

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).

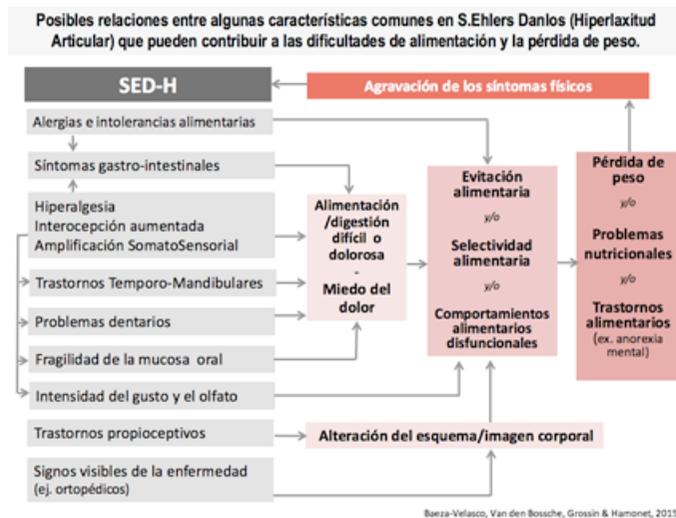
#### *Trastornos de Alimentación*

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-Muftay & 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.

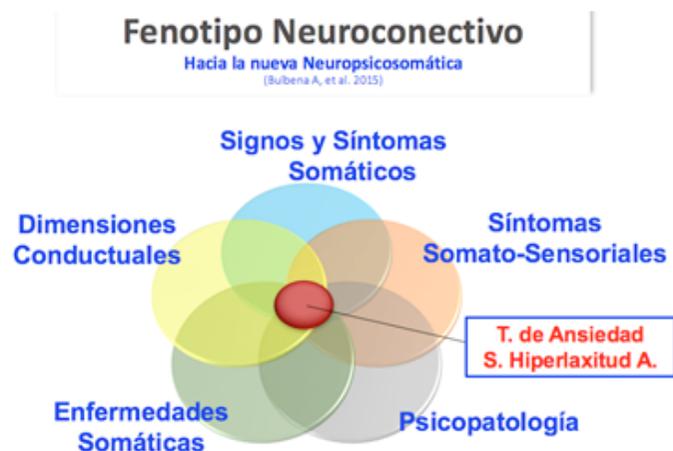
### El Fenotipo Neuroconectivo

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-Mufty, 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-Bague, 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