



Mi Universidad

Sx. Ehlers Danlos

Marla Mariela Santiz Hernández

Parcial IV

Genética Humana

QFB. Hugo Najera Mijangos

Medicina Humana

Tercer Semestre Grupo C

Introducción

El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) es un grupo de trastornos hereditarios del tejido conectivo que se caracteriza por una variedad de manifestaciones clínicas que afectan la integridad y función de la piel, los ligamentos y otros tejidos. Este síndrome fue descrito por primera vez a principios del siglo XX por los médicos daneses Edvard Ehlers y Henri-Alexandre Danlos, quienes identificaron patrones clínicos consistentes en sus pacientes. Desde entonces, la comprensión del SED ha evolucionado considerablemente, revelando un espectro de subtipos con diferentes implicaciones genéticas y clínicas.

Una de las características más distintivas del SED es la hiper movilidad articular, que se presenta en muchos de sus subtipos. Los pacientes pueden experimentar luxaciones frecuentes, lo que a menudo limita su actividad física y afecta su calidad de vida. Además, la piel de los afectados tiende a ser extremadamente elástica, lo que puede llevar a complicaciones como lesiones, cicatrices atípicas y un mayor riesgo de hematomas. Estas manifestaciones no solo son físicas; muchos pacientes también enfrentan problemas psicológicos, como ansiedad y depresión, relacionados con la incapacidad de llevar una vida normal y activa.

Desde una perspectiva genética, el SED es el resultado de mutaciones en varios genes que codifican para componentes del tejido conectivo, en particular el colágeno. Las anomalías en la síntesis o estructura del colágeno tienen un efecto cascada en la estabilidad y resistencia de los tejidos. La identificación de estos genes ha sido fundamental para el desarrollo de pruebas diagnósticas, lo que ha permitido una mayor comprensión de la herencia y la patogénesis del síndrome. La clasificación del SED ha ido avanzando y actualmente se reconocen trece subtipos, cada uno con características específicas, desde la clásica, que se asocia con la hiper movilidad y la fragilidad de la piel, hasta la vascular, que conlleva un riesgo elevado de complicaciones vasculares.

El diagnóstico del SED se basa en criterios clínicos y, en muchos casos, en estudios genéticos que permiten confirmar la presencia de mutaciones asociadas. Sin embargo, el diagnóstico puede ser complicado debido a la superposición de síntomas con otras condiciones del tejido conectivo y la variabilidad en la presentación clínica entre los pacientes. Esto resalta la necesidad de un enfoque multidisciplinario, que involucre a genetistas, reumatólogos, fisioterapeutas y otros especialistas, para brindar una atención integral a los pacientes.

El manejo del SED se centra en el alivio de los síntomas y la prevención de complicaciones. Actualmente, no existe una cura para esta condición, lo que implica que los pacientes deben aprender a manejar sus síntomas a lo largo de la vida. La fisioterapia y el fortalecimiento muscular son esenciales para mejorar la estabilidad articular, mientras que la educación del paciente es clave para fomentar un estilo de vida adaptado a sus capacidades. El uso de dispositivos ortopédicos puede ayudar a prevenir lesiones y mejorar la funcionalidad.

La investigación sobre el síndrome de Ehlers-Danlos continúa evolucionando, y con ello surgen nuevas perspectivas sobre su diagnóstico y tratamiento. A medida que se descubren nuevos aspectos de la genética y la biología del tejido conectivo, es probable que se desarrollen terapias innovadoras que mejoren la calidad de vida de los pacientes. Además, la concienciación sobre el SED está aumentando, lo que es crucial para promover un diagnóstico más rápido y efectivo y brindar apoyo a las personas afectadas.

El síndrome de Ehlers-Danlos representa un desafío significativo tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud. Su complejidad y variabilidad clínica lo convierten en un tema fascinante y relevante en el campo de la genética humana y la medicina. A medida que avanza la investigación, se espera que se logren avances que no solo mejoren la comprensión de esta condición, sino que también optimicen la atención médica y la calidad de vida de quienes la padecen.



Historia Síndrome de Ehlers-Danlos

El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) tiene una larga historia que se remonta a la antigua Grecia, así en el 400 a. C. Hipócrates observó que los nómadas escitas tenían articulaciones laxas y presentaban múltiples cicatrices. En 1657, un cirujano holandés, Janszoon van Meekeren, presentó en la Academia de Leiden un marinero español que se hizo famoso por ser capaz de estirar la piel de su pecho a un brazo de distancia. Pero la primera descripción completa de esta condición se debe al ruso Alexandre Nicolaevich Chernogubov, quien en 1892 presentó 2 pacientes en la Sociedad Dermatológica y Venereológica de Moscú, uno de los cuales era un chico de 17 años que sufría luxaciones recurrentes y nódulos cutáneos; su piel era hiperextensible y frágil, y tenía múltiples cicatrices resultantes de lesiones menores. Chernogubov diagnosticó con precisión que las manifestaciones clínicas fueron causadas por una anomalía en los tejidos conectivos del joven, sin embargo, el artículo donde escribió sus conclusiones no obtuvo notoriedad en Europa occidental.

Así las cosas, los epónimos del síndrome se deben al danés Ehlers, quien en 1901 la describió con base a la hiperelasticidad dérmica, hiperlaxitud articular e hiperequimosis múltiple, y al francés Danlos, quien en 1908 lo observó en un paciente con pseudotumores moluscosos.



Edvard Laurits Ehlers (1863-1937) (A) y el francés Henri-Alexandre Danlos (1844-1912) (B).

El nombre del síndrome (SED) fue sugerido por Pommeau-Delille y Soussie en 1934, y posteriormente (1936) ratificado por Frederick Parkes-Weber. Se han utilizado otros términos ciertamente evocadores como «hombre o mujer elástico/a» o «hombre de goma de la India». En Rusia se sigue conociendo como síndrome de Chernogubov.

Edvard Laurits Ehlers (Copenhague, Dinamarca, 26 de marzo de 1863/7 de mayo de 1937), fue un dermatólogo danés. En 1901 publicó con todo detalle el caso de un paciente con articulaciones laxas, hiperelasticidad de la piel y tendencia a la aparición de hematomas, caracterizándolo como una nueva entidad clínica. Este hecho fue contemporáneo a otra descripción del francés Henri-Alexandre Danlos.

Ehlers creció como hijo del alcalde de Copenhague. Fue admitido en la facultad de medicina en 1891, y posteriormente continuó sus estudios en Berlín, Breslavia, Viena y París. En Islandia, realizó estudios para el control de la lepra, siendo recompensado con un premio del Fondo Nacional de la Lepra en Londres. En 1906, fue nombrado Jefe de la Policlínica Dermatológica en el Hospital Frederiks de Copenhague. Desde 1911 hasta su jubilación en 1932, fue director en el Hospital Municipal de Copenhague.

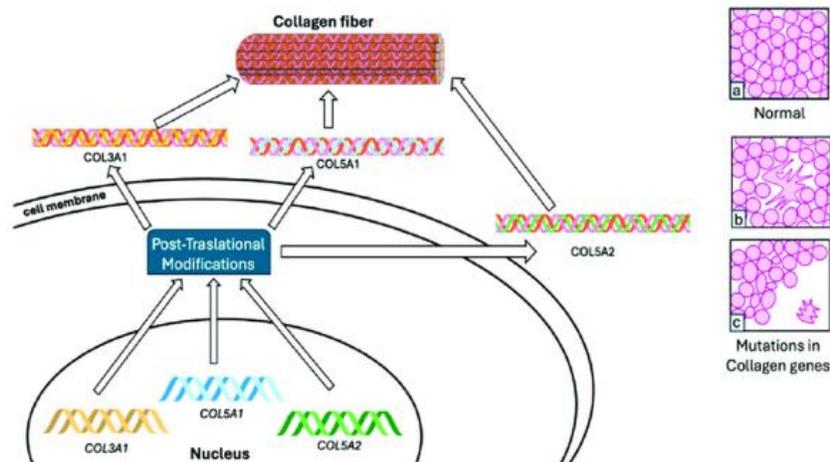
Henri-Alexandre Danlos (París, Francia, 26 de marzo de 1844/Chatou, Francia, 12 de septiembre de 1912), fue un dermatólogo francés. En colaboración con Edvard Ehlers, describió las enfermedades hereditarias del tejido conectivo a las que añadió su nombre.

Estudió medicina en París, y durante la primera parte de su carrera realizó la investigación en el laboratorio de Charles Adolphe Wurtz. En 1881 se convirtió en médico clínico, y 4 años más tarde fue Jefe de Servicio en el Hospital Tenon de París. Participó en estudios utilizando diferentes preparaciones de arsénico y mercurio en el tratamiento de la sífilis y otras enfermedades de la piel.

Danlos fue pionero en el uso del radio para el tratamiento del lupus eritematoso de la piel, y en 1901 con el físico Eugène Bloch, fue el primero en aplicar radio sobre las lesiones cutáneas de la tuberculosis.

Causa

Los síndromes de Ehlers-Danlos son causados por mutaciones en varios genes diferentes dependiendo del tipo específico: ADAMTS2, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, PLOD1 y TNXB. En algunos casos no se conoce el defecto genético. Las mutaciones en estos genes cambian la estructura, la producción o la transformación de colágeno o proteínas que se relacionan con el colágeno. El colágeno da estructura y resistencia a los tejidos conectivos en todo el cuerpo. Un defecto en el colágeno puede debilitar el tejido conectivo en la piel, los huesos, vasos sanguíneos y órganos, resultado en las características de la enfermedad.



se clasifican actualmente en trece tipos:

- I. **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo clásico (SEDC):**
 - Causas:** Mutaciones en los genes **COL5A1** y **COL5A2**, que codifican para el colágeno tipo V.
 - Características:** Se caracteriza por piel hiperelástica y frágil, y articulaciones hipermóviles. Las cicatrices pueden ser anchas, y hay tendencia a la hematoma fácil. La movilidad articular es más pronunciada que en otros tipos.
- II. **Síndrome de Ehlers-Danlos por déficit de tenascina-X (tipo similar al síndrome de Ehlers-Danlos tipo clásico):**
 - Causas:** Mutaciones en el gen **TNXB**, que codifica la tenascina-X, una proteína involucrada en la organización de la matriz extracelular.
 - Características:** Similar al SED clásico, con piel hiperelástica y articulaciones hipermóviles, pero con una mayor predisposición a la inestabilidad articular y, a veces, lesiones de los tendones.
- III. **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo cardíaco valvular:**
 - Causas:** Mutaciones en los genes que codifican para el colágeno tipo I (**COL1A2**) o el colágeno tipo III (**COL3A1**).
 - Características:** Se asocia con problemas cardíacos, especialmente afectación de las válvulas cardíacas, que pueden ser más delgadas o frágiles. Las personas afectadas también pueden tener piel flexible y articulaciones hipermóviles.
- IV. **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo hiperlaxo (hipermóvil):**
 - Causas:** En su mayoría, las mutaciones no han sido identificadas, lo que sugiere que este tipo puede ser poligénico.
 - **Características:** Articulaciones hipermóviles sin afectación significativa de la piel. Las personas afectadas pueden tener dolor articular crónico y dislocaciones frecuentes, pero la piel no es tan frágil o elástica como en otros tipos de SED.
- V. **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular (SEDv):**
 - Causas:** Mutaciones en el gen **COL3A1**, que codifica el colágeno tipo III.
 - Características:** Se caracteriza por piel fina y frágil, y un alto riesgo de ruptura arterial o de órganos internos, como los intestinos. También hay un riesgo aumentado de hematomas y problemas vasculares graves. Es uno de los tipos más graves de SED debido a la alta mortalidad relacionada con las complicaciones vasculares.
- VI. **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo cifoscoliosis:**
 - Causas:** Mutaciones en el gen **PLOD1**, que está involucrado en la modificación del colágeno.
 - Características:** Caracterizado por la aparición de cifosis (curvatura hacia adelante de la columna) y escoliosis (curvatura lateral de la columna) en la infancia o adolescencia, junto con piel elástica y articulaciones hipermóviles.
- VII. **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo artrocalásico:**
 - Causas:** Mutaciones en los genes **COL1A1** o **COL1A2**, que codifican para el colágeno tipo I.
 - Características:** Se caracteriza por graves problemas articulares, como dislocaciones frecuentes y osteopenia (pérdida ósea). La piel puede ser elástica, pero la principal preocupación son las fracturas óseas y las deformidades articulares.
- VIII. **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo dermatosparaxis:**
 - Causas:** Mutaciones en el gen **ADAMTS2**, que está involucrado en la maduración del colágeno tipo I.
 - Características:** La piel es extremadamente frágil y tiene una tendencia a

desgarrarse fácilmente. También se puede observar una piel extremadamente floja, similar a la "piel de papel".

IX. **Síndrome de la córnea frágil (antiguamente llamado tipo VIB):**

-**Causas:** Mutaciones en el gen **ZPXY**, que afectan la córnea.

-**Características:** Este tipo está asociado con una fragilidad aumentada de la córnea, lo que puede provocar desgarros o perforaciones. Además, puede haber características relacionadas con el síndrome clásico, como piel hiperelástica.

X. **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo displásico espondiloqueiral:**

-**Causas:** Mutaciones en genes relacionados con el colágeno y el desarrollo esquelético, como **COL11A1**.

-**Características:** Se caracteriza por problemas de la columna vertebral (espondilolistesis) y de las articulaciones, con malformaciones óseas. Además, las personas afectadas tienen una piel normal o ligeramente elástica.

XI. **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo musculocontractural:**

-**Causas:** Mutaciones en los genes **CHST14** o **DSE**, que están involucrados en la síntesis de glucosaminoglicanos.

-**Características:** Se caracteriza por contracturas musculares que limitan el movimiento, además de una piel elástica y otros problemas de las articulaciones y el sistema musculoesquelético.

XII. **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo periodontitis (antiguamente llamado tipo VIII):**

-**Causas:** Mutaciones en el gen **C1R** o **C1S**, que afectan el sistema del complemento.

-**Características:** Se asocia principalmente con pérdida dental temprana debido a la periodontitis (inflamación de las encías). Además, pueden presentarse otras características como piel elástica y articulaciones hipermóviles.

XIII. **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo miopático:**

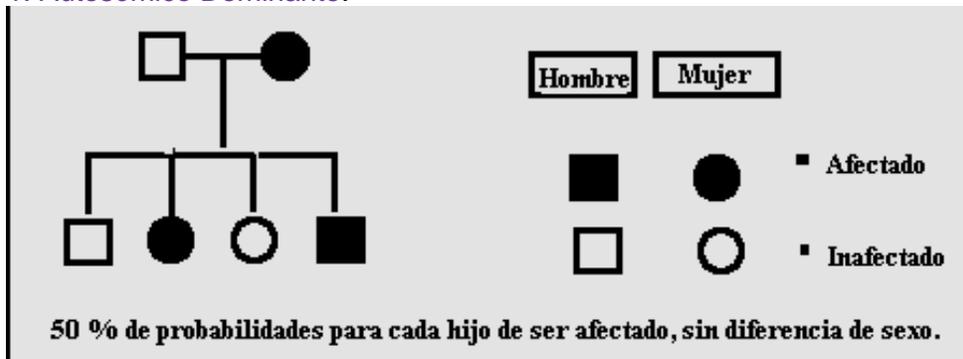
-**Causas:** Mutaciones en los genes que afectan la estructura muscular y del tejido conectivo, como **B4GALT7**.

-**Características:** Se asocia con debilidad muscular progresiva, contracturas musculares y anomalías en el colágeno. La piel puede ser elástica y las articulaciones pueden ser hipermóviles.

Herencia

La forma de herencia de los síndromes de Ehlers-Danlos varía según el tipo:

1. Autosómico Dominante:



En los trastornos **autosómicos dominantes**, basta con que una persona herede una copia defectuosa del gen (de uno de los padres) para desarrollar el trastorno. Estos trastornos

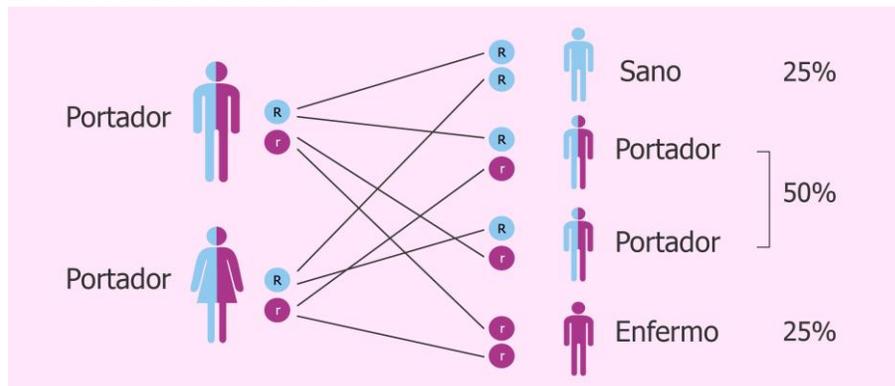
suelen mostrarse en cada generación, y un individuo afectado tiene un 50% de probabilidad de transmitir la mutación a su descendencia.

Subtipos autosómicos dominantes:

- Síndrome de Ehlers-Danlos tipo clásico
- Síndrome de Ehlers-Danlos tipo cardio valvular
- Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular
- Síndrome de Ehlers-Danlos tipo artrocalásico
- Síndrome de Ehlers-Danlos tipo hipermóvil
- Síndrome de Ehlers-Danlos tipo cornea frágil
- Síndrome de Ehlers-Danlos tipo displásico espondiloqueiral
- Síndrome de Ehlers-Danlos tipo periodontitis

En estos casos, la **herencia autosómica dominante** implica que un padre afectado tiene un 50% de probabilidad de transmitir el síndrome a sus hijos.

2. Autosómico Recesivo:



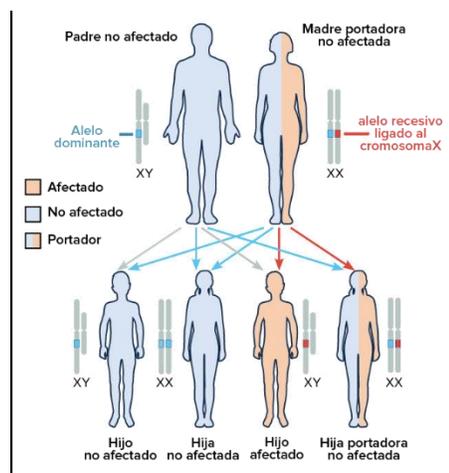
En los trastornos **autosómicos recesivos**, una persona debe heredar dos copias defectuosas del gen (una de cada uno de los padres) para desarrollar el trastorno. Los padres, generalmente, son **portadores** sanos (heterocigotos) y no presentan síntomas del trastorno.

Subtipos autosómicos recesivos:

- Síndrome de Ehlers-Danlos tipo cifoscoliosis
- Síndrome de Ehlers-Danlos tipo dermatosparaxis
- Síndrome de Ehlers-Danlos tipo musculocontractural
- Síndrome de Ehlers-Danlos tipo miopático

En estos casos, ambos padres deben ser portadores para que el hijo tenga un 25% de posibilidad de heredar la condición en su forma más grave.

3. Ligado al Sexo (X):



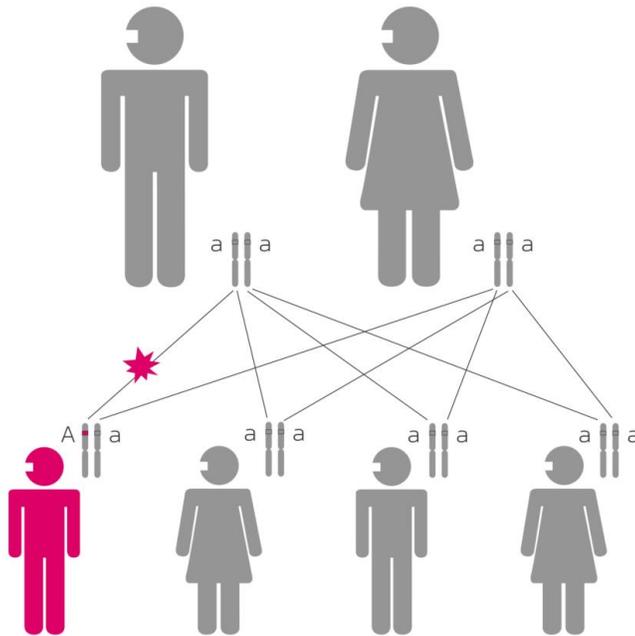
En los trastornos **ligados al sexo**, la mutación se encuentra en un gen localizado en uno de los cromosomas sexuales (X). Dado que las mujeres tienen dos cromosomas X y los hombres tienen uno, los **hombres** son generalmente más afectados que las **mujeres**, que suelen ser portadoras si tienen un solo cromosoma X afectado.

Subtipos ligados al sexo:

- **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo clásico**
- **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo cornea frágil** (mutación en **ZNF469**): Se ha observado que algunas formas de este síndrome tienen un patrón de herencia **ligado al sexo**, aunque la mayoría de los casos siguen una herencia **autosómica dominante**.

Este tipo de herencia afecta predominantemente a los hombres, ya que ellos solo tienen un cromosoma X y, si este cromosoma tiene la mutación, desarrollarán la condición.

4. Mutación de Novo:



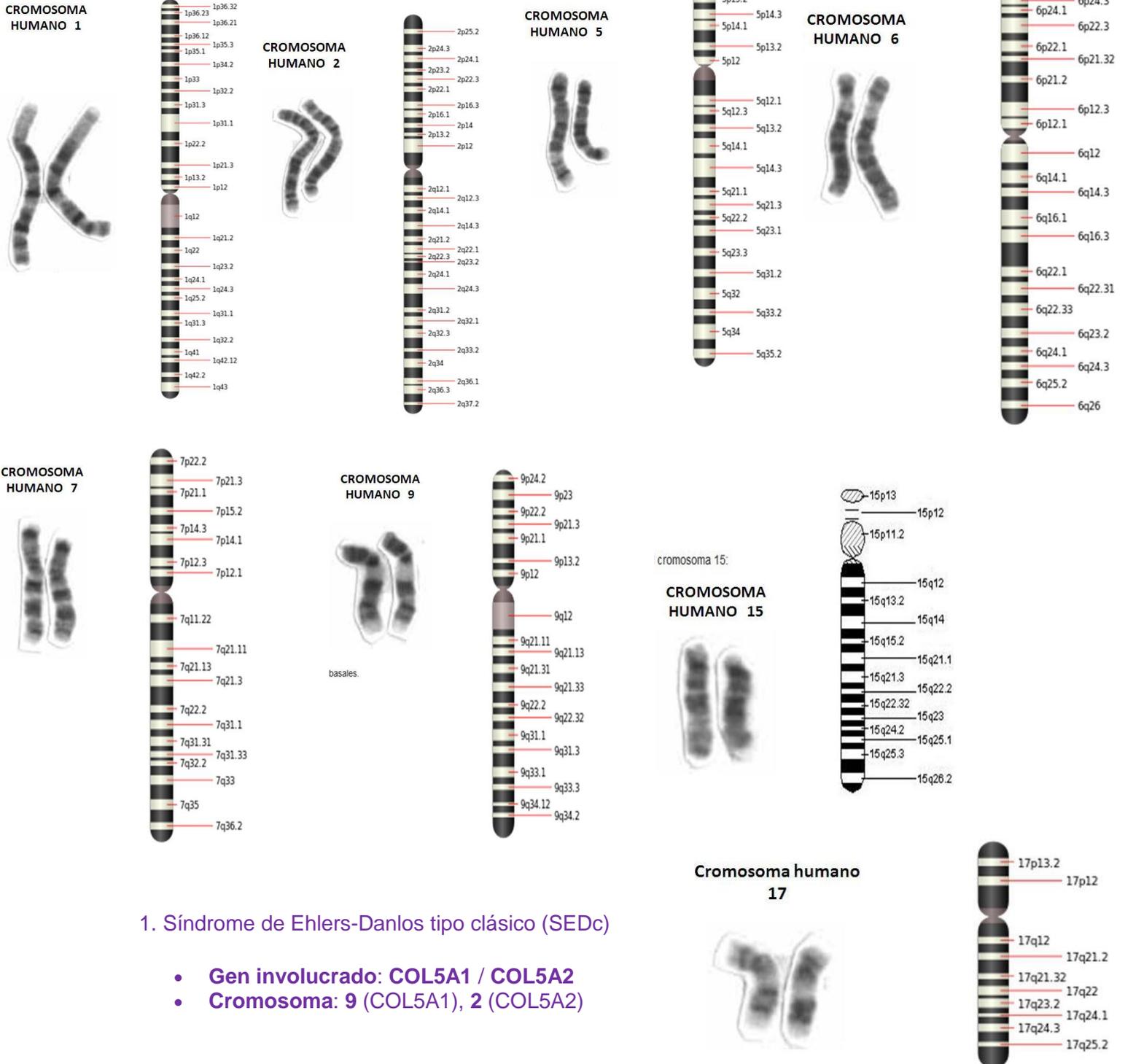
Una **mutación de novo** ocurre cuando la mutación genética no es heredada de los padres, sino que ocurre por primera vez en el individuo afectado, generalmente durante la formación de los gametos (óvulo o esperma) o en el primer desarrollo del embrión. En algunos casos, la mutación de novo puede ser la única causa del trastorno, especialmente si no existe un historial familiar previo de la enfermedad.

Subtipos con mutaciones de novo:

- **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo artrocalásico:** Algunos casos pueden involucrar mutaciones **de novo** en el gen **COL12A1**.
- **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo muscular:** Las mutaciones en genes como **COL6A1** y **COL6A2** también pueden surgir de **mutaciones de novo**.

Cariotipo

Los Síndromes de Ehlers Danlos son debido a la mutación de más de una docena de genes repartidos en varios pares de cromosomas, entre esos pares se encuentran el 1-2-5-6-7-9-15-17, los humanos tenemos 22 pares de cromosomas más un par sexual.



1. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo clásico (SEDC)

- **Gen involucrado: COL5A1 / COL5A2**
- **Cromosoma: 9 (COL5A1), 2 (COL5A2)**

2. Síndrome de Ehlers-Danlos por déficit de tenascina-X

- **Gen involucrado: TNXB**
- **Cromosoma: X**

3. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo cardíaco valvular

- **Gen involucrado: COL1A2 / COL3A1**
- **Cromosoma: 7 (COL1A2), 2 (COL3A1)**

4. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo hiperlaxo (hipermóvil)

- **Gen involucrado: No identificado** (se sugiere un componente poligénico)
- **Cromosoma: No identificado**

5. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular (SEDv)

- **Gen involucrado: COL3A1**
- **Cromosoma: 2**

6. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo cifoscoliosis

- **Gen involucrado: PLOD1**
- **Cromosoma: 3**

7. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo artrocalásico

- **Gen involucrado: COL1A1 / COL1A2**
- **Cromosoma: 17 (COL1A1), 7 (COL1A2)**

8. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo dermatosparaxis

- **Gen involucrado: ADAMTS2**
- **Cromosoma: 5**

9. Síndrome de la córnea frágil (antiguamente llamado tipo VIB)

- **Gen involucrado: ZPXY**
- **Cromosoma: 12**

10. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo displásico espondiloqueiral

- **Gen involucrado: COL11A1**
- **Cromosoma: 1**

11. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo musculocontractural

- **Gen involucrado: CHST14 / DSE**

- **Cromosoma: 5 (CHST14), 12 (DSE)**

12. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo periodontitis (antiguamente llamado tipo VIII)

- **Gen involucrado: C1R / C1S**
- **Cromosoma: 12**

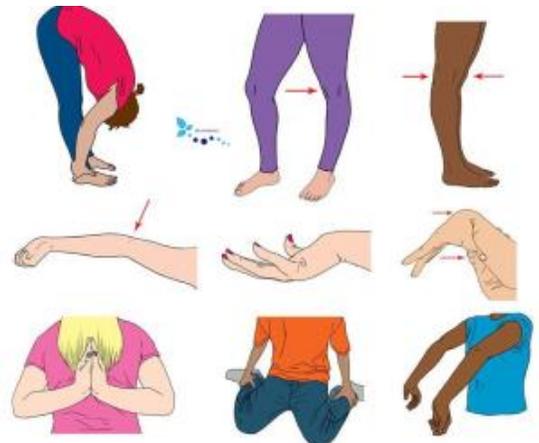
13. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo miopático

- **Gen involucrado: B4GALT7**
- **Cromosoma: 5**

Cuadro Clínico

Algunas personas pueden ser levemente afectadas, mientras que otras pueden tener problemas graves y potencialmente mortales. Los principales síntomas están asociados con problemas en las articulaciones y la piel. Las señales y síntomas varían entre los diferentes tipos, pero de forma general pueden ser:

- Hiper movilidad y/o hiperextensibilidad caracterizada por articulaciones que se mueven más allá del rango normal, que son sueltas o inestables y que se pueden dislocar más fácilmente
- Dolor en las articulaciones
- Osteoartritis de inicio temprano
- Piel suave, "aterciopelada"
- Piel muy elástica
- Piel frágil que se hiere fácilmente o más tonos frecuentes.
- Mala cicatrización de heridas
- Desarrollo de tumores "seudo moluscoides" (lesiones carnosas asociadas con cicatrices en zonas de presión)



Otras señales y síntomas que pueden estar asociados con diferentes tipos de los síndromes de Ehlers-Danlos pueden ser:

- Dolor crónico en los huesos y músculos que comienza en la juventud (principalmente en el tipo con hipermovilidad)
- Fragilidad o ruptura de las arterias, de los intestinos o del útero (mas con el tipo vascular)
- Curvatura anormal de la espalda (escoliosis) desde el nacimiento
- Fragilidad de la esclerótica del ojo (mas con el tipo cifoscoliosis)
- Tono muscular pobre (mas con el tipo Artrocalasia)
- Prolapso de válvula mitral
- Enfermedad de las encías



Diagnóstico

Puede ser llevado a cabo principalmente por el genetista sin el embargo, médicos especialistas como dermatólogos, pediatras y reumatólogos pueden diagnosticar el trastorno

Diagnostico clínico:

- **Historia médica:** Se revisa el historial médico del paciente, con énfasis en los síntomas característicos, como **dislocaciones articulares recurrentes, fracturas óseas frecuentes**, y posibles problemas en las articulaciones y músculos.
- **Examen físico:** Se busca identificar las manifestaciones clínicas típicas del síndrome, que incluyen: Hiper movilidad articular (Las articulaciones tienen un rango de movimiento excesivo), Fragilidad ósea (La presencia de fracturas repetidas o lesiones óseas sin una causa aparente puede ser un indicio) Piel elástica, (La piel es más flexible de lo normal, aunque en este tipo de SED, el principal hallazgo no es la elasticidad de la piel, sino los problemas articulares y óseos)



Diagnostico de laboratorio:

- **Tipificación del colágeno (realizada en una muestra de biopsia de piel):** Este análisis

evalúa el tipo y la cantidad de colágeno presente en una muestra de tejido dérmico (biopsia de piel). En el contexto del síndrome de Ehlers-Danlos, se busca identificar alteraciones en las fibras de colágeno, ya que las personas con esta enfermedad tienen una producción de colágeno defectuosa. Los diferentes tipos de colágeno (como el tipo I, II, III, V, etc.) tienen una distribución específica en los tejidos y este estudio permite observar si hay deficiencias o anomalías.

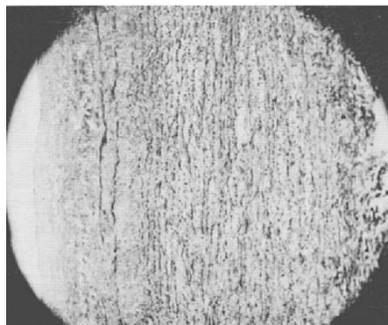
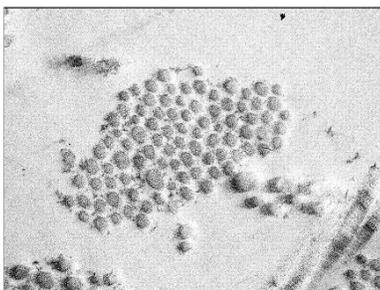
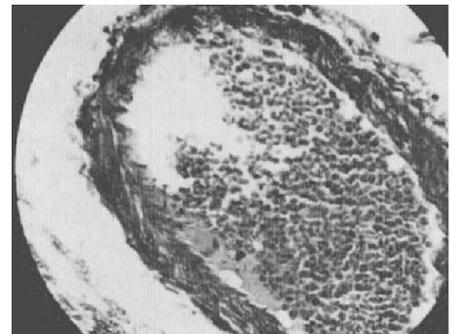
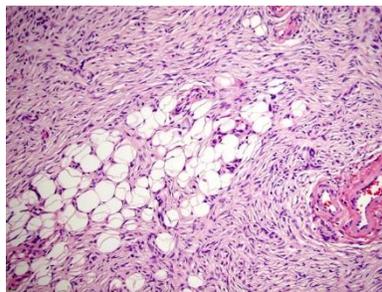
□ **Estudio de la actividad de fibroblastos:** Son las células responsables de producir colágeno y otras fibras extracelulares en el cuerpo. Este estudio mide la actividad de los fibroblastos en una muestra de piel u otro tejido. En Ehlers-Danlos, los fibroblastos pueden tener un comportamiento alterado, lo que lleva a una síntesis inadecuada de colágeno, resultando en una piel hiperelástica, articulaciones hipermóviles, entre otros síntomas. La evaluación de su actividad puede ayudar a confirmar el diagnóstico.

□ **Prueba de mutación del gen de colágeno por medio de PCR (Reacción en cadena de la polimerasa):** Esta técnica busca mutaciones específicas en los genes que codifican para las cadenas de colágeno, como COL1A1, COL1A2, COL5A1, entre otros, que están implicados en los trastornos del colágeno. La PCR amplifica el ADN y permite detectar mutaciones puntuales en los genes, lo cual es crucial para identificar casos de Ehlers-Danlos y otras enfermedades relacionadas con el colágeno.

□ **Paneles de genes:** Son pruebas que examinan múltiples genes relacionados con una enfermedad o condición. En el caso del síndrome de Ehlers-Danlos, se utilizan paneles para evaluar una serie de genes que están involucrados en la síntesis, procesamiento y regulación del colágeno. Esto puede ayudar a identificar mutaciones en varios genes que podrían no ser detectadas por una prueba de mutación individual.

□ **Secuenciación:** es una técnica más avanzada que permite leer la secuencia completa de nucleótidos en un gen específico o en todo el genoma. En el contexto de Ehlers-Danlos, la secuenciación se utiliza para buscar mutaciones más complejas o raras en los genes que codifican el colágeno. La secuenciación de nueva generación (NGS) puede analizar múltiples genes simultáneamente, lo que facilita la identificación de alteraciones genéticas responsables de la enfermedad.

□ **FISH (Hibridación fluorescente in situ):** es una técnica que utiliza sondas fluorescentes para identificar la localización y cantidad de segmentos específicos de ADN en los cromosomas. En Ehlers-Danlos, esta prueba se puede usar para detectar duplicaciones, deleciones o reordenamientos cromosómicos en los genes que codifican el colágeno. Esto es útil si se sospecha de mutaciones cromosómicas o alteraciones estructurales en los genes relacionados con el colágeno, que podrían no ser detectadas con otras pruebas genéticas.



Tratamiento

No hay ningún tratamiento específico para los de los síndromes de Ehlers-Danlos, los tratamientos se limitan al control de los cuadros clínicos con medidas paliativas como:

- Fisioterapia y rehabilitación para mejorar la estabilidad articular y muscular.
- Prevención de fracturas con cuidado óseo, suplementos y tratamiento adecuado para las fracturas.
- Manejo de dislocaciones articulares mediante reducción, reposo y fisioterapia.
- Manejo de la piel con cuidados para evitar desgarros.
- Monitoreo y prevención de complicaciones vasculares.
- Apoyo psicológico y social para manejar los aspectos emocionales de la enfermedad.
- Tratamiento multidisciplinario que involucra varios especialistas.
- Asesoramiento genético para pacientes y familiares.



Artículo

Clasificación internacional de los síndromes de Ehlers-Danlos

Los síndromes de Ehlers-Danlos (SED) son un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de trastornos hereditarios del tejido conectivo (THTC) caracterizados por hipermovilidad de las articulaciones, hiperextensibilidad de la piel y fragilidad de los tejidos.

En las últimas dos décadas, la Nosología de Villefranche, que delineó seis subtipos, ha sido ampliamente utilizada como el estándar para el diagnóstico clínico de SED. Para la mayoría de estos subtipos, las mutaciones se han identificado en los genes que codifican el colágeno, o en los genes que codifican enzimas modificadoras del colágeno. Desde su publicación en 1998, se ha descrito todo un espectro de nuevos subtipos de SED, y se han identificado mutaciones en toda una serie de nuevos genes.

El Consorcio Internacional SED propone una clasificación SED revisada, que reconoce 13 subtipos. Para cada uno de los subtipos, proponemos un conjunto de criterios clínicos que son indicativos para el diagnóstico. Sin embargo, en vista de la gran heterogeneidad genética y la variabilidad fenotípica de los subtipos de SED, y la superposición clínica entre los subtipos de SED, también con otros TTC, el diagnóstico definitivo de todos los subtipos de SED, excepto para el tipo hipermóvil, se basa en la confirmación molecular con identificación de la/s variante/s genética/s causante/s. También revisamos los criterios clínicos para SED hipermóvil con el fin de permitir una mejor distinción de otros trastornos de hipermovilidad articular. Para satisfacer las necesidades de investigación, también se

propone un esquema patogenético, que agrupa subtipos de SED en los que las proteínas causantes funcionan dentro de la misma vía.

Esperamos que la Clasificación Internacional SED revisada sirva como una nueva norma para el diagnóstico de SED y proporcione un marco para futuros propósitos de investigación.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes de Ehlers-Danlos (SED) son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios del tejido conectivo (THTC) caracterizados por hiper movilidad articular, hiper extensibilidad de la piel y fragilidad de los tejidos. La heterogeneidad clínica y genética de esta afección ha sido reconocida desde hace tiempo. La «Nosología de Berlín» de 1988 reconoció 11 subtipos, definidos por números romanos, basados en hallazgos clínicos y en el modo de herencia [Beighton et al., 1988]. La interpretación subjetiva de varios signos clínicos semicuantitativos, tales como la hiper movilidad articular, la hiper extensibilidad de la piel, la fragilidad de los tejidos y los moretones, sin embargo, dio lugar a la incertidumbre clínica, confusión diagnóstica con respecto al tipo de SED y la inclusión de condiciones fenotípicamente similares bajo el amplio diagnóstico de SED. Con la dilucidación de las bases bioquímicas y moleculares de muchos de estos tipos de SED, se publicó en 1998 una clasificación revisada, la «Nosología Villefranche» [Beighton et al., 1998]. Esta clasificación delineó seis subtipos, para los que se definieron criterios clínicos mayores y menores, los cuales incluyeron la base bioquímica y molecular, cuando eran conocidas. Los números romanos fueron sustituidos por un nombre descriptivo, que capturó las manifestaciones características de cada tipo. Una suposición subyacente era que la mayoría, si no todos, de estos tipos de SED eran consecuencia de alteraciones en los genes del colágeno fibrilar o en los genes que codificaban los modificadores del colágeno.

Con la elucidación de las bases bioquímicas y moleculares de muchos de estos tipos de SED, se publicó en 1998 una clasificación revisada, la «Nosología de Villefranche». Esta clasificación delineó seis subtipos, para los cuales se definieron criterios clínicos mayores y menores, que incluyeron la base bioquímica y molecular, cuando eran conocidas.

En las dos últimas décadas, la Nosología de Villefranche ha servido a su propósito y ha sido ampliamente utilizada como el estándar para el diagnóstico clínico de SED, y para la investigación clínica en varios aspectos de estas condiciones. Sin embargo, desde su publicación, se ha descrito todo un espectro de nuevos subtipos de SED, y con el llegada de las prestaciones de secuenciación de próxima generación (NSG por sus siglas en inglés), las mutaciones se han identificado en una serie de nuevos genes, que no siempre están, a primera vista, implicados en la biosíntesis y/o estructura del colágeno. Como tal, la clasificación de Villefranche ha quedado obsoleta. Además, en la falta persistente de un defecto genético, existe una seria necesidad de una mejor definición clínica del tipo hiper móvil de SED y su diferenciación de otros trastornos de hiper movilidad. Por lo tanto, realizamos una revisión exhaustiva de la literatura relacionada con el SED y, sobre la base de nuestros hallazgos, revisamos la Clasificación SED.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL 2017 PARA LOS SÍNDROMES EHLERS-DANLOS

La nueva clasificación reconoce 13 subtipos, como se indica en la Tabla I. Después de cuidadosas deliberaciones sobre si mantener una clasificación clínicamente orientada versus una clasificación genética, proponemos mantener una clasificación clínica, en la cual se mantienen los nombres descriptivos previamente establecidos, ya que son generalmente

aceptados y ampliamente utilizados en la comunidad médica, científica y del paciente. Para los nuevos fenotipos SED, se propone un nuevo descriptor que captura las manifestaciones características del fenotipo.

Se incluyeron todos los fenotipos que presentan las características clínicas básicas del SED, es decir, la hipermovilidad de las articulaciones, la hiperextensibilidad de la piel y la fragilidad de los tejidos. En particular, tales características deberían distinguir el tipo hiper móvil (SED hiper móvil, SEDh) de otros trastornos de hipermovilidad articular (véase también «Un marco para la clasificación de hipermovilidad articular y afecciones relacionadas» de Castori et al., en este número). Algunos de los fenotipos se superponen clínicamente con otros trastornos del tejido conectivo (TTC), como el «SED miopático», que es causado por mutaciones heterocigóticas o bialélicas en COL12A1 (SEDM) y que se superpone clínicamente con la miopatía de Bethlem y «SED espondilodisplástico» causado por mutaciones B3GALT6 bialélicas -B3GALT6), que se superpone clínicamente con la displasia espondilo-epimetafisaria con laxitud articular tipo I (SEMD-JL1). Dado que se sospecha clínicamente que varios pacientes con estas afecciones tienen una forma de SED, creemos que la inclusión en la clasificación SED está justificada. Este es también el caso del síndrome de córnea frágil. Actualmente no conservamos la heterotopía nodular periventricular relacionada con filamina A (HNPV) con características de SED dentro de la clasificación, ya que la mayoría de los pacientes presentan principalmente un fenotipo neurológico. Una minoría de pacientes tiene características diferentes de un TTC, que puede incluir aneurismas potencialmente letales, sin embargo, hay datos publicados insuficientes para diferenciar y pronosticar de forma fiable HNPV de HNPV-SED. Se recomienda que en los años venideros se examine la inclusión o la exclusión de estas condiciones en la clasificación de SED, cuando se disponga de más información.

En línea con la Nosología de Villefranche 1997, se proponen un conjunto de criterios clínicos mayores y menores para cada subtipo de SED. Un criterio mayor tiene alta especificidad diagnóstica porque está presente en la gran mayoría de los individuos afectados y/o es característico para el trastorno y permite la diferenciación de otros subtipos de SED y/u otros TTC. Un criterio menor es un signo de menor especificidad diagnóstica, pero su presencia apoya el diagnóstico. Para cada uno de los subtipos, se definen los criterios clínicos mínimos menores ± menores que son sugerentes para el diagnóstico de un subtipo específico. Sin embargo, en vista de la gran heterogeneidad genética y la variabilidad fenotípica de los subtipos de SED, y la superposición clínica entre muchos de estos subtipos, pero también con otros TTC, el diagnóstico definitivo se basa en todos los subtipos, excepto SEDh, en la confirmación molecular con la identificación de variante/s causante/s en el gen respectivo. Un diagnóstico molecular es extremadamente importante para el asesoramiento, ya que permite confirmar el diagnóstico preciso y proporciona información sobre el patrón de herencia, el riesgo de recurrencia y el pronóstico, y puede orientar el abordaje. Además, permite la formación de cohortes homogéneas para fines de investigación y futuras intervenciones terapéuticas. Dado que la base genética de SEDh es aún desconocida, el diagnóstico de este subtipo se basa en los hallazgos clínicos, tal como se indica en los criterios revisados para SEDh.

Tabla I. Clasificación clínica de los síndromes de Ehlers-Danlos, patrón de herencia y base genética

	SED Subtipo clínico	Abreviatura	PH	base genética	Proteína
1	SED Clásico	SEDc	AD	Frecuente: COL5A1, COL5A2 Raro: COL1A1 c.934c>T, p. (Arg312Cys)	Colágeno tipo V Colágeno Tipo I

2	SED Clásico II	SEDcl	AR	TNXB	Tenascina XB
3	SED Cardiacovalvular	SEDcv	AR	COL1A2 (mutaciones bialélicas que derivan en COL1A2 NMD y en una ausencia de cadenas de colágeno pro 2(1))	Colágeno Tipo I
4	SED Vascolar	SEDv	AD	Frecuente: COL3A1 Raro: COL1A1 c.934c>T, p. (Arg312Cys) c.1720c>T, p. (Arg574Cys) c.3227c>T, p. (Arg1093Cys)	Colágeno Tipo III Colágeno Tipo I
5	SED Hiper móvil	SEDh	AD	Desconocido	Desconocido
6	SED Artrocalasia	SEDa	AD	COL1A1, COL1A2	Colágeno Tipo I
7	SED Dermatoparaxis	SEEd	AR	ADAMTS2	ADAMTS-2
8	SED cifoescoliótico	SEdk	AR	PLOD FKBP14	LH1 FKBP22
9	Síndrome de córnea frágil	SCF	AR	ZNF469 PRDM5	ZNF469 PRDM5
10	SED Espondilodisplásico	EDSsp	AR	B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13	4GalT7 4GalT6 ZIP13
11	SED Musculocontractural	SEDmc	AR	CHST14 DSE	D4ST1 DSE
12	SED Miopático	SEDm	AD o AR	COL12A1	Colágeno Tipo XII
13	SED periodontal	SEDp	AD	C1R C1S	C1r C1s
PH: patrón de herencia; AD: Autosómico dominante; AR: Autosómico recesivo; NMD: Degradación del ARN mensajero mediada por mutaciones terminadoras.					

Las estrategias de diagnóstico molecular deben basarse en las tecnologías NGS, que ofrecen el potencial para la secuenciación paralela de múltiples genes. La resecuenciación selectiva de un grupo de genes, por ejemplo, COL5A1, COL5A2, COL1A1 y COL1A2, es un enfoque efectivo de tiempo y coste para el diagnóstico molecular del SED genéticamente

heterogéneo. Cuando no se identifica mutación (o en caso de una condición autosómica recesiva sólo una mutación), este enfoque debe ser complementado con una estrategia de detección de la variante del número de copias (CNV) para identificar grandes deleciones o duplicaciones, por ejemplo, amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples (MLPA), qPCR, o análisis de matrices dirigidas. Alternativamente, o en una segunda fase, pueden utilizarse las técnicas de secuenciación completa del exoma (WES) o secuenciación del genoma completo (WGS) y secuenciación del ARN, con el análisis de datos enfocándose inicialmente en los genes de interés para un subtipo dado de SED. En ausencia de la identificación de una mutación causante, este enfoque permite ampliar el análisis a otros genes dentro del genoma. Esto es particularmente interesante en vista de la superposición clínica entre los subtipos de SED y con otros TTC y la observación de que en una proporción importante de pacientes con SED no se identifican variantes patógenas en ninguno de los genes conocidos asociados a SED.

La interpretación de variantes de relevancia incierta (VSI), especialmente variantes de cambio de sentido, debe incluir la correlación con el fenotipo clínico completo. De acuerdo con las pautas de ACMG, las variantes que se apoyan en alguna evidencia de patogenicidad (por ejemplo, puntajes altos in silico, presencia en un dominio funcionalmente activo) pueden considerarse «patógenas probables». Los estudios de segregación familiar pueden ayudar a interpretar la patogenicidad de la variante, y para algunos genes, están disponibles análisis de proteínas ultraestructurales, bioquímicas y/o funcionales, como se describe a continuación. Los individuos que albergan una variante «probablemente patógena» deben ser seguidos clínicamente. El asesoramiento inicial para estos pacientes debe señalar que el verdadero significado de la variante no se conocerá hasta que estas pruebas adicionales se hayan completado. A largo plazo, es probable que la asignación de patogenicidad sea facilitada por los datos de los proyectos de secuenciación genómica a gran escala en pacientes y grupos de control [Weerakkody et al., 2016].

Para los pacientes que cumplen el conjunto de requisitos clínicos mínimos para un subtipo específico de SED, pero que no tienen acceso a la confirmación molecular; en el que se identifica uno o más VSI en uno de los genes específicos del subtipo de SED; o en los que no se identifican variantes causantes en ninguno de los genes específicos del subtipo de SED, puede realizarse un «diagnóstico clínico provisional» de un subtipo de SED y los pacientes deben seguirse clínicamente. Sin embargo, se deben considerar los diagnósticos alternativos y, por lo tanto, las pruebas moleculares ampliadas.

MECANISMOS PATOGENÉTICOS SUBYACENTES A LOS SÍNDROMES DE EHLERS-DANLOS

Si bien la clasificación propuesta clínicamente tiene como objetivo ser fácil de usar para el no especialista en SED, y ofrece a los pacientes afectados y sus familiares un diagnóstico «descriptivo» que él o ella puedan identificar, una clasificación genética proporciona un mejor marco para la investigación y para el desarrollo de futuras estrategias de tratamiento. Para satisfacer tanto las necesidades clínicas como las de investigación, se propone, además de la clasificación clínica, un esquema patogenético, que agrupa subtipos de SED para los cuales las proteínas, codificadas por los genes causantes, funcionan dentro de la misma vía y que es probable que hayan compartido mecanismos patogénicos, basados en el conocimiento actual (Tabla II). Se propuso un reagrupamiento similar de los subtipos de osteogénesis imperfecta (OI) por función génica y se ha adaptado ampliamente en los contextos clínico y de investigación.

Tabla II. Reagrupación de los síndromes de Ehlers-Danlos de acuerdo a la genética subyacente y a los mecanismos patogénicos

Tabla II. Reagrupación de los Síndromes de Ehlers-Danlos de acuerdo a la genética subyacente y a los mecanismos patogénicos.

Antigua nomenclatura y otros nombres	Nomenclatura Villefranche	Nueva Nomenclatura	Condición OMIM	Locus	Gen	Gen OMIM	Proteína	PH
GRUPO A: Defectos en la estructura primaria del colágeno y el procesamiento del colágeno.								
Gravis/SED I	Tipo Clásico	SED Clásico (SEDC)	130000	9q34.3	COL5A1	120215	Colágeno tipo V	AD
Mitis/SED II			130010	2q32.2	COL5A2	120190	Colágeno tipo I	
				17q21.33	COL1A1	120150	p.(Arg312Cys)	
SED Arterial-equimótico	Tipo Vascular	SED Vascular (SEDV)	130050	2q32.2	COL3A1	120180	Colágeno tipo II	AD
SED IV				17q21.33	COL1A1	120150	Colágeno tipo I p.(Arg312Cys) p.(Arg574Cys) p.Arg1093Cys	
Artrocalosis Congénita Múltiple	Tipo Artrocalasia	SED Artrocalasia (SEDA)	130060	17q21.33	COL1A1	120150	Colágeno tipo I	AD
			130060	7q21.3	COL1A2	120160		
SED VIIA								
SED VIIB								
Dermatosparaxis humana SED VIIC	Tipo Dermatosparaxis	SED Dermatosparaxis (SEDD)	225410	5q35.3	ADAMTS2	604539	ADAMTS-2	AR
Cardio-valorular SED	/	Cardio-valorular SED (SEDCv)	225320	7q21.3	COL1A2	120160	Colágeno Tipo I	AR
							Ausencia total de cadenas de colágeno pro 2(I)	
GRUPO B: Defectos en el plegado y el enlace cruzado del colágeno								
SED Ocular-Escolótico	Tipo cifoescoliosis	SED cifoescoliótico (SEDK-PLOD1)	225400	1p36.22	PLOD1	153454	Lisilhidroxilasa 1	AR
SED VI								
SED VIA								
/	/	SED cifoescoliótico (SEDK-FKBP14)	614557	7p14.3	FKBP14	614505	FKBP22	AR
GRUPO C: Defectos en la estructura y función de la matriz, la superficie de contacto entre el músculo y ECM								
		SED Clásico II (SEDCI)	606408	6p21.33-p21.32	TNXB	600985	Tenascina XB	AR
/	/	Miopático SED (SEDM)	616471	6q13-q14	COL12A1	120320	Colágeno tipo XII	AD/AR
GRUPO D: Defectos en la biosíntesis de los glicosaminoglicanos								
SED Progeroide	SED tipo Progeroide	SED Espondilodisplásico (SEDSp-B4GALT7)	130070	5q35.3	B4GALT7	604327	Galactosiltransferasa I 4GalT7	AR
	SED tipo Progeroide 1							
SED tipo Progeroide 2	3GalT6-deficiente EDS	SED Espondilodisplásico (SEDSp-B3GALT6)	615349	1p36.33	B3GALT6	615291	Galactosiltransferasa II 3GalT6	AR
SED 3GalT6-deficiente								
Síndrome del pulgar aducto recesivo		SED Musculocontractural (SEDMc-CHST14)	601776	15q15.1	CHST14	608429	Dermatan-4 sulfotransferasa-1	AR
SED Tipo Kosho		SED Musculocontractural (SEDMc-DSE)	615539	6q22.1	DSE	605942	Dermatan sulfato epimerasa-1	AR
SED Tipo Musculocontractural								
SED D4ST1-deficiente								
GRUPO E: Defectos en vías complementarias								
SED VIII	SED periodontitis	SED Periodontal (SEDP)	130080	12p13.31	C1R	613785	C1r	AD
					C1S	120580	C1s	

Condiciones ya no incluidas en el espectro SED

Síndrome del cuerno occipital	/	/	304150	Xq21.1	ATP7A	300011 ATP7A	X-L
Deficiencia de Fibronectina (SED X)	/	/					AD
Hipermovilidad articular familiar (SED XI)	/	/					AD
SED X-enlazado con hematoma muscular (SED V)	/	/					X-L
SED con heterotopia periventricular nodular asociada a la Filamina A	/	/	300049	Xq28	FLNA	300017 Filamina A	X-L

PH: Patrón de herencia; AD: Autosómico Dominante; AR: Autosómico Recesivo; X-L: X-enlazado recesivo; ECM: Matriz muscular extracelular

En relación a los subtipos de SED en esta categoría, el mecanismo patopsicológico subyacente aún no está entendido completamente, y una clasificación dentro de este subgrupo es provisional, hasta que más información funcional esté disponible.

SED clásico (SEDc)

- **Herencia:** Autosómica dominante
- **Criterios mayores**

1. Hiperextensibilidad de la piel¹ y cicatrices atróficas²
2. Hipermovilidad articular generalizada (HAG)

- **Criterios menores**

1. Piel con tendencia a los hematomas 4
2. Piel suave y aterciopelada 5
3. Fragilidad de la piel (o cicatrices traumáticas)

4. [Pseudotumores moluscoides](#) 6

5. [Esferoides](#) subcutáneos 7

6. Hernia (actual o histórica)

7. Pliegues epicánticos 8

8. Complicaciones de la hipermovilidad articular (por ejemplo, esguinces, [luxación](#) /[subluxación](#), dolor, pie plano flexible)

9. Antecedentes familiares de un familiar de primer grado que cumpla con los criterios clínicos

- **Criterios mínimos sugerentes para SEDc**

– Criterio mayor(1): hiperextensibilidad cutánea y cicatrización atrófica más

– Otro criterio mayor (2): Hipermovilidad articular generalizada y/o: al menos tres criterios menores

– La prueba molecular confirmatoria es obligatoria para llegar a un diagnóstico final.

- **Base molecular**

Más del 90% de los pacientes con SEDc albergan una mutación heterocigótica en uno de los genes que codifican el colágeno tipo V (COL5A1 y COL5A2) [Symoens et al., 2012; Ritelli et al., 2013; Zoppi et al., 2015] (véase también «Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo clásico», de Bowen et al., en este número).

En raras ocasiones, mutaciones específicas en los genes que codifican el colágeno tipo I pueden asociarse con un fenotipo SEDc. Estos incluyen la sustitución heterocigótica COL1A1 c.934C> T, p. (Arg312Cys) [Malfait et al., 2007a]. Los pacientes que albergan esta

mutación están particularmente en riesgo de rotura vascular, mientras que los pacientes que albergan otras sustituciones de arginina a cisteína de COL1A1 están asociados con otros fenotipos específicos (véase también «Síndromes de Ehlers-Danlos, Tipos Raros», de Brady et al.).

Dodecilsulfato sódico y la electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS PAGE) demuestra la migración de una banda extra en el fraccionamiento celular, y a veces también en el fraccionamiento medio. Esta banda, que desaparece después de la reducción con β -mercaptoetanol, consiste en cadenas α unidas a disulfuro [Malfait et al., 2007b]. Además, las mutaciones bialélicas de COL1A2 que llevan a la ausencia completa de la cadena de colágeno pro α 2(I) también pueden presentar un fenotipo clásico de tipo SED, pero estos pacientes corren el riesgo de desarrollar problemas valvulares cardíacos graves.

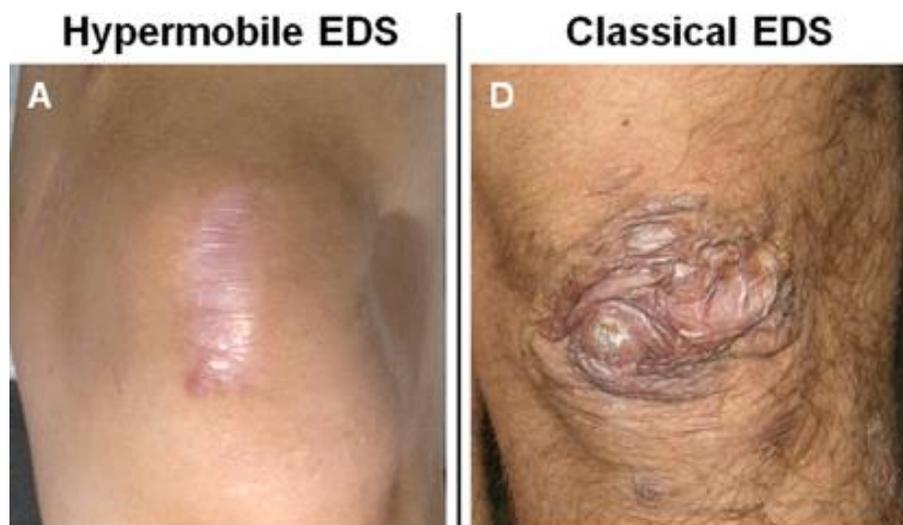
Además, la herencia de esta condición es autosómica recesiva (véase también «SED Cardiovalvular», y «Tipos raros del Síndrome de Ehlers Danlos», de Brady et al., En este número). SDS PAGE demuestra la ausencia completa de cadenas (pro) α 2 de (pro)colágeno de tipo I extraído de la dermis [Schwarze et al., 2004; Malfait et al., 2006].

▪ Verificación del diagnóstico clínico

Se indica el cribado molecular mediante resecuenciación dirigida de un panel genético que incluye al menos los genes COL5A1, COL5A2, COL1A1 y COL1A2, o por WES o WGS. Cuando no se identifica ninguna mutación, este enfoque debe ser complementado con una estrategia de detección de CNV para identificar grandes deleciones o duplicaciones. En caso de indisponibilidad de pruebas genéticas, los hallazgos en una microscopía electrónica de transmisión (TEM) de flores de colágeno en la biopsia de piel pueden apoyar el diagnóstico clínico, pero no puede confirmarlo.

La ausencia de estos hallazgos confirmatorios no excluye el diagnóstico, ya que tipos específicos de mutaciones (p. Ej., Mutaciones intrónicas profundas) pueden no ser detectados por técnicas de diagnóstico molecular estándar; Sin embargo, los diagnósticos alternativos deben ser considerados en ausencia de mutaciones COL5A1, COL5A2, COL1A1 o COL1A2. Más del 90% de los pacientes con SEDC albergan una mutación heterocigótica en uno de los genes que codifican el colágeno tipo V (COL5A1 y COL5A2).

Imagen 1. La piel atrófica / cicatrices ensanchadas visto en SED hiper móvil en comparación con SED clásico





SED clásico II (SEDcl)

- **Herencia** : Autosómica recesiva
- **Criterios mayores**
 1. Hiperextensibilidad de la piel, con textura de piel aterciopelada y ausencia de cicatrices atróficas
 2. HAG con o sin luxaciones recurrentes (más comúnmente hombro y tobillo)
 3. Piel con tendencia a los hematomas / Equimosis espontánea
- **Criterios menores**
 1. Deformidades del pie: antepie ancho/regordete, braquidactilia con exceso de piel; pie plano; Hallux valgus; [Pápulas piezogénicas](#).
 2. Edema en las piernas en ausencia de insuficiencia cardíaca
 3. Debilidad muscular proximal y distal leve
 4. Polineuropatía axonal
 5. [Atrofia](#) de músculos en manos y pies
 6. Manos acrogéricas, dedo de mazo, clinodactilia, braquidactilia
 7. [Prolapso](#) Vaginal/uterino/rectal
- **Criterios mínimos sugerentes para los SEDcl**
 1. Todos los tres criterios mayores y una historia familiar compatible con la transmisión autosómica recesiva.
 2. La prueba molecular confirmatoria es obligatoria para llegar a un diagnóstico final.

- **Base molecular**

El SEDcl es causado por una completa falta de Tenascina XB (TNX) debido a las mutaciones bialélicas TNXB, que conducen a una degradación del ARN mensajero mediada por mutaciones terminadoras., o la delección bialélica de TNXB. Como resultado, la proteína TNX está completamente ausente. TNXB es el único gen asociado con SEDcl.

- **Verificación del diagnóstico clínico**

El análisis molecular del gen TNXB debe utilizarse como prueba estándar de confirmación. Las dificultades en las pruebas de ADN están relacionadas con la presencia de un pseudogen (TNXA), que es más del 97% idéntico al extremo 3' de TNXB (exones 32-44). Con la única excepción del exón 35, que muestra parcialmente una secuencia específica de TNXB, las secuencias de exón y intrón en esta región son idénticas o casi idénticas tanto en el gen como en el pseudogen. Esto tiene implicaciones tanto para el análisis de secuenciación como para el análisis de delección/duplicación.

Para el análisis de secuencia de TNXB, se recomiendan dos enfoques.

Sanger de todo el gen TNXB.

Secuenciación de próxima generación de la secuencia TNXB + Sanger de la región pseudogénica.

Ambos enfoques requerirán el análisis de secuencia de la región de pseudogen homólogo en unos pocos amplicones multi-exon.

Si no se identifica ninguna o sólo hay una mutación causante por secuenciación clásica, se deben agregar métodos adicionales que permitan la detección de delecciones/duplicaciones grandes. Hasta ahora ningún método es capaz de detectar específicamente CNVs TNXB en los exones altamente homólogos, 32-34 y 36-44. El análisis CNV del exón 35 se usa actualmente para detectar delecciones en esta región, incluyendo la delección de 30 kb previamente descrita por Schalkwijk et al. [2001].

TNX, una gran glicoproteína de matriz extracelular de 450 kDa, secretada por fibroblastos cutáneos, puede ser detectada con anticuerpos dirigidos contra su extremo carboxiterminal. Los pacientes con SEDcl están completamente exentos de proteína TNX en suero. Se hace referencia al documento de Schalkwijk et al. [2001] para obtener información más detallada sobre el método utilizado para detectar TNX.

La ausencia de estos hallazgos confirmatorios no excluye el diagnóstico, ya que tipos específicos de mutaciones (p. Ej., Mutaciones intrónicas profundas) pueden no ser detectados por técnicas de diagnóstico molecular estándar; sin embargo, los diagnósticos alternativos deben ser considerados en ausencia de una mutación TNXB.

SED cardiovalvular (SEDcv)

- **Herencia:** Autosómica recesiva

- **Criterios mayores**

1. Problemas progresivos cardíacos-valvulares (válvula aórtica, válvula mitral) 10
2. Afectación cutánea: hiperextensibilidad cutánea, 11 cicatrices atróficas, piel delgada, facilidad para los moretones.

- **Criterios menores**

1. Hernia inguinal
2. Deformidad del pectum (especialmente excavatum)

3. Dislocaciones articulares
4. Deformidades de los pies: pies planos, pies planovalgus, hallux valgus

- **Criterios mínimos sugerentes para los SEDcv**

- Criterio mayor (1): problemas cardíacos-valvulares progresivos severos

- Y una historia familiar compatible con herencia autosómica recesiva mas.

Otro: cualquier otro criterio mayor y / o: al menos dos criterios menores. La prueba molecular confirmatoria es obligatoria para llegar a un diagnóstico final.

- **Base Molecular**

SEDcv es causada por una completa falta de la cadena pro α 2 de colágeno de tipo I debido a las mutaciones bialélicas COL1A2, que conducen a la Degradación del ARN mensajero mediada por mutaciones terminadoras. COL1A2 es el único gen asociado con SEDcv.

- **Verificación del diagnóstico**

Se indica el cribado molecular por secuenciación de Sanger de COL1A2, o la resecuenciación dirigida de un panel de genes que incluye COL1A2. Cuando no se identifica ninguna mutación, este enfoque debe ser complementado con una estrategia de detección de CNV para identificar grandes deleciones o duplicaciones.

En caso de no disponer de pruebas genéticas, SDS PAGE demuestra la ausencia total de cadenas de colágeno (pro) α 2 (I). Mientras que la ausencia de estos hallazgos bioquímicos confirmatorios permite excluir el diagnóstico de SEDcv, la ausencia de estos hallazgos genéticos confirmatorios no excluye el diagnóstico, ya que tipos específicos de mutaciones (por ejemplo, mutaciones intrónicas profundas) pueden no ser detectados por técnicas moleculares de diagnóstico estándar.

SED vascular (SEDv)

- **Herencia**

Autosómica dominante

- **Criterios mayores**

1. Antecedentes familiares de SEDv con una variante causante documentada en COL3A1
2. Ruptura arterial a una edad temprana
3. Perforación espontánea del colon sigmoideo en ausencia de enfermedad diverticular conocida u otra patología intestinal
4. Ruptura uterina durante el tercer trimestre en ausencia cesáreas previas y/o desgarros perineales anteriores al parto.
5. Formación de fístula del seno carotídeo cavernoso (CCSF) en ausencia de trauma

- **Criterios menores**

1. Moretones no relacionados con un trauma identificado y/o en sitios inusuales como las mejillas y la espalda

2. Piel delgada, translúcida, con visibilidad venosa incrementada
3. Apariencia facial característica
4. [Neumotórax espontáneo](#)
5. [Acrogeria](#)
6. Pies equinovarus
7. Dislocación congénita de cadera
8. Hiper movilidad de pequeñas articulaciones
9. Rotura muscular y tendinosa
10. [Queratocono](#)
11. Recesión gingival y fragilidad gingival
12. Venas varicosas de inicio temprano (menores de 30 años y núlparas en mujeres)

▪ **Criterios mínimos sugerentes para los SEDv**

Una historia familiar del trastorno, ruptura o disección arterial en individuos menores de 40 años de edad, ruptura inexplicada de colon sigmoideo o [neumotórax espontáneo](#) en presencia de otras características consistentes con SEDv deben conducir a estudios diagnósticos para determinar si el individuo tiene SEDv . Las pruebas para SEDv también deben considerarse en presencia de una combinación de las otras características clínicas «menores» enumeradas anteriormente.

Incluso para los clínicos experimentados el diagnóstico clínico de SEDv puede ser difícil. Debido a las implicaciones para el tratamiento, la historia natural y el riesgo de recurrencia, el diagnóstico de SEDv se basa en la identificación de una variante causante en un alelo de COL3A1.

▪ **Base Molecular**

Los pacientes con SEDv típicamente albergan una mutación heterocigótica en el gen COL3A1, que codifica el colágeno tipo III, con la rara excepción de las mutaciones heterocigóticas específicas de sustitución de arginina a cisteína en COL1A1 (c.934C> T, p.Arg312Cys; c.1720C> T , P.Arg574Cys y c.3277C> T, p.Arg1093Cys) que también están asociadas con fragilidad vascular, mimetizando COL3A1-SEDv [Malfait et al., 2007b], (véase también «Tipo raros de Síndromes de Ehlers Danlos», por Brady et al., en este número). En casos muy raros, se pueden identificar variantes patógenas bialélicas en COL3A1.

▪ **Verificación del diagnóstico clínico**

Se indica la selección molecular por secuenciación de Sanger de COL3A1, o resecuenciación dirigida de un panel de genes que incluye COL3A1 y COL1A1 (este último para identificar las mutaciones de sustitución de arginina a cisteína antes mencionadas). Cuando no se identifica ninguna mutación, este enfoque debe ser complementado con una estrategia de detección de CNV para identificar grandes deleciones o duplicaciones.

La ausencia de estos hallazgos confirmatorios no excluye el diagnóstico, ya que tipos específicos de mutaciones (p. Ej., Mutaciones intrónicas profundas) pueden no ser

detectados por técnicas de diagnóstico molecular estándar; Sin embargo, los diagnósticos alternativos deben ser considerados en ausencia de una mutación COL3A1 o COL1A1.

“Una historia familiar del trastorno, ruptura o disección arterial en individuos menores de 40 años de edad, ruptura inexplicada de colon sigmoideo o [neumotórax espontáneo](#) en presencia de otras características consistentes con SEDv deben conducir a estudios diagnósticos para determinar si el individuo tiene SEDv .”

SED hiper móvil (SEDh)

- **Herencia**

Autosómica dominante

- **Base Molecular**

Desconocida

- **Diagnóstico clínico**

El diagnóstico de SEDh sigue siendo clínico, ya que aún no existe una etiología genética fiable o apreciable que se pueda realizar en la gran mayoría de los pacientes. Esto, en parte, probablemente refleja la heterogeneidad genética. Además, la presentación sindrómica puede variar según la edad y el género. También existe un espectro clínico que va desde la hiper movilidad articular asintomática, hasta la hiper movilidad «no sindrómica» con manifestaciones secundarias, hasta el SEDh (ver «Marco para la clasificación de la hiper movilidad articular y condiciones relacionadas» de Castori et al, en este número). Un diagnóstico de SEDh debe ser asignado sólo en aquellos que cumplan con todos los criterios descritos a continuación, lo que debería ayudar a reducir la heterogeneidad y facilitar los esfuerzos para descubrir la/s causa/s genética/s subyacente del síndrome que, a su vez, puede ayudar al abordaje clínico. Debido a que actualmente no existe una prueba de laboratorio «estándar de oro» para confirmar o refutar el diagnóstico, anticipamos que la investigación futura llevará a revisiones adicionales de estos criterios clínicos que requieren una revisión regular de la literatura médica pertinente. También es imprescindible, como se trata de un diagnóstico clínico, estar relativamente seguro de que la presentación del paciente no representa uno de los muchos otros trastornos del tejido conectivo. Por lo tanto, el clínico debe ser experimentado en el examen físico descrito aquí, así como la presentación histórica y clínica de otros TTC y sus diagnósticos.

El diagnóstico clínico de SEDh necesita la presencia simultánea de los criterios 1 Y 2 Y 3.

Anotaciones específicas y explicaciones adicionales (es decir, notas de pie de página [FN]) se informan para las características seleccionadas.

- **Criterio 1: Hiper movilidad Articular Generalizada (HAG)**

Hasta la fecha, la puntuación de Beighton (Figura 2) es la herramienta más reconocida para evaluar HAG (ver «Propiedades de Medición de los Métodos de Evaluación Clínica para Clasificar la Hiper movilidad Conjunta Generalizada -una Revisión Sistemática» de Juul-Kristensen et al.en este número). De acuerdo con la definición original de la puntuación de Beighton y su posterior incorporación en la nosología de Villefranche para los SEDh, el corte para la definición de HAG es ≥5 puntos sobre 9. Sin embargo, el rango de movimiento conjunto disminuye con la edad [Soucie et Al., 2011; McKay et al., 2016] y existe una relación inversa entre la edad en la determinación y la puntuación de Beighton [Remvig et al., 2007], por lo que el corte de cinco puede provocar un sobrediagnóstico en los niños y un subdiagnóstico entre adultos y ancianos. Como HAG se considera un requisito previo para el

diagnóstico de SEDh y la HAF es un rasgo constitucional fuertemente influenciado por condiciones adquiridas y heredadas (por ejemplo, sexo, edad, traumas pasados, comorbilidades, etc.), algunas pequeñas adaptaciones deben ser consideradas para el diagnóstico de SEDh. El Comité, en nombre del Consorcio Internacional sobre los Síndromes de Ehlers-Danlos, propone ?6 para los niños prepúberes y adolescentes, ?5 para los hombres y mujeres púberes hasta los 50 años, y ?4 para los > 50 años de edad para SEDh. Esto puede variar de otros tipos de SED, pero estos tipos tienen pruebas confirmatorias.

De acuerdo con la definición original de la puntuación de Beighton y su posterior incorporación en la nosología de Villefranche para los SEDh, el corte para la definición de HAG es ?5 puntos sobre 9. Sin embargo, el rango de movimiento conjunto disminuye con la edad y existe una relación inversa entre la edad en la determinación y la puntuación de Beighton [Remvig et al., 2007], por lo que el corte de cinco puede provocar un sobrediagnóstico en los niños y un subdiagnóstico entre adultos y ancianos..

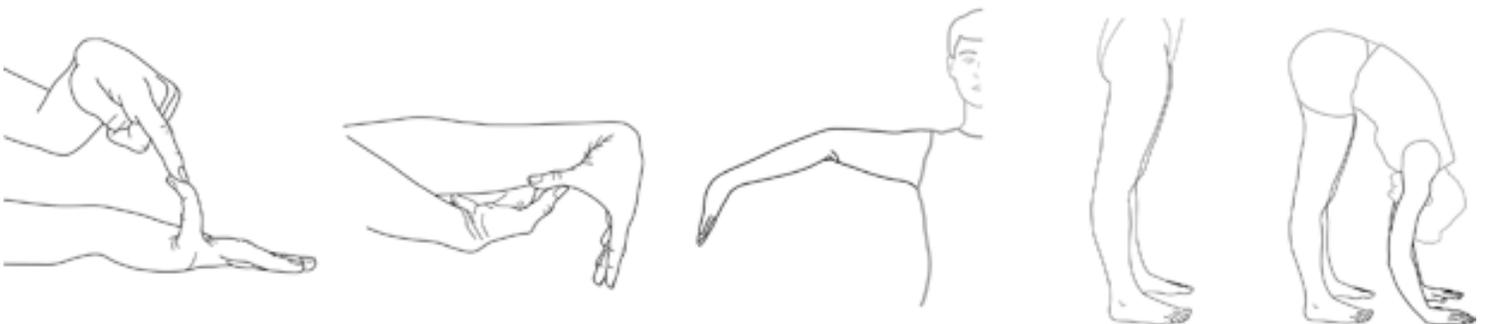
En los individuos con limitaciones articulares adquiridas (cirugía pasada, silla de ruedas, amputaciones, etc.) que afectan al cálculo de la puntuación de Beighton, la evaluación de HAG puede incluir información histórica utilizando el cuestionario de cinco puntos (Cuadro III) [Hakim y Grahame, 2003 ; Mulvey et al., 2013], aunque esto no ha sido validado en niños (ver «Propiedades de Medición de los Métodos de Evaluación Clínica para Clasificar la Hiper movilidad Conjunta Generalizada -una Revisión Sistemática» de Juul-Kristensen et al. Si la puntuación de Beighton es 1 punto por debajo del límite de edad y sexo específico y el 5PQ es «positivo» (= al menos dos puntos positivos), entonces se puede hacer un diagnóstico de HAG.

Tabla III. El Cuestionario de Cinco Puntos. Adaptado De [Grahame y Hakim, 2003]

1. ¿Puede usted ahora (o podría usted alguna vez) poner sus manos llanas en el suelo sin doblar sus rodillas?
2. ¿Puede usted ahora (o podría usted alguna vez) doblar su pulgar para tocar su antebrazo?
3. Cuando era niño, ¿divirtió a sus amigos contorsionando su cuerpo en formas extrañas o podría hacer las divisiones?
4. ¿Como niño o adolescente, su hombro o rodilla se dislocaron en más de una ocasión?
5. ¿Consideras que tienes» articulaciones dobles»?

Una respuesta «sí» a dos o más preguntas sugiere hiper movilidad articular con 80-85% de sensibilidad y 80-90% de especificidad

Figura 2. El sistema de puntuación de Beighton



Para los pacientes con puntuaciones más bajas de Beighton, a menudo se tiene en consideración la evaluación de otras articulaciones, incluyendo [articulación temporomandibular](#), hombro, cadera, pie, muñeca, tobillo y otros dígitos. La flexión del tobillo y dorsiflexión de la muñeca aumentadas, la rotación aumentada interna y externa de la cadera y el pie plano se han correlacionado con la puntuación de Beighton [Smits-Engelsman et al., 2011] Sin embargo, preocupaciones similares sobre edad, género e influencias ambientales, así como la metodología de medición y valores de corte fiables, limitan este análisis y lo hacen demasiado subjetivo en la determinación de HAG. Por lo tanto, el uso de tales mediciones no puede ser factorizado en un algoritmo de diagnóstico en este momento. Obviamente, se necesita más información acerca de la(s) metodología(s) de evaluación en la determinación de HAG (ver «Propiedades de Medición de los Métodos de Evaluación Clínica para Clasificar la Hiper movilidad Conjunta Generalizada -una Revisión Sistemática» por Juul-Kristensen y otros, en este número).

Por último, el uso del sistema de puntuación Beighton está destinado a ser un método de detección diagnóstica. Se entiende que el género, la edad, el origen étnico, el entrenamiento de fuerza, los ejercicios de estiramiento y el calentamiento afectan a HA y por lo tanto a HAG. Sin embargo, la sobrecompensación muscular, las lesiones y la cirugía pueden causar hiper movilidad o hipomovilidad articular. La sobrecompensación muscular, como los isquiotibiales tensos, puede afectar negativamente el grado de extensión de la rodilla y la flexión lumbar, mientras que los ejercicios de estiramiento y calentamiento afectan positivamente. Las lesiones pueden desestabilizar una [articulación](#) o, alternativamente, reducir el movimiento. La cirugía también puede afectar a una [articulación](#). Por ejemplo, una persona con fusión de la columna lumbar puede no ser capaz de tener una flexión espinal «positiva» hacia adelante para la puntuación de Beighton. Hay intención de los médicos de considerar esto una puntuación positiva, pero sin capacidad actual o demostración histórica, se debe anotar negativo. Un argumento podría ser hecho para invalidar la flexión de la columna vertebral por lo que la puntuación total sería de ocho y no nueve. Sin embargo, no se sabe si el numerador (determinante de HAG) debe ajustarse en esta situación. En teoría, esto tiene sentido, pero ¿cuál es el límite apropiado? Por lo tanto, al igual que cualquier herramienta clínica, hay cierta subjetividad y esta no es una guía para reemplazar el juicio del clínico experimentado; Ssi embargo, se requiere la estandarización de los procedimientos de desempeño. Es posible que se desee etiquetar a estas personas como «probable HAG», pero en la actualidad, «probable HAG» no debe considerarse una alternativa de la HAG objetivamente diagnosticada (como se describe más arriba) en el diagrama de flujo de diagnóstico de SEDh. Debería contemplarse un examen más estricto de las fenocopias.

SED artrocalasia (SEDa)

- **Herencia**

Autosómico dominante

- **Criterios mayores**

1. Dislocación bilateral de cadera congénita 21
2. HAG grave, con múltiples luxaciones/subluxaciones 22
3. Hiperextensibilidad de la piel 22

- **Criterios menores**

1. [Hipotonía](#) muscular
2. Cifoscoliosis
3. [Osteopenia](#) radiológicamente leve
4. Fragilidad del tejido, incluyendo cicatrices atróficas
5. Piel con tendencia a los hematomas

- **Criterios mínimos sugerentes para SEDa:**

– Criterio mayor (1): Dislocación congénita bilateral de cadera

Más

- Otro Criterio mayor (3): hiperextensibilidad de la piel
- Otro Criterio mayor (2): HAG grave con múltiples luxaciones / subluxaciones y al menos otros dos criterios menores

La prueba molecular confirmatoria es obligatoria para llegar a un diagnóstico final.

▪ **Base Molecular**

El SEDa es causado por mutaciones heterocigotas en cualquiera de COL1A1 o COL1A2, que causan pérdida total o parcial del exón 6 del gen respectivo. No hay otros genes asociados con SEDa.

▪ **Verificación del diagnóstico**

Está indicada la selección molecular por secuenciación de Sanger de COL1A1 y COL1A2, o resecuenciación dirigida de un panel genético que incluye estos genes. Cuando no se identifica ninguna mutación, este enfoque debe ser complementado con una estrategia de detección de CNV para identificar grandes deleciones o duplicaciones.

En el caso de indisponibilidad de pruebas genéticas, el SDS PAGE del colágeno soluble en pepsina en el medio o capa celular de fibroblastos dérmicos cultivados demuestra la presencia de una cadena mutante pN?1 (I) o pN?2 (I) (cadenas de procolágeno precursoras en las que el carboxi (C) -pero no el amino (N)- propetido está escindido.

El TEM de especímenes de piel muestra fibrillas de colágeno organizadas de forma aleatoria con un diámetro más pequeño y más variable, y un contorno irregular. Estos hallazgos pueden apoyar el diagnóstico, pero no pueden confirmarlo.

La ausencia de una mutación causante en COL1A1 o COL1A2 que conduce a la deleción completa o parcial del exón 6 de cualquiera de los genes excluye el diagnóstico de SEDa.

SED dermatosparaxis (SEDd)

▪ **Herencia**

Autosómica recesiva

▪ **Criterios mayores**

1. Fragilidad extrema de la piel con rotura de piel congénita o postnatal
2. Rasgos craneofaciales, que son evidentes al nacer o en la primera infancia, o evolucionan más tarde en la infancia²³
3. Piel redundante, casi laxa, con excesivos pliegues cutáneos en las muñecas y los tobillos
4. Aumento de arrugas palmar
5. Severa propensión a hematomas con riesgo de hematomas subcutáneos y hemorragia

6. Hernia umbilical
 7. Retraso del crecimiento postnatal
 8. Miembros cortos, manos y pies
 9. Complicaciones perinatales debidas a la fragilidad del tejido conectivo 24
- **Criterios menores**
 1. Textura suave y pastosa de la piel
 2. Hiperextensibilidad de la piel
 3. Cicatrices atróficas
 4. HAG 25
 5. Las complicaciones de la fragilidad visceral (por ejemplo, ruptura de la vejiga, rotura diafragmática, [prolapso](#) rectal)
 6. Retraso del desarrollo motor 26
 7. [Osteopenia](#)
 8. Hirsutismo
 9. Anomalías dentales
 10. Errores refractivos ([miopía](#), astigmatismo)
 11. [Estrabismo](#)

- **Criterios mínimos sugerentes para SEDd**

- Criterio mayor (1): fragilidad extrema de la piel
- Y criterio mayor (2): rasgos craneofaciales características

Más:

- otro criterio mayor
- Y / o: tres criterios menores

La prueba molecular confirmatoria es obligatoria para llegar a un diagnóstico final.

- **Base molecular**

El SEDd es causado por mutaciones bialélicas en ADAMTS2, el gen que codifica ADAMTS-2, el principal procollageno I N-proteinasa. Es el único gen asociado con SEDd.

- **Verificación del diagnóstico**

Se indica la selección molecular por secuenciación de Sanger de resecuenciación dirigida de un panel de genes que incluye ADAMTS2. Cuando no se identifica, o sólo una mutación causante, este enfoque debe complementarse con una estrategia de detección de CNV para identificar grandes deleciones o duplicaciones.

En caso de indisponibilidad de pruebas genéticas, el SDS, PAGE demuestra la presencia de cadenas pN?1 (I) y pN?2 (I) de procolágeno tipo I extraído de la dermis en presencia de inhibidores de proteasa o detectado en cultivos de fibroblastos.

El TEM muestra fibrillas de colágeno en muestras de piel afectadas con un patrón jeroglífico. Estos hallazgos ultraestructurales suelen ser típicos, pero pueden ser casi indistinguibles de los observados en el SEDa. Como tal, no son suficientes para confirmar el diagnóstico.

La ausencia de estos hallazgos confirmatorios no excluye el diagnóstico de SEDd, ya que tipos específicos de mutaciones (p. Ej., Mutaciones intrónicas profundas) pueden no ser detectados por las técnicas de diagnóstico molecular estándar; Sin embargo, los diagnósticos alternativos deben ser considerados en ausencia de mutaciones de ADAMTS2.

SED cifoscoliótico (SEdk)

- **Herencia**

Autosómica recesiva

- **Criterios mayores**

1. [Hipotonía](#) congénita del músculo 27
2. Cifoescoliosis congénita o de inicio precoz (progresiva o no progresiva) 28
3. HAG 29 con luxaciones/subluxaciones (hombros, caderas y rodillas en particular)

- **Criterios menores**

1. Hiperextensibilidad de la piel 29
2. Propensión a los hematomas
3. Ruptura / [aneurisma](#) de una arteria de tamaño medio
4. [Osteopenia/osteoporosis](#)
5. Escleróticas azules
6. Hernia (umbilical o inguinal)
7. Deformidad del pectum
8. Habito Marfanoide
9. Pies equinovarus
10. Errores de refracción ([miopía](#), [hipermetropía](#))

- **Criterios menores específicos de genes**

- PLOD1**

1. – Fragilidad de la piel (propensión a los hematomas, piel friable, cicatrización pobre de heridas), cicatrices atróficas ensanchadas
2. – Fragilidad/ruptura escleral y ocular 30
3. – Microcornea
4. – Dismorfología facial 31

- FKBP14**

1. – Fragilidad de la piel (propensión a los hematomas, piel friable, cicatrización pobre de heridas), cicatrices atróficas ensanchadas

2. – Fragilidad/ruptura escleral y ocular 30
 3. – Microcornea
 4. – Dismorfología facial 31
- **Criterios mínimos sugerentes para SEDk**
 - El Criterio mayor (1): [hipotonía](#) congénita del músculo
 - Y el criterio mayor (2): la cifoscoliosis congénita o de inicio precoz

Más

- Criterio mayor (3): HAG
- Y/o tres criterios menores (ya sea generales o específicos de genes específicos)

La prueba molecular confirmatoria es obligatoria para llegar a un diagnóstico final.

- **Base Molecular**

La mayoría de los pacientes con cifoescoliosis alberga mutaciones bialélicas en PLOD1, el gen que codifica la enzima modificadora del colágeno procolágeno-lisina, 2-oxoglutarato 5-dioxigenasa 1 (PLOD1 o LH1 [lisilhidroxilasa1]). LH1 juega un papel importante como enzima modificadora postraduccional en la biosíntesis de colágeno mediante hidroxilación de residuos lisilo helicoidales en secuencias de colágeno-Xaa-Lys-Gly a residuos hidroxil-lisilo que sirven como sitios de unión para unidades de carbohidratos (galactosa o glucosil-galactosa) y en la formación de enlaces cruzados intra e intermoleculares de colágeno. La deficiencia de LH1 da como resultado la subhidroxilación de residuos de lisilo y la subglucosilación de residuos de hidroxil-lisilo en colágenos y, por lo tanto, alteración de la formación de enlaces cruzados con la consecuente inestabilidad mecánica de los tejidos afectados.

Recientemente, se han identificado mutaciones bialélicas en FKBP14, que codifica FKBP22, un miembro de la familia de unión a F506 de las isomerasas cis-trans de peptidil-prolilo, en pacientes que presentan un fenotipo que se superpone clínicamente con kEDS-PLOD1 [Baumann et al., 2012].

- **Verificación del diagnóstico**

La confirmación en laboratorio del SEDk debe comenzar con la cuantificación de enlaces cruzados de desoxipiridinolina (Dpyr o LP para lisil-piridinolina) y piridinolina (Pyr o HP para hidroxilil-piridinolina) en orina mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Un aumento del ratio Dpyr/Pyr es una prueba altamente sensible y específica para SEDk causado por mutaciones bialélicas PLOD1 (SEDk-PLOD1), pero es normal para mutaciones bialélicas FKBP14 (kEDS-FKBP14).

El ratio normal de enlaces cruzados Dpyr/Pyr es de aproximadamente 0,2, mientras que en SEDk-PLOD1 la relación aumenta significativamente (aproximadamente 10-40 veces el aumento, rango 2-9). Este método es rápido y rentable y también puede usarse para determinar el estado patogénico de una VUS en PLOD1.

El SDS-PAGE puede detectar una migración más rápida de las cadenas de colágeno subhidroxiladas y sus derivados en SEDk-PLOD1 pero no en SEDk-FKBP14. Sin embargo, las anomalías en la migración pueden ser sutiles.

El análisis molecular de SEDk-PLOD1 puede comenzar con el análisis MLPA de PLOD1, para la evaluación de la duplicación intragénica común en PLOD1 causada por una recombinación Alu-Alu entre los intrones 9 y 16 (el alelo mutante más común) [Hautala et al., 1993].

La detección molecular mediante resecuenciación dirigida de un panel de genes que incluye PLOD1 y FKBP14, está indicada cuando MLPA de PLOD1 no logra identificar la duplicación común. Dicho panel genético también incluye otros genes asociados con fenotipos que se superponen clínicamente con SEDk, tales como ZNF469, PRDM5, B4GALT7, B3GALT6, SLC39A13, CHST14 y DSE. Alternativamente, el WES puede ser realizado. Cuando ninguna, o sólo una mutación causante se identifica, este enfoque debe complementarse con una estrategia de detección de CNV para identificar grandes deleciones o duplicaciones en estos genes.

El TEM en muestras de piel ha mostrado diámetros variables y contornos anormales de las fibrillas de colágeno y espacio interfibrilar irregular, pero estas anomalías no son exclusivas de esta condición. Como tal, mientras que el TEM en una biopsia de piel puede apoyar el diagnóstico, no puede confirmarlo.

Mientras que la ausencia de una relación urinaria anormal de LP / HP excluye el diagnóstico de cifoescoliotico-PLOD1, la ausencia de los hallazgos genéticos confirmatorios no excluye el diagnóstico de SEDk, ya que los tipos específicos de mutaciones (por ejemplo, mutaciones intrónicas profundas) pueden no ser detectados por las técnicas de diagnóstico molecular estándar y/u otros genes aún no descubiertos pueden estar asociados con este fenotipo; Sin embargo, los diagnósticos alternativos deben considerarse en ausencia de mutaciones PLOD1 o FKBP14.

Síndrome de Córnea Frágil (SCF)

- **Herencia**

Autosómica recesiva

- **Criterios mayores**

1. Córnea fina, con o sin ruptura (grosor central de la córnea a menudo <400 µm)
2. [Queratocono](#) progresivo de comienzo temprano
3. Queratoglobo progresivo de inicio temprano
4. Escleróticas azules

- **Criterios menores**

1. Eucleación o cicatrización corneal como resultado de ruptura previa
2. Pérdida progresiva de la profundidad del estroma corneal, especialmente en la córnea central
3. [Miopía](#) alta, con longitud axial normal o moderadamente aumentada
4. Desprendimiento de retina

5. Sordera, a menudo con componentes conductivos y sensorineurales mixtos, frecuencias progresivas, frecuencias más frecuentemente afectadas más severamente (audiograma de tono puro «inclinado»),
6. Membranas timpánicas hiperreceptivas
7. Displasia del desarrollo de la cadera
8. [Hipotonía](#) en la infancia, generalmente leve si está presente
9. Escoliosis
10. Aracnodactilia
11. Hipermovilidad de las articulaciones distales
12. Pies planos, hallux valgus
13. Contracciones suaves de los dedos (especialmente el quinto)
14. Piel suave y aterciopelada, piel translúcida

▪ **Criterios mínimos sugerentes para SCF**

- Criterio mayor (1): córnea fina, con o sin ruptura (corteza corneal central a menudo <100 micrómetros)

Más

- Al menos otro criterio mayor
- Y/o otros tres criterios menores

La prueba molecular confirmatoria es obligatoria para llegar a un diagnóstico final

▪ **Base Molecular**

El BCS es causado por mutaciones bialélicas en ZNF469, que codifican ZNF469, una proteína de dedos de cinc de función desconocida, o PRDM5, que codifica un factor de transcripción de unión a ADN de la familia de proteínas PR / SET que carece de la actividad de la histona metiltransferasa intrínseca. Al menos una familia con un fenotipo BCS clínico no alberga mutaciones en estos genes, lo que sugiere que al menos otro gen podría estar asociado con BCS [Rohrbach et al., 2013].

▪ **Verificación del diagnóstico**

Se indica el cribado molecular mediante resecuenciación dirigida de un panel genético que incluye ZNF469 y PRDM5. Dicho panel genético también incluye otros genes asociados con fenotipos que se superponen clínicamente con BCS, tales como PLOD1, FKBP14, B4GALT7, B3GALT6, SLC39A13, CHST14 y DSE. Alternativamente, el WES puede ser realizado. Cuando ninguna, o sólo una mutación causante se identifica, este enfoque debe

complementarse con una estrategia de detección de CNV para identificar grandes deleciones o duplicaciones en estos genes.

La ausencia de estos hallazgos confirmatorios no excluye el diagnóstico, ya que tipos específicos de mutaciones (p. Ej., Mutaciones intrónicas profundas) pueden pasar desapercibidos por las técnicas moleculares de diagnóstico estándar, y otros genes aún desconocidos podrían estar asociados con BCS.

SED espondilodisplásico (SEDsp)

▪ **Herencia**

Autosómica recesiva

▪ **Criterios mayores**

1. Estatura baja (progresiva en la infancia)
2. La [hipotonía](#) muscular (que va desde una congénita grave hasta una aparición tardía leve)
3. Inclinación de los miembros

▪ **Criterios menores**

1. Hiperextensibilidad de la piel, 32 piel suave y pastosa, piel translúcida delgada
2. Pie plano
3. Desarrollo motor retardado
4. [Osteopenia](#)
5. Retraso en el desarrollo cognitivo

▪ **Criterios menores específicos de genes**

– **B4GALT7**

1. – Sinostosis radioulnar
2. – Contracción del codo bilateral o movimiento limitado del codo
3. – HAG 32
4. – Un único pliegue palmar transversal
5. – Rasgos craneofaciales 33
6. – Hallazgos radiográficos característicos 34
7. – [Hipermetropía](#) severa
8. – Córnea encerada

– **B3GALT6**

1. – Cifoescoliosis (congénita o de inicio temprano, progresiva)
2. – Hiper movilidad articular, generalizada o restringida a las articulaciones distales, con dislocaciones articulares
3. – Contracturas articulares (congénitas o progresivas) (especialmente manos)
4. – Dedos peculiares (delgados, cónicos, aracnodactilia, con falanges distales grandes)
5. – Pies equinovaros
6. – Rasgos craneofaciales característicos 35
7. – Decoloración de los dientes, dientes displásicos
8. – Hallazgos radiográficos característicos 36
9. – [Osteoporosis](#) con múltiples fracturas espontáneas

10. – [Aneurisma](#) aórtico ascendente
11. – Hipoplasia pulmonar, enfermedad pulmonar restrictiva

– **SLC39A13**

1. – Ojos protuberantes con escleróticas azuladas
2. – Manos con palmas finamente arrugadas
3. – [Atrofia](#) de los músculos tenares y dedos afilados
4. – Hiper movilidad de las articulaciones distales
5. – Hallazgos radiológicos característicos 37

▪ **Criterios mínimos sugerentes para los SEDsp**

Criterio mayor (1): baja estatura

– Y Criterio mayor (2): [hipotonía](#) muscular mas

– Anomalías radiográficas típicas y al menos otros tres criterios menores (generales o específicos del tipo)

La prueba molecular confirmatoria es obligatoria para llegar a un diagnóstico final.

▪ **Base Molecular**

El SEDsp es causado por:

Mutaciones bialélicas en B4GALT7, que codifican la galactosiltransferasa I (?1,4-galactosiltransferasa 7 o ?4GalT7), que cataliza la transferencia de la primera galactosa al residuo de xilosa en la región de enlace tetrasacárido de glicosaminoglicanos (GAGs).

Mutaciones bialélicas en B3GALT6, que codifican la galactosiltransferasa II (?1,3-galactosiltransferasa 6 o ?3GalT6), que cataliza la transferencia de la segunda galactosa al primer residuo de galactosa en la región de unión del tetrasacárido de GAGs.

Mutaciones bialélicas en SLC39A13, que codifican la proteína homodimérica transmembrana Zrt / irt-like 13 (ZIP13), un miembro de la familia SLC39A / ZIP que regula la afluencia de Zn en el citosol.

▪ **Verificación del diagnóstico**

Se indica el cribado molecular mediante resecuenciación dirigida de un panel genético que incluye B4GALT7, B3GALT6 y SLC39A13. Dicho panel genético también incluye otros genes asociados con fenotipos que se superponen clínicamente con SEDsp, tales como PLOD1, FKBP14, ZNF469, PRDM5, CHST14 y DSE. Alternativamente, el WES puede ser realizado. Cuando ninguna, o sólo una, mutación causante se identifica, este enfoque debe complementarse con una estrategia de detección de CNV para identificar grandes deleciones o duplicaciones en estos genes.

Para la prueba definitiva de la deficiencia de GAG ??(mutaciones de B4GALT7 y de B3GALT6), los métodos bioquímicos para evaluar la síntesis de GAG ??en los fibroblastos cultivados de los pacientes están disponibles actualmente en muchos laboratorios especializados [Talhaoui et al., 2010].

La medición en laboratorio de piridinolinas urinarias, lisil-piridinolina (LP) e hidroxilisil-piridinolina (HP) cuantificadas por HPLC permite la detección de un ratio LP/HP aumentado a aproximadamente 1 (comparada con valores normales de aproximadamente 0,2) en pacientes con Mutaciones en SLC39A13 [Giunta et al., 2008]. Este método rápido y rentable también puede usarse para determinar el estado patológico de un VUS (ver también «verificación del diagnóstico» en SEDk-PLOD1).

La ausencia de hallazgos genéticos confirmativos no excluye el diagnóstico de SEDsp, ya que los tipos específicos de mutaciones (por ejemplo, mutaciones intrónicas profundas) pueden pasar desapercibidos por las técnicas de diagnóstico molecular estándar, y aún otros, aún no descubiertos, pueden estar asociados con estos fenotipos. En caso de que no se identifiquen mutaciones de B4GALT7, B3GALT6 o SCL39A13, se deben considerar diagnósticos alternativos.

SED musculoesquelética (SEDMc)

- **Herencia**

Autosómica recesiva

- **Criterios mayores**

1. Las contracturas múltiples congénitas, característicamente contracciones de aducción-flexión y/o talipes equinovarus (pie zambo)
2. Rasgos característicos craneofaciales, que son evidentes al nacer o en la primera infancia 38
3. Rasgos cutáneos característicos, incluyendo hiperextensibilidad de la piel 39, fragilidad de la piel con cicatrices atróficas, arrugas palmares aumentadas

- **Criterios menores**

1. Dislocaciones recurrentes/crónicas 40
2. Deformidades del pectum (plano, excavado)
3. Deformidades espinales (escoliosis, cifoscoliosis)
4. Dedos peculiares (estrechos, delgados, cilíndricos)
5. Deformidades progresivas de los pies (valgus, planus, cavum)
6. Hematomas subcutáneos grandes
7. Estreñimiento crónico
8. Divertículos colónicos
9. Pneumotórax/neumohemotórax
10. Nefrolitiasis/cistolitiasis
11. Hidronefrosis
12. [Criptorquidia](#) en los hombres
13. [Estrabismo](#)
14. Errores refractivos ([miopía](#), astigmatismo)
15. [Glaucoma](#) / presión intraocular elevada

- **Criterios mínimos sugerentes para los SEDMc**

-En el nacimiento o en la primera infancia: criterios mayores (1)

- Contracturas congénitas múltiples Y (2) Rasgos craneofaciales característicos
- En la adolescencia y en la edad adulta: Criterios mayores (1)
- Contracturas congénitas múltiples Y (3) Rasgos cutáneos característicos

La prueba molecular confirmatoria es obligatoria para llegar a un diagnóstico final.

▪ **Base Molecular**

El SEDmc es causado por mutaciones bialélicas en CHST14, que codifica D4ST1, un gen de un solo exón que codifica la carbohidrato sulfotransferasa 14 o dermatan 4-O-sulfotransferasa 1, una enzima implicada en la biosíntesis del dermatan sulfato GAG. Cataliza la 4-O-sulfatación de N-acetilgalactosamina (GalNAc) en la secuencia «ácido L-idurónico (IdoA) -GalNAc» inmediatamente después de la epimerización del ácido D-glucurónico (GlcA) a IdoA por dermatosulfato epimerasa (DSE).

Se han identificado algunas mutaciones en el gen DSE, que codifica DSE, en pacientes con un fenotipo similar.

▪ **Verificación del diagnóstico**

Está indicada la detección molecular mediante resecuenciación dirigida de un panel genético que incluye CHST14 y DSE. Dicho panel genético también incluye otros genes asociados con fenotipos que se superponen clínicamente con mcEDS, tales como PLOD1, FKBP14, ZNF469, PRDM5, B4GALT7, B3GALT6 y SLC39A13. Alternativamente, el WES puede ser realizado. Cuando ninguna, o sólo una, mutación causante se identifica, este enfoque debe complementarse con una estrategia de detección de CNV para identificar grandes deleciones o duplicaciones en estos genes.

La ausencia de estos hallazgos genéticos confirmatorios no excluye el diagnóstico de SEDmc, ya que tipos específicos de mutaciones (por ejemplo, mutaciones intrónicas profundas) pueden pasar desapercibidos por las técnicas moleculares de diagnóstico estándar. En caso de que no se identifiquen mutaciones CHST14 o DSE, se deben considerar diagnósticos alternativos.

“El SEDmc es causado por mutaciones bialélicas en CHST14, que codifica D4ST1, un gen de un solo exón que codifica la carbohidrato sulfotransferasa 14 o dermatan 4-O-sulfotransferasa 1, una enzima implicada en la biosíntesis del dermatan sulfato GAG”.

SED miopático (SEDm)

▪ **Herencia**

Autosómica dominante o autosómica recesiva

▪ **Criterios mayores**

1. [Hipotonía](#) muscular congénita y/o [atrofia](#) muscular, que mejora con la edad⁴¹
2. Contracturas de las articulaciones proximales (rodilla, cadera y codo) ⁴²
3. Hiper movilidad de las articulaciones distales

▪ **Criterios menores**

1. -Piel suave y pastosa

2. -Cicatrices atróficas
3. -Retraso del desarrollo motor
4. -Miopatía en la biopsia muscular

▪ **Criterios clínicos mínimos sugerentes para SEDm**

– Criterio mayor (1): [hipotonía](#) congénita del músculo que mejora con la edad
Más

– otro criterio mayor

– Y/o: tres criterios menores

La prueba molecular confirmatoria es obligatoria para llegar a un diagnóstico final.

▪ **Base molecular**

El SEDm es causada por mutaciones heterocigóticas o bialélicas en COL12A1, que codifica el colágeno tipo XII. El fenotipo clínico se superpone con las miopatías relacionadas con el colágeno tipo VI, es decir, la miopatía de Bethlem y la distrofia muscular congénita de Ullrich. Actualmente se desconoce si otros genes aún no descubiertos están asociados con este fenotipo.

▪ **Verificación del diagnóstico**

Está indicada la detección molecular mediante resecuenciación dirigida de un panel genético que incluye COL12A1. Dicho panel genético también incluye otros genes asociados con fenotipos que se superponen clínicamente con SEDm, tales como COL6A1, COL6A2, COL6A3. Alternativamente, el WES puede ser realizado. Cuando ninguna, o sólo una, mutación causante se identifica, este enfoque debe complementarse con una estrategia de detección de CNV para identificar grandes deleciones o duplicaciones en estos genes.

La ausencia de estos hallazgos confirmatorios no excluye el diagnóstico, ya que tipos específicos de mutaciones (por ejemplo, mutaciones intrónicas profundas) pueden pasar desapercibidos por las técnicas moleculares de diagnóstico estándar, y otros, aún no descubiertos, pueden estar asociados con este fenotipo. En caso de que no se identifiquen mutaciones de COL12A1, se deben considerar otros diagnósticos, especialmente la distrofia muscular congénita de Ullrich y la miopatía de Bethlem, relacionadas con el colágeno VI.

SED periodontal (SEDp)

▪ **Herencia**

Autosómica dominante

▪ **Criterios mayores**

1. [Periodontitis](#) persistente e intratable de inicio precoz (infancia o adolescencia)
2. Falta de encías adheridas
3. Placas pretibiales

4. Historia familiar de un familiar de primer grado que cumpla con los criterios clínicos

▪ **Criterios menores**

1. Propensión a los hematomas
2. Hipermovilidad articular, principalmente articulaciones distales
3. Hiperextensibilidad y fragilidad de la piel ⁴⁰, cicatrices anormales (anchas o atróficas)
4. Aumento de la tasa de infecciones
5. Hernias
6. Rasgos faciales marfanoides
7. [Acrogeria](#)
8. Vasculatura prominente

▪ **Criterios mínimos sugerentes para SEDp**

- Criterio mayor (1): [periodontitis](#) severa e intratable de inicio precoz (infancia o adolescencia)
- O Criterio mayor (2): falta de encía adherida

Más

- Al menos otros dos criterios mayores y un criterio menor
- La prueba molecular confirmatoria es obligatoria para llegar a un diagnóstico final.

▪ **Base molecular**

SEDp es causada por mutaciones de ganancia de función heterocigóticas en C1R o C1S, codificando las subunidades C1r y C1s del primer componente de la vía clásica del complemento.

REFERENCIAS/Bibliografía

- Atzinger CL, Meyer RA, Khoury PR, Gao Z, Tinkle BT. 2011. Cross-sectional and longitudinal assessment of aortic root dilation and valvular anomalies in hypermobile and classic Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr* 158:826–830 e821.
- Baumann M, Giunta C, Krabichler B, Ruschendorf F, Zoppi N, Colombi M, Bittner RE, Quijano-Roy S, Muntoni F, Cirak S, Schreiber G, Zou Y, Hu Y, Romero NB, Carlier RY, Amberger A, Deutschmann A, Straub V, Rohrbach M, Steinmann B, Rostasy K, Karall D, Bonnemann CG, Zschocke J, Fauth C. 2012. Mutations in FKBP14 cause a variant of Ehlers-Danlos syndrome with progressive kyphoscoliosis, myopathy, and hearing loss. *Am J Hum Genet* 90:201–216.
- Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick VA, et al. 1988. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 29:581–594.
- 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). *Am J Med Genet* 77:31–37.

Camerota F, Castori M, Celletti C, Colotto M, Amato S, Colella A, Curione M, Danese C. 2014. Heart rate, conduction and ultrasound abnormalities in adults with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Clin Rheumatol* 33:981–987.

Dolan AL, Mishra MB, Chambers JB, Grahame R. 1997. Clinical and echocardiographic survey of the Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Rheumatol* 36:459–462.

Giunta C, Elçioglu NH, Albrecht B, Eich G, Chambaz C, Janecke AR, Yeowell H, Weis M, Eyre DR, Kraenzlin M, Steinmann B. 2008. Spondylocheiro dysplastic form of the Ehlers-Danlos syndrome—An autosomal-recessive entity caused by mutations in the zinc transporter gene SLC39A13. *Am J Hum Genet* 82:1290–1305.

Hakim AJ, Grahame R. 2003. A simple questionnaire to detect hypermobility: An adjunct to the assessment of patients with diffuse musculoskeletal pain. *Int J Clin Pract* 57:163–166.

Hautala T, Heikkinen J, Kivirikko KI, Myllyla R. 1993. A large duplication in the gene for lysyl hydroxylase accounts for the type VI variant of Ehlers-Danlos syndrome in two siblings. *Genomics* 15:399–404.

Kahana M, Feinstein A, Tabachnic E, Schewach-Millet M, Engelberg S. 1987. Painful piezogenic pedal papules in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *J Am Acad Dermatol* 17:205–209.

Kozanoglu E, Coskun Benlidayi I, Akilli R, Tasal A. 2016. Is there any link between joint hypermobility and mitral valve prolapse in patients with fibromyalgia syndrome? *Clin Rheumatol* 35:1041–1044.

Malfait F, Symoens S, Coucke P, Nunes L, De Almeida S, De Paepe A. 2006. Total absence of the alpha2(I) chain of collagen type I causes a rare form of Ehlers-Danlos syndrome with hypermobility and propensity to cardiac valvular problems. *J Med Genet* 43:e36.

Malfait F, Symoens S, De Backer J, Hermanns-Le T, Sakalihasan N, Lapiere CM, Coucke P, De Paepe A. 2007a. Three arginine to cysteine substitutions 4 in the pro-alpha (I)-collagen chain cause Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial rupture in early adulthood. *Human Mutation* 28:387–395.

Malfait F, Symoens S, De Backer J, Hermanns-Le T, Sakalihasan N, Lapiere CM, Coucke P, De Paepe A. 2007b. Three arginine to cysteine substitutions in the pro-alpha (I)-collagen chain cause Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial rupture in early adulthood. *Hum Mutat* 28:387–395.

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. *Am J Med Genet A* 140A:129–136.

McKay MJ, Baldwin JN, Ferreira P, Simic M, Vanicek N, Hiller CE, Nightingale EJ, Moloney NA, Quinlan KG, Pourkazemi F, Sman AD, Nicholson LL, Mousavi SJ, Rose K, Raymond J, Mackey MG, Chard A, Hubscher M, Wegener C, Fong Yan A, Refshauge KM, Burns J, Norms Project C. 2016. 1000 Norms Project: Protocol of a cross-sectional study cataloging human variation. *Physiotherapy* 102:50–56.

Mulvey MR, Macfarlane GJ, Beasley M, Symmons DP, Lovell K, Keeley P, Woby S, McBeth J. 2013. Modest association of joint hypermobility with disabling and limiting musculoskeletal pain: Results from a large-scale general population-based survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:1325–1333.

Poppe H, Hamm H. 2013. Piezogenic papules in Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr* 163:1788.

Pyeritz RE, Loeys B. 2012. The 8th international research symposium on the Marfan syndrome and related conditions. *Am J Med Genet A* 158A:42–49.

Remvig L, Duhn PH, Ullman S, Kobayasi T, Hansen B, Juul-Kristensen B, Jurvelin JS, Arokoski J. 2009. Skin extensibility and consistency in patients with Ehlers-Danlos syndrome and benign joint hypermobility syndrome. *Scand J Rheumatol* 38:227–230.

Remvig L, Jensen DV, Ward RC. 2007. Are diagnostic criteria for general joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome based on reproducible and valid tests? A review of the literature. *J Rheumatol* 34:798–803.

Ritelli M, Dordoni C, Venturini M, Chiarelli N, Quinzani S, Traversa M, Zoppi N, Vascellaro A, Wischmeijer A, Manfredini E, Garavelli L, Calzavara-Pinton P, Colombi M. 2013. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: Identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. *Orphanet J Rare Dis* 8:58.

Rohrbach MSH, Porter LF, Burkitt-Wright EM, Brer C, Janecke A, Bakshi M, Sillence D, Al-Hussain H, Baumgartner M, Steinmann B, Black GC, Manson FD, Giunta C. 2013. ZNF469 frequently mutated in the brittle cornea syndrome (BCS) is a single exon gene possibly regulating the expression of several extracellular matrix components. *Mol Genet Metab* 109:289–295.

Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, Dean WB, Taylor G, van Vlijmen IM, van Haren B, Miller WL, Bristow J. 2001. A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Engl J Med* 345:1167–1175.

Schwarze U, Hata R, McKusick VA, Shinkai H, Hoyme HE, Pyeritz RE, Byers PH. 2004. Rare autosomal recessive cardiac valvular form of Ehlers-Danlos syndrome results from mutations in the COL1A2 gene that activate the nonsense-mediated RNA decay pathway. *Am J Hum Genet* 74:917–930.

Smits-Engelsman B, Klerks M, Kirby A. 2011. Beighton score: A valid measure for generalized hypermobility in children. *J Pediatr* 158:119–123 123 e111-114.

Soucie JM, Wang C, Forsyth A, Funk S, Denny M, Roach KE, Boone D, Hemophilia Treatment Center N. 2011. Range of motion measurements: Reference values and a database for comparison studies. *Haemophilia* 17:500–507.

Symoens S, Syx D, Malfait F, Callewaert B, De Backer J, Vanakker O, Coucke P, De Paepe A. 2012. Comprehensive molecular analysis demonstrates type V collagen mutations in over 90% of patients with classic EDS and allows to refine diagnostic criteria. *Hum Mutat* 33:1485–1493.

Talhaoui I, Bui C, Oriol R, Mulliert G, Gulberti S, Netter P, Coughtrie MW, Ouzzine M, Fournel-Gigleux S. 2010. Identification of key functional residues in the active site of human β 1, 4-galactosyltransferase 7: A major enzyme in the glycosaminoglycan synthesis pathway. *J Biol Chem* 285:37342–37358.

Weerakkody RA, Vandrovцова J, Kanonidou C, Mueller M, Gampawar P, Ibrahim Y, Norsworthy P, Biggs J, Abdullah A, Ross D, Black HA, Ferguson D, Cheshire NJ, Kazkaz H, Grahame R, Ghali N, Vandersteen A, Pope FM, Aitman TJ. 2016. Targeted next-generation sequencing makes new molecular diagnoses and expands genotype-phenotype relationship in Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med* 18:1119–1127.

Zoppi N, Chiarelli N, Cinquina V, Ritelli M, Colombi M. 2015. GLUT10 deficiency leads to oxidative stress and non-canonical α 3 integrin-mediated TGF β signalling associated with extracellular matrix disarray in arterial tortuosity syndrome skin fibroblasts. *Hum Mol Genet* 24:6769–6787.

Zou Y, Zwolanek D, Izu Y, Gandhi S, Schreiber G, Brockmann K, Devoto M, Tian Z, Hu Y, Veit G, Meier M, Stetefeld J, Hicks D, Straub V, Voermans NC, Birk DE, Barton ER, Koch M, Bonnemann CG 2014. Recessive and dominant mutations in COL12A1 cause a novel EDS/myopathy overlap syndrome in humans and mice. *Hum Mol Genet* 23:2339–2352

Bibliografía

1. *Síndromes de Ehlers-Danlos – ANSEDH*. (s. f.). <https://ansedh.org/sindromes-de-ehlers-danlos/>
2. Del Síndrome de Ehlers-Danlos, A. N. (2022, 13 octubre). ¿Cuál es el origen de los síndromes de Ehlers-Danlos? | CinfaSalud. *Cinfasalud*. <https://cinfasalud.cinfa.com/p/sindromes-de-ehlers-danlos/>
3. Rinavera, V. (s. f.). *GENES y CROMOSOMAS EN EL EHLERS DANLOS*. <https://ehlersdanlos-info-mas-mi-experiencia.blogspot.com/2017/06/genes-y-cromosomas-en-el-ehlers-danlos.html>
4. Almeida, N. (2013b, octubre 1). *Síndrome de Ehlers-Danlos* [Diapositivas]. SlideShare. <https://es.slideshare.net/NatachaAlmeida/cromossomo2#18>
5. *Síndrome de Ehlers-Danlos | Sobre la enfermedad | GARD*. (s. f.). <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12323/sindrome-de-ehlers-danlos>