

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 (Zárata 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, 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., 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.