos de Norteamérica, la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), *Rare Disease Europe* (EURORDIS), y la Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes (FADEPOF). Todas ellas con logros importantes en los ámbitos político y legislativo.

En cuanto a las limitaciones y amenazas que enfrentan estas organizaciones, A. Guasp (comunicación personal,

26 de marzo de 2016) apunta dos aspectos. El primero es que las asociaciones de pacientes, independientemente de si cuentan o no con personal profesional de apoyo, dependen del empuje de un líder en particular, por lo que su desarrollo y estabilidad pueden verse afectados por las vicisitudes particulares que afecten al líder. Es así que las asociaciones, grandes o pequeñas, pasan por periodos de mucha productividad y otros en los que o bien cesan sus funciones, o limitan sus actividades a lo básico.

El otro factor mencionado por Guasp (comunicación personal, 26 de marzo de 2016) es que el trabajo asociativo puede ser utilizado como una herramienta para lograr estatus político. En este caso puede que una vez logrado tal objetivo, la persona se desentienda de la organización, o peor aún, que desvirtúe la labor de la misma en acciones de otra índole que no benefician a los afectados.

Otro aspecto importante es el relativo a la financiación de las asociaciones pequeñas y medianas. J. López Peñalver (ANSEDH, 2016) refiere que la asociación que dirige se financia mediante la venta en mercados solidarios de artesanía manufacturada por los afectados. Esta actividad, si bien beneficia la cohesión del grupo, es insuficiente para la obtención de recursos.

A modo de conclusión

Las experiencias narradas por las personas con SED confirman las descripciones de Muir (2016) sobre afectados por EE.RR. en Reino Unido, con el agravante de que el retraso diagnóstico es significativamente mayor en estos pacientes que en otros con EPOF diferentes, como han demostrado los estudios de Pino-Ramírez y Solís (2015) y Kole y Faurisson (2009).

Los diagnósticos psiquiátricos como producto del desconocimiento de la enfermedad, la percepción de ser rechazados por los galenos y la incredulidad de médicos, familiares y amigos sobre su condición, son experimentados tan repetidamente y durante tanto tiempo que los afectados terminan poniendo en duda la veracidad de su propia experiencia de enfermedad.

Mathews, Harrington y Grant Braithwaite (2000) acuñaron el término discapacidades invisibles para designar aquellas condiciones físicas o mentales que no

son captadas inmediatamente por el observador. Este concepto podría ayudar a explicar la incompreensión de terceros ante la experiencia de dolor crónico y de síntomas poco precisos e inespecíficos en personas cuyo fenotipo no muestra características llamativas para un simple espectador. Sin embargo, en el caso de los profesionales de salud, es el franco desconocimiento sobre las EE.RR., específicamente el SED, lo que deriva en la percepción de síntomas que no son vistos en su conjunto -como síndrome-, y que son diagnosticados y tratados de manera aislada y frecuentemente errónea, con la consabida iatrogenia para el paciente.

A las situaciones señaladas se suman las derivadas de la incontrolabilidad e impredecibilidad de su cuerpo debido a la patología, es decir la pérdida del sentido propio de la seguridad internalizada, tal y como lo señalan Aujoulat, Luminet y Deccache (2007). Como parte de este proceso, los autores refieren la pérdida de control de las propias emociones en la que los afectados se sienten en riesgo de ser sobrepasados por sus respuestas emocionales. Así, en la medida en que se perpetúan los factores desencadenantes, externos e internos, estas respuestas emocionales pueden convertirse en verdaderos cuadros depresivos, como bien postula la teoría de la indefensión aprendida (Abramson, Seligman y Teasdale, 1978).

A pesar de estas circunstancias, o quizás por ellas mismas, los afectados han desarrollado habilidades personales para el afrontamiento de su condición. Estas conductas son referidas, por ejemplo, como cambios en el estilo de vida con los cuales intentan retomar el control sobre su cuerpo. De igual modo, su capacidad de convertir la adversidad en fuerza para continuar su lucha diaria evidencia, por una parte, la puesta en funcionamiento de mecanismos de adaptación cognitiva (Taylor, 1983), y por la otra el desarrollo de capacidades resilientes. Tale mecanismos son parte de lo que Aujoulat, Young y Salmon (2012) refieren como una experiencia compleja de cambio personal guiada por el principio de autodeterminación, esto es empoderamiento.

Tal empoderamiento se encarna en personas como Britta Berglund, Lynn Saunders, Caroline Van Mourik, Christine Schwarting, Alejandra Guasp o Josefa López Peñalver, quienes han convertido sus circunstancias

personales en fuerza para el movimiento asociativo de los afectados de SED. Sus características encajan en las descripciones de los denominados pacientes expertos o empoderados, tanto en el ámbito personal como en el social.

En relación al movimiento asociativo, se observa claramente como las tareas de adquisición, divulgación y producción del conocimiento científico sobre SED son entendidas como actividades centrales de las organizaciones de pacientes, lo que les permite, de acuerdo a lo planteado por Aymé, Kole y Groft (2008), tener mayor influencia y control sobre los determinantes de su salud. Ahora bien, la divulgación del conocimiento no es sólo una manera de empoderar a los afectados; conscientes de las carencias en la formación del personal de salud, tratan de captar su interés mediante la organización de eventos científicos de alta calidad, dando respuestas a las deficiencias educativas.

De igual modo, utilizan las herramientas de Internet para compartir información sobre las características de su enfermedad, sus actividades como organizaciones y proveen guías de centros y profesionales especializados en SED. Asimismo, sus sitios en Internet son un punto de encuentro, sin barreras geográficas, que les permiten facilitar y estimular el intercambio de experiencias y el apoyo mutuo entre afectados mediante foros y el relato de sus historias personales. En este sentido, Rabeharisoa, Callon, Demonty (2000) consideran que una de las características de las asociaciones de pacientes es la epistemológica, referida al hecho de considerar que sus experiencias de vida constituyen un conocimiento diferente al de los profesionales, pero igualmente válido.

Para finalizar, se enuncian algunas consideraciones sobre el papel de la Psicología en el área de las EE.RR., y particularmente en SED. La comprensión de la experiencia de enfermedad en pacientes con esta patología u otras enfermedades raras es un área prácticamente inexplorada de la investigación psicológica. A nivel individual es necesario adentrarse en la comprensión de los procesos psicológicos por los que transcurren los pacientes y de las variables que les permiten empoderarse y afrontar su condición. Estos conocimientos ayudarían al desarrollo de modelos de abordaje terapéutico y de *counseling* para

las EPOF en general, con adaptaciones para patologías particulares como el SED.

Otro aspecto a abordar es la relación entre los afectados por EE.RR. y el personal de salud con el objetivo de hacer de ella otra herramienta para el empoderamiento de los pacientes. De igual manera, se hace necesario el estudio del movimiento asociativo; estructuras, fases, procesos, identidad, motivación, entre otros factores, cuyo análisis facilite la formulación de estrategias para el fortalecimiento de estas organizaciones de pacientes.

En el área de las EE.RR., la Psicología también tiene una tarea pendiente. 

Received: 10/05/2016

Accepted: 31/08/2016

REFERENCIAS

- Abramson, L. Y., Seligman, M. E., & Teasdale, J. D. (1978). Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *Journal of abnormal psychology*, 87(1), 49.
- Aujoulat, I., Luminet, O., y Deccache, A. (2007). The perspective of patients on their experience of powerlessness. *Qualitative health research*, 17(6), 772-785.
- Aujoulat, I., Young, B., y Salmon, P. (2012). The psychological processes involved in patient empowerment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7 (Suppl 2), A31.
- ANSEDH y AVASEHLOS (2016, enero 11). Avasehlos, Asociación de Ehlers Danlos e hiperlaxitud, en el programa En Positivo [archivo de vídeo] Disponible en <https://www.youtube.com/watch?v=c0PyYfPEw3g>
- Aymé, S., Kole, A., y Groft, S. (2008). Empowerment of patients: lessons from the rare diseases community. *The lancet*, 371(9629), 2048-2051.
- Baeza-Velasco, C., Gély-Nargeot, M. C., Vilarrasa, A. B., y Bravo, J. F. (2011). Joint hypermobility syndrome: problems that require psychological intervention. *Rheumatology international*, 31(9), 1131-1136.
- Barbosa, R. L. (2015). Para uma nova perspectiva sobre o campo das doenças raras: a motivação das associações civis em debate. *Tempus Actas de Saúde Coletiva*, 9(2), 57-74.
- Bergsma, L. J. (2004). Empowerment Education The Link between Media Literacy and Health Promotion. *American Behavioral Scientist*, 48(2), 152-164.
- Bignami, F., Kent, A. J., di Paola, M. L., y Meade, N. (2011). Participation of patients in the development of advanced therapy medicinal products. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 54(7), 839-842.
- Budych, K., Helms, T. M., y Schultz, C. (2012). How do patients with rare diseases experience the medical encounter? Exploring role behavior and its impact on patient-physician interaction. *Health policy*, 105(2), 154-164.
- Calvillo, J., Román, I., y Roa, L. M. (2015). How technology is empowering patients? A literature review. *Health Expectations*, 18(5), 643-652.
- Fundación Farmaindustria. (2004). El paciente en España. *Mapa nacional de asociaciones de pacientes. Fundación FARMAINDUSTRIA.*
- Gawthrop, F., Mould, R., Sperritt, A., y Neale, F. (2007). Ehlers-Danlos syndrome. *BMJ*, 335(7617), 448-450.
- Grahame, R. (2009). Joint hypermobility syndrome pain. *Current pain and headache reports*, 13(6), 427-433.
- Griffiths, F., Dobermann, T., Cave, J. A., Thorogood, M., Johnson, S., Salamatian, K., ... y Goudge, J. (2015). The impact of online social networks on health and health systems: a scoping review and case studies. *Policy & Internet*, 7(4), 473-496.
- Guasp, A (2014) Resultados generales del estudio sobre los retrasos diagnósticos y el acceso a tratamiento de los afectados por Síndrome Ehlers-Danlos (SED) y Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA) en Latinoamérica y España. Recuperado de <https://sites.google.com/site/rededargentina/la-red-eda>
- Guillamón, N., Armayones, M., Hernández, E., y Gómez-Zúñiga, B. (2010). The role of patient organizations in participatory medicine: can virtual health communities help participatory medicine accomplish its objectives. *Journal of Participatory Medicine*, 2, e21.
- Gurley-Green, S. (2001). Living with the hypermobility syndrome. *Rheumatology*, 40(5), 487-489.

- Hjertqvist, J. (2009). The Empowerment of the European Patient options and implications. *Health Consumer Powerhouse*, 2, 31.
- Kole, A., y Faurisson, F. (2009). The voice of 12,000 patients. EURORDIS.
- Kukla, R. (2005). Conscientious autonomy: displacing decisions in health care. *Hastings Center Report*, 35(2), 34-44.
- Lumley, M. A., Jordan, M., Rubenstein, R., Tsipouras, P., y Evans, M. I. (1994). Psychosocial functioning in the Ehlers-Danlos syndrome. *American journal of medical genetics*, 53(2), 149-152.
- Matthews, CK.; Harrington, N, Grant Braithwaite, DO. (Ed); Thompson, Teresa L. (Ed), (2000). Handbook of communication and people with disabilities: Research and application. LEA's communication series. (pp. 405-421). Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers, xviii, 555 pp.
- McWilliam, C. L., Stewart, M., Del Maestro, N., Pittman, B. J., Brown, J. B., McNair, S., ... y Patterson, M. L. (1997). Creating empowering meaning: an interactive process of promoting health with chronically ill older Canadians. *Health Promotion International*, 12(2), 111-123.
- Mendick, N., Young, B., Holcombe, C., y Salmon, P. (2010). The ethics of responsibility and ownership in decision-making about treatment for breast cancer: triangulation of consultation with patient and surgeon perspectives. *Social science y medicine*, 70(12), 1904-1911.
- Menon, D., Stafinski, T., Dunn, A., y Short, H. (2015). Involving patients in reducing decision uncertainties around orphan and ultra-orphan drugs: a rare opportunity? *The Patient-Patient-Centered Outcomes Research*, 8(1), 29-39.
- Moya, G. (2012). La aplicación del principio de subsidiariedad en el empoderamiento de los pacientes para el cuidado de la salud: el caso de las enfermedades raras en Argentina. *Acta bioethica*, 18(2), 181-188.
- Muir E. (2016). The rare reality -an insight into the patient and family experience of rare disease. Londres: Rare Disease UK. Recuperado de <http://www.raredisease.org.uk/documents/patient-experiences-2015.pdf>
- Navarro-Rubio, M. D. (2015). Características de los representantes de pacientes. Institut Albert J. Jovell de Salut Pública y Pacientes de la Universitat Internacional de Catalunya
- Nicholas, L., y Broadbent, S. (2015). Collective intelligence in patient organisations. Londres: Nesta. Recuperado de: http://www.nesta.org.uk/sites/default/files/collective_intelligence_in_patient_organisations_v7.pdf
- Novas, C (2007) *Genetic advocacy groups, science and biovalue: creating political economies of hope*. In: Atkinson, Paul and Glasner, Peter, (eds.) *New Genetics, New Identities. Genetics and society*. Routledge, London, UK, pp. 11-27
- Orphanet. [Directorio de Asociaciones de Pacientes en Europa]. Recuperado de <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/SupportGroup.php?lng=ES>
- Paniello García, I., y Quillet Magriña, R. M. (2015). La importancia de la comunicación en una asociación de pacientes: el caso de Acción Psoriasis. TESIS
- Pino-Ramírez y Solís (2015) Percepción de enfermedad en personas con desórdenes del colágenos. En M. Pérez Fernández (Presidencia) VII Congreso Internacional de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras. Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmaceutas de la Provincia de Sevilla, España
- Pinto, D., Martin, D., y Chenhall, R. (2016). The involvement of patient organisations in rare disease research: a mixed methods study in Australia. *Orphanet journal of rare diseases*, 11(1),1.

- Powell, W. (2003). Neither market nor hierarchy. *The sociology of organizations: classic, contemporary, and critical readings*, 315, 104-117.
- Rabeharisoa V, Callon M, Demonty DB. Les associations de maladies et la recherche. I. Des self-help groups aux associations de malades. *Méd Sci* 2000; **16**: 945–49.
- Rainie, L. y Fox S., (2007) The Pew Internet & American Life Project. En: T. Ferguson y el Grupo de Trabajo Académico de los e-Pacientes. Recuperado de: <http://e-patients.net/u/2011/11/Libro-blanco-de-los-e-Pacientes.pdf>
- Ramljaková, B. (2013). Patient Empowerment in Rare Diseases Slovak Rare Disease Alliance– Contribution to the Creation of the National Plan of Rare Diseases in Slovakia Eurordis–Benefits of Membership. *Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comenianae*, 60 (Supplementum VIII), 41-45.
- Rappaport, J. (1984). Studies in empowerment: Introduction to the issue. *Studies in empowerment: Steps toward understanding and action*, 3, 1.
- Rhee, M., Mui, P., Cadogan, C., Imerman, J., Lindsell, S., y Samant, L. T. (2014). The role of brain tumor advocacy groups. *Current neurology and neuroscience reports*, 14(4), 1-7.
- Rose, N., y Novas, C. (2004). *Biological citizenship* (pp. 439-463). Blackwell Publishing.
- Taylor, S. E. (1983). Adjustment to threatening events: A theory of cognitive adaptation. *American Psychologist*, 38(11), 1161.
- Vassilev, I., Rogers, A., Kennedy, A., y Koetsenruijter, J. (2014). The influence of social networks on self-management support: a metasynthesis. *BMC public health*, 14(1), 1.
- World Health Organization. (1998). Therapeutic patient education: continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases: report of a WHO working group. Recuperado de: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/108151/2/E93849.pdf>
- Ziebland, S., Chapple, A., Dumelow, C., Evans, J., Prinjha, S., y Rozmovits, L. (2004). How the internet affects patients' experience of cancer: a qualitative study. *Bmj*, 328 (7439), 564.

Silvia Morlino [1]
Caterina Piedimonte [2]
Marco Castori [1]

Recognizing and treating Ehlers-Danlos syndrome(s): the need for a multidisciplinary approach.

Reconocimiento y tratamiento de los síndromes de Ehlers-Danlos: Necesidad de un enfoque pluridisciplinario.

Reconhecimento e tratamento das síndromes de Ehlers-Danlos: necessidade de um enfoque pluridisciplinário.

[1] Unit of Medical Genetics, Department of Molecular Medicine, Sapienza University, San Camillo-Forlanini General Hospital, Circonvallazione Gianicolense 87, 00152 Rome, Italy.

[2] Department of Pediatrics, and Child Neurology and Psychiatry, Sapienza University, Policlinico Umberto I University Hospital, Via dei Sabelli 108, 00185 Rome, Italy.

Correspondence to: Marco Castori, MD, PhD; Unit of Medical Genetics, San Camillo-Forlanini General Hospital, Circonvallazione Gianicolense 87, 00152 Rome, Italy; phone: +39-06-58704355, fax +39-06-58704657, email mcastori@scf.gov.it.

ABSTRACT

Ehlers-Danlos syndrome groups together different inherited disorders of the soft connective tissues with systemic manifestations. The most common features include chronic/recurrent musculoskeletal pain, headache, chronic fatigue and cardiovascular dysautonomia, arterial and visceral fragility with propensity to spontaneous ruptures, functional gastrointestinal disorders, pelvic and voiding dysfunction, minor neurodevelopmental disorders and some psychiatric comorbidity. Severity and extent of such complications are strongly influenced by the clinical-molecular subtype. Hence, accurate diagnosis is pivotal for appropriate management. The proteiform manifestations of Ehlers-Danlos syndromes often request a multidisciplinary approach in the pediatric as well as adult patients. The multisystem nature of many symptoms and their still incompletely understood

pathogenesis make hard to treat the complex patient, who often needs the coordinated interventions of various professionals. Due to the lack of a consensus on the treatment of Ehlers-Danlos syndromes, here the authors report their experience and a proposal.

Keywords: diagnosis, Ehlers-Danlos syndrome, fatigue, joint hypermobility, management, pain.

RESUMEN

El grupo de síndromes de Ehlers-Danlos reúne diferentes trastornos hereditarios del tejido conectivo con manifestaciones sistémicas. Las características más comunes incluyen dolor musculoesquelético crónico/recurrente, cefalea, fatiga crónica, disautonomía cardiovascular, fragilidad arterial y visceral con propensión a rupturas espontáneas, trastornos gastrointestinales funcionales, trastornos pélvicos y de micción, trastornos menores del neurodesarrollo y algunas comorbilidades psiquiátricas. La gravedad y el alcance de estas complicaciones están fuertemente influenciados por el subtipo clínico-molecular, por lo tanto la precisión diagnóstica es fundamental para un tratamiento apropiado. Las manifestaciones proteiformes de los síndromes de Ehlers-Danlos, requieren a menudo de un enfoque multidisciplinario en pacientes niños

y adultos. La naturaleza multisistémica de muchos de los síntomas, y su aun no bien comprendida patogénesis, hacen difícil la tarea de tratar la complejidad de estos pacientes que necesitan la intervención coordinada de varios profesionales. Debido a la falta de consenso sobre el tratamiento de los síndromes de Ehlers-Danlos, los autores presentan en este trabajo su experiencia y propuestas.

Palabras clave: diagnóstico, síndrome de Ehlers-Danlos, fatiga, hipermovilidad articular, tratamiento, dolor.

RESUMO

O grupo de síndromes de Ehlers-Danlos reúne diferentes transtornos hereditários do tecido conectivo com manifestações sistêmicas. As características mais comuns incluem dor musculoesquelética crônica/recorrente, cefaleia, fadiga crônica, disautonomia cardiovascular, fragilidade arterial e visceral com propensão a rupturas espontâneas, transtornos gastrointestinais funcionais, transtornos pélvicos e de micção, transtornos menores do neurodesenvolvimento e algumas comorbidades psiquiátricas. A gravidade e o alcance destas complicações estão fortemente influenciadas pelo subtipo clínico-molecular, no entanto a precisão diagnóstica é fundamental para um tratamento apropriado. As manifestações proteiformes das síndromes de Ehlers-Danlos, requerem frequentemente de um enfoque multidisciplinário em pacientes crianças

e adultos. A natureza multissistêmica de muitos dos sintomas, e sua ainda não bem compreendida patogênese, fazem difícil a tarefa de tratar a complexidade destes pacientes que necessitam a intervenção coordenada de vários profissionais. Devido à falta de consenso sobre o tratamento das síndromes de Ehlers-Danlos, os autores apresentam neste trabalho sua experiência e propostas.

Palavras-chave: diagnóstico, síndrome de Ehlers-Danlos, fadiga, hiper mobilidade articular, tratamento, dor.

Figura 1. Medias, desviaciones estándar y aciertos máximos que pueden ser obtenidos en cada prueba del PROLEC-R.

Cuadernos de Neuropsicología
Panamerican Journal of Neuropsychology

Multidisciplinary approach to Ehlers-Danlos syndrome(s) /
Silvia Morlino; Caterina Piedimonte; Marco Castori

Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is an umbrella term for a clinically and genetically heterogeneous group of hereditary soft connective tissue disorders which mainly involve dermis, joints and cardiovascular system in form of abnormal skin texture, generalized joint hypermobility (gJHM) and vascular fragility (Callewaert et al., 2008). The current classification (Villefranche nosology) identifies six major EDS variants, including classic, vascular, hypermobility type (EDS-HT), kyphoscoliotic, arthrochalasia and dermatosparaxis types (Beighton et al., 1998). In the ensuing years, the number of additional, apparently rarer forms increased and no less than eleven further EDS types were identified (Castori, 2012). To date, cEDS and EDS-HT are the most commonly encountered forms. This is partly related by the clinical overlap between EDS-HT and joint hypermobility syndrome (JHS), a rheumatologic disorder dominated by chronic pain, gJHM and minor skin features and recognized by the Brighton criteria (Grahame et al., 2000; Tinkle et al., 2009).

As a whole, EDS is considered a rare condition based on early prevalence data fixing a frequency of ~1:5,000 in the general population (Steinmann et al., 2002). However, EDS is likely an underdiagnosed disorder as some authors suggest a frequency of 0.75-2% for symptomatic gJHM (Hakim & Sahota, 2006). For years, such a discrepancy was determined by the lack of clearness concerning the existence of EDS-HT and JHS as distinct entities, and the absence of well defined diagnostic criteria. Recently, segregation study demonstrated clinical identity between JHS and EDS-HT (i.e. JHS/EDS-HT) in familial cases (Castori et al., 2014), and a project for identifying an entirely novel set of diagnostic criteria is going to be finalized by the joined efforts of the Ehlers-Danlos National Foundation and Ehlers-Danlos Support UK. Unfortunately, JHS/EDS-HT is still without a known molecular basis and its definition remains a matter of debate (De Paepe & Malfait, 2012).

EDS is a complex disorder with protean manifestations and often characterized by a late diagnosis (*The voice of 12,000 patients*, at <http://www.eurordis.org/it/publication/>

[voice-12000-patients](#)). Unpublished experience in most Italian specialized centers tells us that many EDS patients have an acceptable quality of life and do not present severe complications (Castori, personal communication). Anyway, multisystemic involvements are a characterizing feature of EDS and they may present with a variable mixture of chronic pain and fatigue, multiorgan disabilities, increased incidence of surgical complications and potentially life-threatening cardiovascular events. The chance and overall severity of these manifestations varies among patients and EDS subtypes. For this reason, early and accurate patients' classification is crucial for minimizing symptom severity and prevents complications (Castori & Colombi, 2016). Still in line with the need of a coordinated and standardized approach to diagnose and manage the various types of EDS, the Ehlers-Danlos National Foundation and Ehlers-Danlos Support UK are nurturing an international consensus of experts who will conclude their work on 2017.

In the meanwhile, the number of suspected patients is increasing in many countries and their complaints need a multidisciplinary approach. The aim of this paper is to present an approach to diagnose and manage EDS patients in order rise the attention of other specialists on the ramifications that this disorder has in the various medical disciplines.

Diagnosis in brief

Most EDS clinical subtypes are first suspected by general practitioners and specialists in selected clinical scenarios, comprising (i) generalized joint hypermobility with or without recurrent complications related to joint instability (e.g. dislocations and soft-tissue injuries in multiple body sites); (ii) early onset cutaneous and/or capillary fragility once excluded hematologic and other more common disorders; (iii) chronic/recurrent and diffuse non-inflammatory musculoskeletal pain; (iv) unusual body *habitus* especially in presence of additional features of soft connective tissue dysfunctions;

and (v) vascular accidents especially without other risk factors and/or in multiple sites and/or with positive family history of sudden death. If ascertained by one or more of the above listed presentations, the patient should be referred to specialized clinics in order to substantiate the suspect and, if necessary, carry out more specific investigations for differential diagnosis and/or diagnosis confirmation. Although most EDS variants have known molecular bases and available confirmatory tests, many patients are affected by JHS/EDS-HT, which still remain without a laboratory proof. Hence, the diagnosis of EDS is essentially clinical. Molecular (or other intermediate) tests are feasible only for patients (suspected) affected by other EDS variants; in these cases, confirmatory investigations are mandatory. Differential diagnosis should be focused in excluding any other acquired conditions mimicking the above listed presentations and differentiating EDS from other partially overlapping hereditary soft connective tissue disorders, such as Loeys-Dietz and Marfan syndromes, which have distinct natural histories as well as monitoring and familial implications.

Multidisciplinary approach

Due to the extreme clinical variability and existence of genotype-phenotype correlations, it is strictly recommended to coordinate prevention and management in highly specialized services with a strong clinical genetic background. Diagnosis is usually established at consultation (pediatrics and clinical genetics), based on family and personal history, physical examination and results of selected investigations (particularly, heart ultrasound at rest and full ophthalmologic exam with slit-lamp examination). The support of a genetic laboratory with a highly technological expertise is needed in order to confirm the diagnosis in EDS subtypes with a known molecular basis. Once the diagnosis is established by the case manager, further baseline investigations are indicated based on available general recommendations by major subtypes (Levi, 2012; Malfait et al., 2011; Pepin &

Byers, 2011; Yeowell and Steinmann, 2008) and literature (Gulbahar et al., 2006, McDonnell et al., 2006; Malfait and De Paepe, 2009; Danese et al., 2011; Gharbyia et al., 2012; Jackson et al., 2012). The results of these investigations are aimed at identifying and quantifying the involvement of tissues and organs commonly involved in the major EDS variants. Useful baseline investigations include bone mass densitometry, non-invasive exclusion of common gastrointestinal co-morbidities (i.e. celiac disease, vitamin D malabsorption/insufficiency, lactose intolerance and sideropenic anemia) and first-level testing for bleeding disorders (i.e. full blood count, VWF:Ag, VWF: RCo, FVIII:C, platelet aggregation test and bleeding time testing). Literature data are too scanty for the rarer subtypes. A conservative approach suggests to prescribe baseline investigations also to these patients.

In order to disclosing and evaluating common co-morbidities, including recurrent/chronic musculoskeletal pain, cardiovascular involvement, dysautonomia, functional gastrointestinal disorders, pelvic dysfunction, psychiatric manifestations and neurodevelopmental attributes, second-line consultations should be considered. Accordingly, the multispecialty evaluation team of a patient with a recent diagnosis of EDS and one or more satellite manifestations may include one or more of the following: rheumatologist, orthopedic surgeon, pain specialist, cardiologist, vascular and chest surgeons, pelvic specialist, (neuro) gastroenterologist, child neurologist, clinical psychologist and psychiatrist. The case manager should encourage all specialists to periodically share their reports, treatment prescriptions and suggestions on every patient in order to prioritize management and avoid potentially conflicting therapeutic suggestions. Such an exchange, coordinated by the case manager, is pivotal for referring the patient to selected treatment teams for (i) musculoskeletal pain and motor disability, (ii) headache and other head pain, (iii) monitoring cardiovascular risk and treating dysautonomia, (iv) gastrointestinal and pelvic dysfunctions, (v) neurodevelopmental and psychiatric disorders (Table 1).

Table 1. A proposal of management teams for selected manifestations of Ehlers-Danlos syndromes.

Musculoskeletal pain and motor disabilities	Headache	Cardiovascular risk and dysautonomia	Gastrointestinal and pelvic dysfunction	Neurodevelopmental and psychiatric issues
Physiatrist	Neurologist	Cardiologist	(Neuro)-gastroenterologist	Child neurologist
Orthopedist	Orthodontist	Neurologist (ANS specialist)	Gynecologist	Developmental pediatrician
Pain specialist	Gnathologist/TMJ specialist	Chest surgeon	Urologist	Psychiatrist
Neurologist	Physical therapist (TMJ)	Vascular surgeon	Pelvic surgeon	Clinical psychologist
Physical therapist	Neurosurgeon	Cardiovascular rehabilitation specialist	Physical therapist (pelvis)	Physical therapist (childhood)
Occupational therapist			Neurosurgeon	Speech therapist
Osteopath				
Non-traditional medicine specialist				

ANS, autonomic nervous system; TMJ, temporomandibular joint.

Chronic pain and headache

In EDS, particularly JHS/EDS-HT, musculoskeletal pain and fatigue represent major disability determinants (Voermans et al., 2010a; Voermans and Knoop, 2011). In the recent past, great importance was given to the evolution of pain in JHS/EDS-HT. It usually starts at joints, in form of occasional or recurrent arthralgias especially at lower limbs and are often interpreted as “growing pain”. By the years, arthralgias increase in frequency, intensity and number of affected sites. In a more advanced phase, musculoskeletal pain is widespread and chronic with many neuropathic features (Castori et al., 2013). While

propensity to micro- and macrotraumatism may be easily considered a trigger for recurrent arthralgias, this is not the case in patients with chronic pain. In these individuals, hyperalgesia and central sensitization play a major role (Rombaut et al., 2015; Di Stefano et al., 2016). Transition from recurrent arthralgias to chronic widespread pain, which occurs in a patients’ subgroup, strongly affects quality of life. As in EDS, similarly to other rheumatologic disorders, chronic pain is hardly managed, contemporary treatment is mostly focused on preventing such a transition. In patients with minimal or moderate pain and preserved quality of life, treatment and prevention are focused on physical exercise and limited use of painkillers (especially,

ibuprofen, paracetamol and naproxen at full dosage). In more advanced stages, multidisciplinary approach to pain is essential and should consist in a tailored mixture of physical therapy, adapted physical exercise, painkiller use, psychotherapy and education of the patient and family. Major opioids are typically contraindicated in EDS, while minor opioids, myorelaxants and drugs for neuropathic pain should be prescribed with caution.

Headache is a specific type of pain which is quite common in EDS (Sacheti et al., 1997). Various forms of headache are theoretically more common in EDS due to congenital laxity of non-ossified connective tissues and comprise migraine, headache attributed to temporomandibular joint disorder, cervicogenic headache, new daily headache, neck-tongue syndrome, and headache attributed to Chiari malformation and to spontaneous low cerebrospinal fluid pressure (Castori et al., 2015). In JHS/EDS-HT, migraine is the most common clinical form of headache (Bendik et al., 2011; Granata et al., 2014). Sometimes, patients describe the co-existence of two or more types of headache, simultaneously or separately. Too scanty data are available on the underlying pathogenesis and, consequently, on evidence-based treatments. Standard anti-migraine drugs are considered efficacious especially if supported by psychological support comprising relaxation techniques, biofeedback and cognitive-behavioral therapy. Very preliminary evidence suggests further potentially valid resources for head/neck pain, such as physical therapy focused on treating the temporomandibular joint (Pangarkar & Lee, 2011; Vernon & Humphreys, 2008), orofacial myofunctional therapy (de Felicio et al., 2010), and other non-traditional therapies such as (gentle) chiropractics (Colloca & Polkinghorn, 2003) and acupuncture (Martin & Neilson, 2014). Management of sleep disturbance, avoiding opioid and other painkiller overuse, and preventing transition to chronic pain (i.e. pain sensitization) are other useful management issues to be addressed for an optimal treatment strategy.

Dysautonomia and the cardiovascular risk

Cardiovascular dysautonomia was first identified in EDS by Rowe et al. (1999) and their observation was subsequently confirmed. While an autonomic burden is common in EDS, JHS/EDS-HT patients suffer more than those with EDS classical and vascular types (De Wandele et al., 2014a). Actually, JHS/EDS-HT is the best studied EDS subtype and in this condition there are a higher low frequency/high frequency ratio (i.e. an increase of the physiological heart rate variability), a greater blood pressure fall during Valsalva manoeuvre and a smaller initial systolic blood pressure increase during tilting (De Wandele et al., 2014b). Postural orthostatic tachycardia (syndrome) is the most common neurophysiological profile in JHS/EDS-HT, but some patients can present with neuromediated hypotension or, paradoxically, orthostatic hypertension. Chronic fatigue is one of the most common manifestation of postural orthostatic tachycardia (Mathias et al., 2011; Bravo, 2015) and is highly represented in EDS (Voermans et al., 2010b). Management of cardiovascular dysautonomia is essentially based on non-pharmacological and prevention strategies, while the use of anti-hypotensive drugs is usually limited to the most severely affected individuals in whom other approaches resulted unsuccessful (Mathias et al., 2011).

Mitral or other cardiac valve prolapse/insufficiency is considered a common finding in most EDS subtypes. However, rarely it represents a real clinical problem and does not need specific management in most cases. Classic EDS and JHS/EDS-HT may also present aortic root dilatation (10-13%). At difference with other hereditary soft connective tissue disorders, aortic root dilatation is a benign trait in classic EDS and JHS/EDS-HT and is often non-progressive after puberty/adolescence (Tiller et al., 1998; Wenstrup et al., 2002; McDonnell et al., 2006). Therefore, pharmacologic prevention of aneurysm rupture is still questioned in classic EDS and JHS/EDS-HT. Additionally, clinically insignificant cardiac findings

in classic EDS and JHS/EDS-HT include impaired left ventricular relaxation, elongated cardiac silhouette and prominent right coronary artery (McDonnell et al., 2006). In contrast to classic EDS and JHS/EDS-HT, vascular EDS features has strong increase of the cardiovascular risk, fragility of the aorta, and medium and small sized arteries. Arterial ruptures with or without a pre-existing aneurysm and dissections may occur everywhere. This determines a high risk for life-threatening complications and a reduced life span in vascular EDS (Beighton et al., 1998). Treatment of acute manifestations of vascular EDS should be managed by expert professionals and the follow-up should be always preceded by counseling of the patient and family, and carried out preferring non-invasive approaches. A single study demonstrates three-fold reduction of risk in arterial rupture in vascular EDS by the use of the beta-blocker celiprolol (Ong et al., 2010). These considerations may be equally applied to other EDS variants with vascular fragility, such as kyphoscoliotic EDS and classic EDS with arterial fragility due to *COL1A1* mutations.

Gastrointestinal and pelvic dysfunction

Practice indicates a common gastrointestinal and pelvic involvement in EDS. Many published studies are focused on JHS/EDS-HT, although gastrointestinal and pelvic manifestations are repeatedly described also in classic and vascular EDS (Castori et al., 2015). Structural abnormalities related to laxity of viscera, ligaments, abdominal wall and pelvis include abdominal hernias, rectal/pelvic prolapse, visceral ptosis, hiatus hernias, dolichocolon, intussusceptions, malrotation and diverticula. Their management usually follows standard procedures especially in EDS subtypes with mild or moderate tissue fragility. In EDS variants with marked tissue and vascular fragility, the choice between surgery and conservative treatment should be carefully tailored. Functional disorders comprising dysphagia, gastroesophageal reflux, dyspepsia, irritable bowel

disease, underactive or overactive bladder and constipation are leading visceral manifestations in JHS/EDS-HT. For these manifestations, exclusion of common co-morbidities (e.g. celiac disease, lactose intolerance, small bowel bacterial overgrowth and infections) is recommended in most cases. Standard endoscopic examinations do not have a formally increased risk in EDS variants without increased visceral fragility, but often lead to negative or inconsistent results. The utility of specific functional tests is still questioned in EDS (Zarate et al., 2010). Treatment of functional gastrointestinal manifestations as well as pelvic dysfunctions are often unsuccessful and the improvement of symptoms is reached mostly by tailored nutritional therapy, non traditional approaches and pelvic floor training rather than standard pharmacologic strategies. Vascular EDS and other variants with increased vascular fragility may present with acute abdominal symptoms due to spontaneous arterial and/or abdominal viscera ruptures. Also in this case, the choice between surgery and conservative management is a challenge and, ideally, should be performed in highly specialized centers. As most of these complications occurs abruptly, all affected individuals with EDS variants with vascular fragility should be supplied by rapid consultation sheets and/or direct contact resources for the unexperienced professionals that patients may encounter far away from their reference center.

Psychiatric and neurodevelopment disorders

Available literature suggests a non-casual association between gJHM, JHS/EDS-HT and impaired motor coordination, including motor delay, poor sensorimotor coordination, clumsiness, poor balance, difficult in handwriting and postural control. Most of these features are observed in children with developmental coordination disorder (DCD). Accordingly, Adib et al. (2005) reported clumsiness and poor coordination symptoms in 125 children with JHS/EDS-HT. In twin studies, Kirby and colleagues suggested functional similarities between

children with DCD and those with gJHM or JHS/EDS-HT (Kirby et al., 2005; Kirby & Davies, 2007). A link between connective tissue and DCD is also supported by the observation of a high prevalence of gJHM in children with DCD (Jelsma et al., 2013). Other works illustrated reduced proprioception in children and adults with gJHM especially at lower limbs (Smith et al., 2013) and at the proximal interphalangeal joints of fingers (Mallik et al., 1994). Hence, it was supposed that impaired proprioception may be the background dysfunction contributing to defective gross motor and fine motor coordination skills in gJHM and JHS/EDS-HT (Ghibellini et al., 2015). Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) frequently accompanies DCD and may also affect with a higher frequency individuals with gJHM (Harris, 1998; Koldas Dogan et al., 2011; Hollertz, 2012; Shiari et al., 2013; Castori et al., 2014). Speech and language disorders and poor writing skills might be more frequent in subjects with gJHM and JHS/EDS-HT with an impact on academic performances (Averdson & Heintskill, 2009).

Psychological distress is a known feature of gJHM and EDS. This association has been studied since 1988, when Bulbena and co-workers identified a significantly higher rate of panic disorder, agoraphobia, and simple phobia in a sample of hypermobile subjects compared with non-hypermobile subjects (Bulbena et al., 1988). The most frequently described association is with anxiety and related disorders (Bulbena et al., 1988, 1993, 2006, 2011; Martín-Santos et al., 1998; Gulsun et al., 2007; Ercolani et al., 2008; García Campayo et al., 2010; Gürer et al., 2010; Baeza-Velasco et al., 2011, 2014, 2015; Pailhez et al., 2011, 2014; Murray et al., 2013). Some studies found a positive association between gJHM or JHS/EDS-HT and depression (Bulbena et al., 1993, 2011; Ercolani et al., 2008; Gürer et al., 2010; Lumley et al., 1994; Murray et al., 2013). Connections with autism spectrum disorders (Tantam et al., 1990; Fehlow and Tennstedt, 1985; Sieg, 1992; Takei et al., 2011) and obsessive-compulsive personality disorder (Pasquini et al., 2014) were also preliminary found.

These findings and clinical practice highlight the importance of paying attention on motor impairment, inattention and hyperactivity, speech difficulties or language delay, learning disabilities and psychiatric manifestations in patients affected by EDS. In the suspect of one or more of the above mentioned co-morbidities referral to child neurologist, clinical psychologist or psychiatrist is highly recommended. Psychiatric and neurodevelopment co-morbidities significantly contribute to worsening of quality of life in affected individuals. Accordingly, psychological support is crucial and should be highly considered (Ghibellini et al., 2015).

Surgical and anesthetic issues

In EDS, tissue fragility and hyperextensibility and delayed wound healing may predispose to ruptures of organs and vessels, visceral ptoses, increases mobility of the intrabdominal viscera with a theoretically augmented risk of intussusceptions and functional symptoms, as well as minor or major intraoperative or postsurgery complications. The rate and severity of such complications is strongly influenced by the EDS subtype. Hence, the need of accurate differential diagnosis at the assessment stage. In subtypes with increased vascular fragility (i.e. vascular EDS, classic EDS with arterial rupture due to mutations in *COL1A1* and kyphoscoliotic EDS) invasive surgery is generally not recommended and should be always postponed except for emergency or in case of elective surgery with documented or strongly presumed efficacy in EDS. In all other variants, surgery may be successfully performed if carried out following general recommendations, that comprise: (i) minimal surgical dissection and use of minimal lateral force during incisions, retraction and suturing; (ii) haemostasis may be difficult and the use of vessel clamping should be avoided or, at least, held lightly due to the risk of tearing; (iii) skin closure should be performed in two layers (subcutaneous and cutaneous) with minimal tension, sufficient amount of sutures, deep stitches and the support of steristrips,

by using proper distance to the incision without the use of skin clips; (iv) sutures should be left twice as long as normally recommended in order to avoid wound re-opening (Berney et al. 1994; Malfait and De Paepe, 2009). Further considerations on gastrointestinal surgery are available in the review paper by Burcharth and Rosenberg (2012). Also anesthesia and perioperative management need a tailored approach. Although major complications are rare in many EDS subtypes, efficacy of these procedures may be influenced by some primary EDS features, including vascular, thecal and mucosal fragility, propensity to ecchymoses and the risk of hemorrhage, as well as some common co-morbidities, mostly including autonomic dysfunction, occipitoatlantoaxial joint instability and spondylosis. A freely downloadable summary of recommendations for the anesthesiologist are available at the OrphanAnesthesia website (http://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/cat_view/61-rare-diseases/60-published-guidelines/89-ehlers-danlos-syndrome.html) or in the work by Wiesmann et al. (2014).

Pediatric-adulthood healthcare transition

Transition of care from child to adult specialists in chronic disorders with onset in the pediatric age is one of the major challenges of modern medicine and its system-based approach. EDS, as a multisystem condition with many congenital or early-onset manifestations, is exemplificative of the actual difficulties and patients face this further source of burden and confusion. To date, literature is scanty of data concerning this issue and its potential impact on patients' wellbeing and prognosis. Anyway, the attention that recently was put on the evolving natural history of JHS/EDS-HT (Castori et al., 2013) and, consequently, in the other common variants highlights an unexpectedly wide spectrum of possible clinical manifestations, which are strongly influenced by age. Accordingly, while the clinical/molecular diagnosis remains the same across the various ages,

this does not always hold true for patients' reason for referral and appropriate differential diagnosis. Ideally, a multidisciplinary team approaching and following this type of chronic patients should remain the same at the various ages. The increasing expertise that the, still few, specialized centers are coalescing around EDS in various countries and the emerging need of identifying a core of skilled specialists able to face selected management issues at different ages will likely contribute in guiding a more fluid pediatric-adulthood transition in EDS. 

Received: 30/06/2016
Accepted: 18/09/2016

REFERENCIAS

- Adib, N., Davies, K., Grahame, R., Woo, P., Murray, KJ. (2005) Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology (Oxford)* 44: 744-750.
- Arverdson, JC., Heintskill, B. (2009) Chapter 27. Ehlers-Danlos syndrome. In: *Clinical management of sensorimotor speech disorders, second edition*. McNeil MR, editor. New York, US: Thieme. 314-316.
- Baeza-Velasco, C., Gely-Nargeot, MC., Vilarrasa, AB., Fenetrier, C., Bravo, JF. (2011) Association between psychopathological factors and joint hypermobility syndrome in a group of undergraduates from a French university. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 41: 187-201.
- Baeza-Velasco, C., Stoebner-Delbarre, A., Cousson-Gélie, F., Pailhez, G., Bulbena, A., Baguet, F., Gély-Nargeot, MC. (2015) Increased tobacco and alcohol use among women with joint hypermobility: a way to cope with anxiety? *Rheumatology International* 35: 177-181.
- Beighton, P., De Paepe, A., Steinmann, B., Tsipouras, P., Wenstrup, RJ. (1998) Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *American Journal of Medical Genetics* 77: 31-37.
- Bendik, EM., Tinkle, BT., Al-shuik, E., Levin, L., Martin, A., Thaler, R., Atzinger, CL., Rueger, J., Martin, VT. (2011) Joint hypermobility syndrome: A common clinical disorder associated with migraine in women. *Cephalalgia* 31: 603-613.
- Berney, T., La Scala, G., Vettorel, D., Gumowski, D., Hauser, C., Frileux, P., Ambrosetti, P., Rohner, A. (1994) Surgical pitfalls in a patient with type IV Ehlers-Danlos syndrome and spontaneous colonic rupture. Report of a case. *Diseases of the Colon & Rectum* 37: 1038-1042.
- Bravo, JF. (2015) La dysautonomie dans le syndrome Ehlers-Danlos type III. *Journal de Réadaptation Médicale* 36: 52-55.
- Bulbena, A., Duro, JC., Mateo, A., Porta, M., Vallejo, J. (1988) Joint hypermobility syndrome and anxiety disorders. *Lancet* 17: 694.
- Bulbena, A., Gago, J., Pailhez, G., Sperry, L., Fullana, MA., Vilarroya, O. (2011) Joint hypermobility syndrome is a risk factor trait for anxiety disorders: a 15-year follow-up cohort study. *General Hospital Psychiatry* 33: 363-370.
- Bulbena, A., Duró, JC., Porta, M., Martín-Santos, R., Mateo, A., Molina, L., Vallescar, R., Vallejo, J. (1993) Anxiety disorders in the joint hypermobility syndrome. *Psychiatry Research* 46: 59-68.
- Bulbena, A., Gago, J., Sperry, L., Bergé, D. (2006) The relationship between frequency and intensity of fears and a collagen condition. *Depression & Anxiety* 23: 412-417.
- Burcharth, J., Rosenberg, J. (2012) Gastrointestinal surgery and related complications in patients with Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *Digestive Surgery* 29: 349-357.
- Callewaert, B., Malfait, F., Loeys, B., De Paepe, A. (2008) Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology* 22: 165-189.

- Castori, M., Colombi, M. (2015) From the bedside to the bench and backwards: diagnostic approach and management of Ehlers-Danlos syndrome(s) in Italy. *Journal de Réadaptation Médicale* 36: 9-27.
- Castori, M., Dordoni, C., Valiante, M., Sperduti, I., Ritelli, M., Morlino, S., Chiarelli, N., Celletti, C., Venturini, M., Camerota, F., Calzavara-Pinton, P., Grammatico, P., Colombi, M. (2014) Nosology and inheritance pattern(s) of joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: a study of intrafamilial and interfamilial variability in 23 Italian pedigrees. *American Journal of Medical Genetics Part A* 164A: 3010-3020.
- Castori, M., Morlino, S., Celletti, C., Ghibellini, G., Bruschini, M., Grammatico, P., Blundo, C., Camerota, F. (2013) Re-writing the natural history of pain and related symptoms in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *American Journal of Medical Genetics Part A* 161A: 2989-3004.
- Castori, M., Morlino, S., Ghibellini, G., Celletti, C., Camerota, F., Grammatico, P. (2015) Connective tissue, ehlers-danlos syndrome(s), and head and cervical pain. *American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics* 169C: 84-96.
- Castori, M. (2012) Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatology* 2012: 751768.
- Castori, M., Morlino, S., Pascolini, G., Blundo, C., Grammatico, P. (2015) Gastrointestinal and nutritional issues in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics* 169C: 54-75.
- Colloca, C.J., Polkinghorn, B.S. 2003. Chiropractic management of Ehlers-Danlos syndrome: a report of two cases. *Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics* 26: 448-459.
- Danese, C., Castori, M., Celletti, C., Amato, S., Lo Russo, C., Grammatico, P., Camerota, F. (2011) Screening for celiac disease in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *American Journal of Medical Genetics Part A* 155A: 2314-2316.
- de Felício, C.M., de Oliveira, M.M., da Silva, M.A. (2010) Effects of orofacial myofunctional therapy on temporomandibular disorders. *Cranio* 28: 249-259.
- De Paepe, A., Malfait, F. (2012) The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clinical Genetics* 82: 1-11.
- De Wandele, I., Calders, P., Peersman, W., Rimbaut, S., De Backer, T., Malfait, F., De Paepe, A., Rombaut, L. (2014a) Autonomic symptom burden in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: a comparative study with two other EDS types, fibromyalgia, and healthy controls. *Seminars in Arthritis & Rheumatism* 44: 353-361.
- De Wandele, I., Rombaut, L., Leybaert, L., Van de Borne, P., De Backer, T., Malfait, F., De Paepe, A., Calders, P. (2014b) Dysautonomia and its underlying mechanisms in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Seminars in Arthritis & Rheumatism* 44: 93-100.
- Di Stefano, G., Celletti, C., Baron, R., Castori, M., Di Franco, M., La Cesa, S., Leone, C., Pepe, A., Cruccu, G., Truini, A., Camerota, F. (2016) Central sensitization as the mechanism underlying pain in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *European Journal of Pain*. doi: 10.1002/ejp.856.
- Ercolani, M., Galvani, M., Franchini, C., Baracchini, F., Chattat, R. (2008) Benign joint hypermobility syndrome: psychological features and psychopathological symptoms in a sample pain-free at evaluation. *Perceptual and Motor Skills* 107: 246-256.

- Fehlow, P., Tennstedt, A. 1985. Neuropsychiatrische Begleitsymptome bei einem Fall von Ehlers-Danlos-Syndrom. *Psychiatrie, Neurologie, und medizinische Psychologie* 37: 215-220.
- García Campavo, J., Asso, E., Alda, M., Andres, EM., Sobradie, N. (2010) Association Between Joint Hypermobility Syndrome And Panic Disorder: A Case–Control Study. *Psychosomatics* 51: 55–61.
- Gharbiya, M., Moramarco, A., Castori, M., Parisi, F., Celletti, C., Marengo, M., Mariani, I., Grammatico, P., Camerota, F. (2012) Ocular features in joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type:a clinical and in vivo confocal microscopy study. *American Journal of Ophthalmology* 154: 593-600.
- Ghibellini, G., Brancati, F., Castori, M. (2015) neurodevelopmental attributes of joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: update and perspectives. *American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics* 169C: 107-116.
- Grahame, R., Bird, HA., Child, A. (2000) The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *Journal of Rheumatology* 27: 1777-1779.
- Granata, G., Padua, L., Celletti, C., Castori, M., Saraceni, VM., Camerota, F. (2013) Entrapment neuropathies and polyneuropathies in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome. *Clinical Neurophysiology* 124: 1689-1694.
- Gulbahar, S., Sahin, E., Baydar, M., Bircan, C., Kizil, R., Manisali, M., Akalin, E., Peker, O. (2006) Hypermobility syndrome increases the risk for low bone mass. *Clinical Rheumatology* 25: 511-514.
- Gulsun, M., Yilmaz, MB., Pinar, M., Tonbul, M., Celik, C., Ozdemir, B., Dumlu, K., Erbas, M. (2007) Thorax deformity, joint hypermobility, and anxiety disorders. *Saudi Medical Journal* 28: 1840-1844.
- Gürer, G., Şendur, F., Gültekin, BK., Özcan, ME. (2010) The anxiety between individuals with and without joint hypermobility. *European Journal of Psychiatry* 24: 205-209.
- Hakim, AJ., Sahota, A. (2006) Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. *Clinical Dermatology* 24: 521-533.
- Harris, MJ. (1998) ADD/ADHD and hypermobile joints. *Journal of Paediatrics and Child Health* 34: 400-401.
- Hollertz, O. (2012) Searching for a biological marker common for both ADHD and EDS. *Lakartidningen* 109: 41-42.
- Jackson, SC., Odiaman, L., Card, RT., van der Bom, JG., Poon, MC. (2013) Suspected collagen disorders in the bleeding disorder clinic: A case-control study. *Haemophilia* 19: 246-250.
- Jelsma, LD., Geuze, RH., Klerks, MH., Niemeijer, AS., Smits-Engelsman, BC. (2013) The relationship between joint mobility and motor performance in children with and without the diagnosis of developmental coordination disorder. *BMC Pediatrics* 13: 35.
- Kirby, A., Davies, R., Bryant, A. (2005) Hypermobility syndrome and developmental coordination disorder: similarities and features. *International Journal of Therapy and Rehabilitation* 12: 431-436.
- Kirby, A., Davies, R. (2007) Developmental coordination disorder and joint hypermobility syndrome - overlapping disorders? Implications for research and clinical practice. *Child: Care, Health and Development* 33: 513-519.
- Koldas Dogan, S., Taner, Y., Evcik, D. (2011) Benign joint hypermobility syndrome in patients with attention deficit/hyperactivity disorders. *Turkish Journal of Rheumatology* 26:187-192.
- Levy, HP. (2012) Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (editors). *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.

- Lumley, MA., Jordan, M., Rubenstein, R., Tsiouras, P., Evans, MI. (1994) Psychosocial functioning in the Ehlers-Danlos syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 53: 149-152.
- Malfait, F., De Paepe, A. (2009) Bleeding in the heritable connective tissue disorders: mechanisms, diagnosis and treatment. *Blood Reviews* 23: 191-197.
- Malfait, F., Wenstrup, R., De Paepe, A. (2011) Ehlers-Danlos Syndrome, Classic Type. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (editors). *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
- Mallik, AK., Ferrell, WR., McDonald, AG., Sturrock, RD. (1994) Impaired proprioceptive acuity at the proximal interphalangeal joint in patients with the hypermobility syndrome. *British Journal of Rheumatology* 33: 631-637.
- Martin, VT., Neilson, D. (2014) Joint hypermobility and headache: the glue that binds the two together - part 2. *Headache* 54: 1403-1411.
- Martín-Santos, R., Bulbena, A., Porta, M., Gago, J., Molina, L., Duró, JC. (1998) Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 155: 1578-1583.
- Mathias, CJ., Low, DA., Iodice, V., Owens, AP., Kirbis, M., Grahame, R. (2011) Postural tachycardia syndrome--current experience and concepts. *Nature Reviews Neurology* 8: 22-34.
- McDonnell, NB., Gorman, BL., Mandel, KW., Schurman, SH., Assanah-Carroll, A., Mayer, SA., Najjar, SS., Francomano, CA. (2006) Echocardiographic findings in classical and hypermobile Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part A* 140: 129-136.
- Murray, B., Yashar, BM., Uhlmann, WR., Clauw, DJ., Petty, EM. (2013) Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: A characterization of the patients' lived experience. *American Journal of Medical Genetics Part A* 161A: 2981-2988.
- Ong, KT., Perdu, J., De Backer, J., Bozec, E., Collignon, P., Emmerich, J., Fauret, AL., Fiessinger, JN., Germain, DP., Georgesco, G., Hulot, JS., De Paepe, A., Plauchu, H., Jeunemaitre, X., Laurent, S., Boutouyrie, P. (2010) Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 376: 1476-1484.
- Pailhez, G., Rodríguez, A., Ariza, J., Palomo, AL., Bulbena, A. (2009) Somatotype and schizophrenia. A case-control study. *Actas Españolas de Psiquiatría* 37: 258-66.
- Pailhez, G., Rosado, S., Baeza-Velasco, C., Bulbena, A. (2014) Ectomorphic somatotype and joint hypermobility are linked in panic and agoraphobic patients: a case-control study. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 18: 112-117.
- Pailhez, G., Rosado, S., Bulbena Cabré, A., Bulbena, A. (2011) Joint hypermobility, fears, and chocolate consumption. *Journal of Nervous & Mental Disorders* 199: 903-906.
- Pangarkar, S., Lee, PC. (2011) Conservative treatment for neck pain: medications, physical therapy, and exercise. *Physical Medicine & Rehabilitation Clinics of North America* 22: 503-520.
- Pasquini, M., Celletti, C., Berardelli, I., Roselli, V., Mastroeni, S., Castori, M., Biondi, M., Camerota, F. (2014) Unexpected association between joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and obsessive-compulsive personality disorder. *Rheumatology International* 34: 631-636.
- Pepin, MG., Byers, PH. (2011) Ehlers-Danlos Syndrome Type IV. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (editors). *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.

- Rombaut, L., Scheper, M., De Wandele, I., De Vries, J., Meeus, M., Malfait, F., Engelbert, R., Calders, P. (2015) Chronic pain in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: evidence for generalized hyperalgesia. *Clinical Rheumatology* 34:1121-1129.
- Rowe, PC., Barron, DF., Calkins, H., Maumenee, IH., Tong, PY., Geraghty, MT. (1999) Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *Journal of Pediatrics* 135: 494-499.
- Sacheti, A., Szemere, J., Bernstein, B., Tafas, T., Schechter, N., Tsipouras, P. (1997) Chronic pain is a manifestation of the Ehlers-Danlos syndrome. *Journal of Pain & Symptom Management* 14: 88-93.
- Shiari, R., Saeidifard, F., Zahed, G. (2013) Evaluation of the prevalence of joint laxity in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Annals of Paediatric Rheumatology* 3: 78-80.
- Sieg, KG. (1992) Autism and Ehlers-Danlos syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 31: 173.
- Smith, TO., Jerman, E., Easton, V., Bacon, H., Armon, K., Poland, F., Macgregor, AJ. (2013) Do people with benign joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International* 33: 2709-2716.
- Steinmann, B., Royce, PM., Superti-Furga, A. (2002) The Ehlers-Danlos syndrome. In: Royce PM and Steinmann B, editors. *Connective tissue and its heritable disorders, 2nd edition*. New York (US):Wiley-Liss. 431-524.
- Takei, A., Mera, K., Sato, Y., Haraoka, Y. (2011) High-functioning autistic disorder with Ehlers-Danlos syndrome. *Psychiatry & Clinical Neurosciences* 65: 605-606.
- Tantam, D., Evered, C., Hersov, L. (1990) Asperger's syndrome and ligamentous laxity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 29: 892-896.
- Tiller, GE., Cassidy, SB., Wensel, C., Wenstrup, RJ. (1998) Aortic root dilatation in Ehlers-Danlos syndrome types I, II and III. A report of five cases. *Clinical Genetics* 53: 460-465.
- Tinkle, BT., Bird, HA., Grahame, R., Lavalley, M., Levy, HP., Sillence, D. (2009) The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome). *American Journal of Medical Genetics Part A* 149A: 2368-2370.
- Vernon H, Humphreys BK. (2008) Chronic mechanical neck pain in adults treated by manual therapy: a systematic review of change scores in randomized controlled trials of a single session. *The Journal of Manual & Manipulative Therapy* 16: E42-52.
- Voermans, NC., Knoop, H., Bleijenberg, G., van Engelen, BG. (2010a) Pain in Ehlers-Danlos syndrome is common, severe, and associated with functional impairment. *Journal of Pain & Symptom Management* 40: 370-378.
- Voermans, NC., Knoop, H., van de Kamp, N., Hamel, BC., Bleijenberg, G., van Engelen, BG. (2010b) Fatigue is a frequent and clinically relevant problem in Ehlers-Danlos Syndrome. *Seminars in Arthritis & Rheumatism* 40: 267-274.
- Voermans, NC., Knoop, H. (2011) Both pain and fatigue are important possible determinants of disability in patients with the Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *Disability & Rehabilitation* 33: 706-707.
- Wenstrup, RJ., Meyer, RA., Lyle, JS., Hoehstetter, L., Rose, PS., Levy, HP., Francomano, CA. (2002) Prevalence of aortic root dilation in the Ehlers-Danlos syndrome. *Genetics in Medicine* 4: 112-117.

- Wiesmann, T., Castori, M., Malfait, F., Wulf, H. (2014) Recommendations for anesthesia and perioperative management in patients with Ehlers-Danlos syndrome(s). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9: 109.
- Yeowell, HN., Steinmann, B. (2008) Ehlers-Danlos Syndrome, Kyphoscoliotic Form. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (editors). *GeneReviews*™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
- Zarate, N., Farmer, AD., Grahame, R., Mohammed, SD., Knowles, CH., Scott, SM., Aziz, Q. (2010) Unexplained gastrointestinal symptoms and joint hypermobility: is connective tissue the missing link? *Neurogastroenterology & Motility* 22: 252-e78.