



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR. SILVESTRE FRENK FREUND”

SÍNDROMES EHLERS-DANLOS: DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE UN GRUPO DE PACIENTES ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:

GRADO DE ESPECIALISTA EN:

GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:

PEDRO EMMANUEL MERAZ MONTOYA

TUTOR:

DR. JUAN CARLOS HUICOCHEA MONTIEL

PROFESOR TITULAR Y MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GENÉTICA MÉDICA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRIA DR. SILVESTRE FRENK FREUND DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.



CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DE 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Alumno.

Dr. Pedro Emmanuel Meraz Montoya

Médico residente Genética Médica. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund del Centro Médico Nacional siglo XXI Teléfono: 8717358660 Correo electrónico: pemmanuel444@gmail.com

Tutor.

Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel

Servicio de Genética Médica. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund del Centro Médico Nacional siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 56276900 Ext. 22281 Correo electrónico: juan.huicochea@imss.gob.mx

ÍNDICE

1)	DICTAMEN DE PROTOCOLO APROBADO-----	1
2)	RESUMEN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN-----	2
3)	MARCO TEORICO	
	a) Introducción-----	7
	b) Historia-----	8
	c) Epidemiología-----	10
	d) Características clínicas-----	11
	e) Fisiopatología/Mecanismos moleculares-----	14
	f) Clasificación de los Síndromes Ehlers-Danlos-----	17
	g) Abordaje diagnóstico-----	29
	h) Diagnóstico diferencial-----	31
	i) Complicaciones -----	32
	j) Manejo y tratamiento-----	32
4)	ANTECEDENTES-----	34

5)	JUSTIFICACION-----	35
6)	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	36
7)	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN-----	36
8)	OBJETIVO GENERAL-----	36
a)	Objetivos específicos primarios-----	36
b)	Objetivos específicos secundarios-----	37
9)	MATERIAL Y METODOS-----	37
a)	Diseño de estudio-----	37
b)	Lugar del estudio-----	37
c)	Población del estudio-----	37
d)	Criterios de selección-----	38
e)	Tipo de muestreo-----	38
f)	Tamaño de la muestra-----	38
g)	Variables-----	39
10)	DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO-----	61
11)	ANALISIS ESTADISTICO-----	63

12)	ASPECTOS ETICOS-----	63
13)	RECURSOS-----	64
14)	FINANCIAMIENTO-----	64
15)	FACTIBILIDAD-----	64
16)	RESULTADOS-----	65
17)	DISCUSIÓN-----	94
18)	CONCLUSIONES-----	102
19)	LIMITACIONES-----	103
20)	PERSPECTIVAS A FUTURO-----	104
21)	REFERENCIAS-----	104
22)	ANEXOS-----	108



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3603**.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 042**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121**

FECHA **Miércoles, 08 de diciembre de 2021**

M.E. Juan Carlos Hulcochea Montiel

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **SÍNDROMES EHLERS-DANLOS: DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE UN GRUPO DE PACIENTES ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2021-3603-069

ATENTAMENTE


Dra. Rocio Cárdenas Navarrete
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

RESUMEN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Síndromes Ehlers-Danlos: Descripción clínica de un grupo de pacientes atendidos en el Departamento de Genética Médica.

Alumno: Pedro Emmanuel Meraz Montoya R1 Genética Médica

Tutor: Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel. Profesor titular y médico adscrito del servicio de Genética Médica de UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

MARCO TEÓRICO: Los síndromes Ehlers-Danlos (SED) son un grupo heterogéneo clínico y genético de trastornos hereditarios del tejido conectivo (THTC) caracterizados por hiper movilidad articular, hiperextensibilidad cutánea y fragilidad tisular. En 1988 la “Nosología de Berlín” reconoció 11 subtipos, definidos en números romanos y basados en sus hallazgos clínicos y su modelo de herencia, pero debido a la interpretación subjetiva de estos, generaron confusión e incertidumbre diagnóstica así como la inclusión de fenotipos similares bajo el amplio diagnóstico de SED. Con la elucidación de las bases bioquímicas y moleculares de los SED, una revisión clasificada, llamada la “Nosología de Villefranche” fue publicada en 1998, esta clasificación delineó 6 subtipos, para los cuales fueron definidos criterios mayores y menores, los números romanos se sustituyeron con nombres descriptivos que capturaban las manifestaciones más distintivas de cada síndrome. Desde su publicación, un espectro completamente nuevo de subtipos de SED se ha descrito, así como variantes patogénicas en nuevos genes implicados en pacientes con características clínicas de este grupo de trastornos. (1)

Actualmente se usa la clasificación del Consorcio Internacional de SED del 2017, quien reconoce 13 subtipos, y en cada caso, un conjunto de criterios sugestivos para el diagnóstico; sin embargo, debido a la basta heterogeneidad genética, variabilidad fenotípica y superposición clínica entre los subtipos de SED, así como con otros THTC, el diagnóstico definitivo, a excepción del tipo hiper móvil, se basa en la confirmación molecular con la identificación de las variantes genéticas causales. El modelo de herencia de estas entidades puede ser autosómica dominante (usualmente resultado de variantes patogénicas en genes codificantes de colágeno que producen un efecto estructural en la proteína) o autosómico recesivo (con frecuencia en genes involucrados en la codificación de enzimas modificadoras de colágeno). (2)

Con el advenimiento de las técnicas de secuenciación de nueva generación, se ha generado como resultado la identificación de nuevos genes implicados en los subtipos más raros de SED, como los genes implicados en la estructura y función de la miomatriz o en la biosíntesis de glicosaminoglicanos. Establecer el correcto diagnóstico clínico y molecular tiene importantes implicaciones para su manejo, así como su asesoramiento genético correspondiente. (3)

La mayoría de los pacientes que acuden a consulta médica es secundaria a la sintomatología articular y/o problemas relacionados con fragilidad tisular, como hematomas espontáneos o heridas traumáticas con pobre cicatrización. La edad de presentación es altamente variable, y la prevalencia exacta de cada uno de los subtipos es desconocida. Reportes previos estiman a los SED en 1 de cada 5000 recién nacidos vivos, con el subtipo clásico e hipermóvil conformando el 90% de todos los casos, sin embargo estas estimaciones eran anteriores a los criterios de 2017, por lo que se podrían reducir sus prevalencias. (1)

JUSTIFICACIÓN:

Los pacientes con síndromes Ehlers-Danlos poseen un defecto en la formación y funcionamiento del colágeno, por lo que se encuentran afectados prácticamente todos los aparatos y sistemas del organismo, lo que se traduce en una morbimortalidad significativa. Las complicaciones incluyen disección arterial, ruptura de órganos, dislocación de articulaciones, dolor y fatiga crónica, entre otras. Un diagnóstico adecuado es esencial para mejorar la salud y bienestar general de los pacientes afectados, así como mitigar estas complicaciones, además el conocer de forma precisa el tipo involucrado, nos permitirá realizar de forma oportuna un seguimiento dirigido, así como una comunicación de riesgos personalizada.

En nuestro departamento se desconoce la gama de las características clínicas encontradas en pacientes con SED, así como si cumplen con los criterios de 2017, por lo que la realización de este estudio sería de utilidad para la mejor orientación diagnóstica y seguimiento dirigido de los pacientes atendidos en este departamento, y para contribuir en la generación de conocimiento acerca de la prevalencia de cada uno de estos síndromes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Los síndromes Ehlers-Danlos, son un grupo de entidades clínicas que afectan el tejido conectivo y se cuenta con los Criterios del Consorcio Internacional de SED de 2017 para el establecimiento de su diagnóstico a nivel clínico, mientras que el diagnóstico confirmatorio únicamente se establece por estudio molecular, a excepción del tipo hiper móvil el cual sus criterios clínicos nos brindan el diagnóstico confirmatorio. Actualmente se desconoce la incidencia y prevalencia a nivel mundial de cada uno de los tipos, y la epidemiología que se encuentra reportada está basada en los anteriores criterios nosológicos de Villefranche de 1998, en los cuales solo se describen 6 tipos. Sin embargo, es importante señalar que probablemente exista una subestimación general de estos síndromes, ya que las presentaciones leves con afectación mínima de articulaciones o piel pueden no tener relevancia clínica en el paciente, y este opte por no buscar atención médica. De tal manera, debido a lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

En pacientes menores de 18 años enviados con sospecha de síndromes Ehlers-Danlos al servicio de genética médica UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, entre el periodo comprendido del 01 de agosto de 2011 – 01 de agosto de 2021:

¿Qué serie de criterios clínicos cumplen los pacientes con sospecha de síndromes Ehlers-Danlos?

OBJETIVO GENERAL:

Describir las características clínicas mediante el uso de la Clasificación del Consorcio Internacional de SED de 2017 en pacientes de 0 a 18 años de edad con SED al servicio de genética médica de la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Describir las características presentadas en cada uno de los síndromes, definidos por sus criterios mayores y menores.

Conocer la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas de los pacientes con SED.

Clasificar a cada paciente acorde con los criterios que cumplan en uno de los tipos de los síndromes Ehlers-Danlos

Conocer si presentan superposición fenotípica entre dos o más SED

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Identificar presencia de casos familiares

Describir la frecuencia de las manifestaciones que no están presentes en los criterios clínicos.

Conocer la distribución de las variables demográficas en el grupo de pacientes con SED

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño de estudio: Transversal

Por la maniobra del investigador: Observacional

Por el número de mediciones: Transversal

Por la recolección de datos: Retrospectivo

Por el número de grupos: Descriptivo

Lugar de realización del estudio: Departamento Clínico de Genética Médica del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Población del estudio: Pacientes de la consulta externa del Departamento Clínico de Genética Médica del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, atendidos en el período de 2011 a 2021.

La obtención de los datos se obtendrá a partir de la base de datos de pacientes del departamento de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI y sus expedientes disponibles que se encuentren registrados con los diagnósticos de SED.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico clínico y/o molecular de síndromes Ehlers-Danlos.

Que cuenten con expediente electrónico y/o físico completos.

Que cuenten con una descripción clínica completa utilizada para establecer el diagnóstico.

Criterios de exclusión.

Pacientes con diagnóstico final diferente a síndrome Ehlers-Danlos

Pacientes con expediente incompleto.

Expedientes donde no se especifique las características clínicas utilizadas para establecer el diagnóstico.

Pacientes que no cumplieron el protocolo diagnóstico

Criterios de eliminación:

Pacientes con expediente clínico incompleto

Pacientes con pérdida de seguimiento durante la consulta

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos en el periodo de tiempo mencionado

Tamaño de muestra

No se realizará cálculo del tamaño de muestra. Por factibilidad, se tomarán los datos de todos los pacientes en el periodo de estudio.

RECURSOS

Recursos humanos: investigadores que cuentan con la experiencia suficiente para llevar a cabo esta actividad.

Materiales: expedientes clínicos (físico y electrónico), material de oficina y sistema de cómputo.

FINANCIAMIENTO

No se requiere financiamiento para llevar a cabo el estudio.

FACTIBILIDAD

El estudio es factible ya que se cuenta con el recurso humano y material para realizarlo y no se requiere financiamiento.

MARCO TEÓRICO

Introducción:

Los síndromes Ehlers-Danlos (SED) son un grupo heterogéneo clínico y genético de trastornos hereditarios del tejido conectivo (THTC) caracterizados por hiper movilidad articular, hiperextensibilidad cutánea y fragilidad tisular. En 1988 la “Nosología de Berlín” reconoció 11 tipos, definidos en números romanos y basados en sus hallazgos clínicos y su modelo de herencia, pero debido a la interpretación subjetiva de estos, generaron confusión e incertidumbre diagnóstica, así como la inclusión de fenotipos similares bajo el amplio diagnóstico de SED. Con la elucidación de las bases bioquímicas y moleculares de los SED, una revisión clasificada, llamada la “Nosología de Villefranche” fue publicada en 1998, esta clasificación delineó 6 subtipos, para los cuales fueron definidos criterios mayores y menores, los números romanos se sustituyeron con nombres descriptivos que capturaban las manifestaciones más distintivas de cada síndrome. Desde su publicación, un espectro completamente nuevo de subtipos de SED se ha descrito, así como variantes patogénicas en nuevos genes implicados en pacientes con características clínicas de este grupo de trastornos. (1)

Actualmente se usa la clasificación del Consorcio Internacional de SED del 2017, quien reconoce 13 subtipos, y en cada caso, un conjunto de criterios sugestivos para el diagnóstico; sin embargo, debido a la basta heterogeneidad genética, variabilidad fenotípica y superposición clínica entre los subtipos de SED, así como con otros THTC, el diagnóstico definitivo, a excepción del tipo hiper móvil, se basa en la confirmación molecular con la identificación de las variantes genéticas causales. El modelo de herencia de estas entidades puede ser autosómica dominante (usualmente resultado de variantes patogénicas en genes codificantes de colágeno que producen un efecto estructural en la proteína) o autosómico recesivo (con frecuencia en genes involucrados en la codificación de enzimas modificadoras de colágeno). (2)

Con el advenimiento de las técnicas de secuenciación de nueva generación, se ha generado como resultado la identificación de nuevos genes implicados en los subtipos más raros de SED, como los genes implicados en la estructura y función de la miomatriz o en la biosíntesis de glicosaminoglicanos. Establecer el correcto diagnóstico clínico y molecular tiene importantes implicaciones para su manejo, así como su asesoramiento genético correspondiente. (3)

La mayoría de los pacientes que acuden a consulta médica es secundaria a la sintomatología articular y/o problemas relacionados con fragilidad tisular, como hematomas espontáneos o heridas traumáticas con pobre cicatrización. La edad de presentación es altamente variable, y la prevalencia exacta de cada uno de los subtipos es desconocida. Reportes previos estiman a los SED en 1 de cada 5000 recién nacidos vivos, con el subtipo clásico e hipermóvil conformando el 90% de todos los casos, sin embargo, estas estimaciones eran anteriores a los criterios de 2017, por lo que se podrían reducir sus prevalencias. (1)

Historia:

El síndrome lleva el nombre de Edvard Ehlers, dermatólogo danés, (1863-1937) y Henri-Alexandre Danlos, dermatólogo francés (1844-1912). Y en 1936, el médico inglés Frederick Parkes-Weber, sugirió que el trastorno se llamara "Síndrome de Ehlers-Danlos" (Enerson, 2004).

Hipócrates se percató de esta condición en el año 400 a. C. en su escrito "sobre aire, agua y lugares", en donde reportaba a los nómadas y los escitas con articulaciones más laxas así como la presencia de múltiples cicatrices. En aquel tiempo se pensaba que estos individuos eran resultado de la aplicación de cauterización en un intento de endurecer las articulaciones (Littre, 1840) (4)

No fue hasta el año de 1657 cuando el cirujano holandés Job Janszoon van Meek'ren, observó a un niño de origen español el cual poseía una hiperextensibilidad exagerada de la piel. El chico, de nombre George Albes, era presentado regularmente en la Academia de Leyland, donde quedó constatada la notable anomalía en su piel. George tenía la capacidad de estirar la piel de la barbilla llegando a la altura de su pecho e incluso cubrir sus ojos, y la piel de sus rodillas podía llegar a medir hasta medio metro, sin embargo,

este fenómeno inusual, se encontraba limitado al lado derecho de su cuerpo (Beighton, 1970). Paganini (1782-1840), el mundialmente famoso 'Virtuso en Excelsis', realizó hazañas sin precedentes como violinista; poseía una complexión delgada, articulaciones hipermóviles, y deformidad torácica, características altamente sugestivas de síndrome Ehlers Danlos (Mckusick, 1972).

La primera descripción completa de un síndrome con presencia de laxitud y fragilidad de la piel asociadas con la hiper movilidad de las grandes articulaciones se publicó en 1892 cuando El Dr. Tschernogobow presentó a dos pacientes en la Sociedad de Venereología y Dermatología de Moscú (Tschernogobow, 1892). Uno de ellos era un varón de 17 años con epilepsia que sufría de fragilidad e hiperelasticidad de la piel, así como hiper movilidad y luxación de articulaciones y pseudo tumores moluscoides en rodillas, codos y otras áreas. (Tschernogobow, 1892). Jansen (1955) otorgó más crédito a Tschernogobow por su primera descripción clínica detallada. (5)

Durante finales del siglo XIX, algunos individuos con SED aprovecharon su condición demostrando su hiperextensibilidad cutánea a manera de intérpretes en eventos y obras teatrales como la "dama elástica", descrito por Gould y Pyle (1897) o "The India Rubber Man", como lo menciona Wile(1883).

En 1901, Edvard Lauritz Ehlers (1863-1937), dermatólogo danés, dio un mayor reconocimiento al síndrome, cuando publicó detalles de un paciente con articulaciones laxas, hiperextensibilidad de la piel y tendencia a los hematomas. El paciente tenía además antecedentes de retraso motriz y frecuentes subluxaciones de las rodillas, el caso fue estudiado en la Sociedad Dermatológica de Dinamarca en 1899 (Beighton, 1970)

Henri-Alexandre Danlos, médico francés (1844-1912), en 1908, reexaminó a un paciente que había sido estudiado previamente por Hallopeau y de Lepinay con el diagnóstico de xantoma juvenil pseudodiabético (Beighton, 1970). El paciente presentaba lesiones en codos y rodillas. Sin embargo, Danlos, en desacuerdo con este diagnóstico, y con apoyo del doctor Pautier (1908) patólogo, lo ayudó en sus próximas investigaciones. Él sugirió que las lesiones cutáneas eran de origen vascular. (Beighton, 1970).(6)

Epidemiología:

La prevalencia de este trastorno es difícil de establecer debido ya que se han utilizado diferentes criterios diagnósticos y porque su frecuencia varía dependiendo de la etnia, edad y sexo. Existiría en 10% a 15% de la población occidental. Su frecuencia es mayor en los asiáticos y africanos, y en éstos, más que en los caucásicos. Es más frecuente en mujeres y niños. En la mayoría de los casos el compromiso es heterogéneo, lo que dificulta el diagnóstico. (12)

Datos precisos sobre la incidencia y prevalencia para cada uno de los diferentes tipos de SED no se encuentran disponibles. Una incidencia de al menos 1 de cada 5.000 personas para todas las formas de SED fue propuesta en 2002 y no se informó predisposición para alguna etnia en específico, pero la base de esta estimación no se encuentra del todo clara. El diagnóstico de SED hiper móvil por otro lado es más frecuente en mujeres que en hombres, pero si este hallazgo se debe a una mayor prevalencia o manifestaciones más graves en las mujeres se desconoce.

Es de destacar que la prevalencia de los otros tipos de SED es similar en hombres y mujeres 10-12. Se ha estimado que la incidencia de SED clásico es de 1: 20 000 individuos nacidos al año a nivel mundial, mientras que para SED vascular es de 1: 50 000 a 1: 200 000 individuos nacidos por año a nivel mundial. Para SED vascular, las estimaciones de incidencia se derivan del número conocido de variantes patogénicas identificado en laboratorios de diagnóstico en los EE. UU. Y ajustado por la infrarrepresentación de algunas variantes patogénicas que están asociadas con presentaciones más suaves (como variantes nulas y sustituciones de glicina por alanina en el dominio de triple hélice del producto génico de *COL3A1*), y ajustado para estimaciones de la probabilidad proporción de verificación. (1)

Se estima que la prevalencia de SED es de aproximadamente uno de cada 5000 nacimientos, y no existe una predisposición étnica. Sin embargo, es evidente que su incidencia podría aumentar si se tuviera mayor conciencia médica de estas entidades. Los primeros intentos de clasificar los SED dieron lugar a la nosología de Berlín en 1986, en la que se reconocieron 10 subtipos. Con la elucidación de las bases moleculares de varios tipos de SED, dio como resultado el refinamiento de esta clasificación, lo que

condujo a la aparición de la nosología de Villefranche de 1997, en esta clasificación se reconocen seis subtipos, según las características clínicas, modelo de herencia y hallazgos bioquímicos y moleculares. Para cada subtipo se definieron criterios mayores y menores. Con el paso de los años, ha quedado constatado que esta clasificación continúa siendo insuficiente y que muchos pacientes presentan superposición fenotípica con otros subtipos de SED, quienes no podían ser clasificados de forma ambigua en uno de los seis subtipos reconocidos. (5)

La prevalencia percibida de SED en su conjunto ha cambiado en las últimas dos décadas. Poco después de la publicación de la clasificación de Villefranche en 1998, en el que se propusieron criterios clínicos para SED hipermóvil (SEDh) por primera vez, y donde parecía que los criterios clínicos del SEDh se superponían con los del síndrome de hiper movilidad articular (SHA), una afección asociada con hiper movilidad articular, síntomas musculoesqueléticos y sistémicos según lo definido por los criterios revisados de Brighton en 2009, varios años después de la publicación de Villefranche, llegando a la conclusión un grupo de reumatólogos y genetistas experimentados, que los criterios para SED hipermóvil y los criterios revisados de Brighton para SHA eran suficientemente similares, por lo que deben ser considerados como la misma condición hasta que los estudios moleculares puedan determinar lo contrario.(3)

Características clínicas:

Las principales características clínicas de los SED, es que están presentes en diversos grados en cada subtipo, incluyendo hiperextensibilidad de la piel, cicatrización tardía de heridas con cicatrices atróficas, hiper movilidad articular, fácil formación de hematomas y fragilidad generalizada de tejido conectivo blando.

La hiperextensibilidad cutánea es característica de todos los subtipos de SED, excepto el vascular. A diferencia de la piel en los síndromes de cutis laxa, la piel de los pacientes con SED es hiperelástica, lo que significa que se extiende fácilmente y vuelve a abrirse después de soltarse. La piel es a menudo muy suave y aterciopelada al tacto. La cicatrización de la herida se retrasa y da como resultado la formación de cicatrices atróficas ensanchadas, las llamadas "cicatrices de papel de cigarrillo", que se producen

principalmente sobre rodillas, codos, espinillas, frente y mentón. En el tipo vascular, la piel no es hiperextensible, sino delgada y transparente, mostrando el patrón venoso sobre el pecho, abdomen y extremidades. La hiper movilidad articular suele ser generalizada y puede variar en gravedad, esta generalmente se evalúa mediante la escala de Beighton. Al nacer, la luxación congénita de la cadera uni o bilateral puede estar presente. (1)

Hiper movilidad articular generalizada. La hiper movilidad articular es la manifestación más frecuentemente encontrada en la enfermedad, siendo secundaria a la hiper laxitud articular generalizada. La laxitud afecta especialmente a los dedos de manos y pies. En casos extremos la inestabilidad en los dedos de las manos imposibilitaba a los pacientes a realizar actividades cotidianas como conectar interruptores o desenroscar tapones. La inestabilidad de la rodilla y el tobillo son las más frecuentes. Las caderas son hiper extendidas durante la carga para contrarrestar el genu recurvatum, permitiendo de este modo a la pelvis mantenerse en equilibrio con respecto a los pies. (15)

Hiper elasticidad y fragilidad de la piel. Las lesiones en la piel ayudan al diagnóstico precoz de la enfermedad. Con el inicio de la deambulación del niño y los pequeños traumatismos subsecuentes aparecen heridas profundas en codos, rodillas y cara anterior de las piernas. Estas lesiones son relativamente indoloras; los márgenes tienden a retraerse y curar despacio. Las cicatrices resultantes son de características especiales; en algunos casos pueden tener aspecto papiráceo, en otros son atróficas, anchas, delgadas, con arrugas en su interior brillantes y con frecuencia pigmentadas, probablemente debido a la organización de hematomas intradérmicos o subdérmicos. En el tipo IV (vascular) la piel es tan fina que deja transparentar la red venosa subdérmica. (15)

Predisposición a hemorragias. Las manifestaciones hemorrágicas se encuentran en tercer lugar de frecuencia en el síndrome, por detrás de la hiper movilidad de las articulaciones y de la hiper elasticidad de la piel. En algunos pacientes aparecen con facilidad equimosis, hematomas subdérmicos y en planos tisulares profundos. Su localización son los puntos de presión, manifestándose como tumoraciones de gran tamaño en nudillos, codos y rótulas. Según el concepto clásico de la enfermedad, la tendencia hemorrágica en el síndrome de Ehlers-Danlos es más frecuente y severa en el tipo IV, y es dependiente de la fragilidad vascular, el adelgazamiento de la piel y la ruptura

de grandes arterias, más que por defectos en los factores de la coagulación o la función de las plaquetas. (13)

Anomalías del tórax. La depresión del esternón se encuentra con relativa frecuencia. También pueden verse prominencias de una o varias articulaciones condrocostales. Otras veces asimetrías torácicas de menor grado, a veces asociadas a escoliosis torácicas. Ocasionalmente, el cuello es excesivamente largo llamando la atención la verticalización pronunciada de las primeras costillas en las radiografías de tórax. (12)

Anomalías de la columna vertebral. La escoliosis es relativamente frecuente. Parece presentarse en cualquier variante del síndrome, pero es más frecuente en el tipo III y más severa cuando existe alteración del colágeno tipo IV. Con frecuencia no es posible controlar la deformidad con corsés. Este deterioro parece obedecer a la incompetencia de los ligamentos espinales laxos para mantener un balance raquídeo adecuado en presencia de un rápido crecimiento longitudinal. Se ha descrito también deformidad en cifosis, con acuñamiento anterior de los cuerpos vertebrales. Cuando es necesaria la cirugía raquídea en el síndrome para corregir deformidades es posible llevarla a cabo, pero se debe realizar siempre una hemostasia cuidadosa por el riesgo de hemorragia y hematomas y extremando el cuidado de las partes blandas para evitar problemas de cicatrización. (12)

Alteraciones gastrointestinales. En el tracto digestivo superior los principales problemas reportados son reflujo gastroesofágico y saciedad temprana postprandial. A nivel del tracto digestivo inferior se presenta constipación y diarrea. También se han registrado hernia de hiato, prolapso rectal, diverticulitis, diverticulosis y malabsorción intestinal. En el SED vascular, secundario a la fragilidad de los tejidos del tracto gastrointestinal, pueden producirse problemas serios, como la hemorragia y la perforación espontánea de las vísceras. Las principales manifestaciones gastrointestinales en SED hipermóvil son de origen funcional como el síndrome de colon irritable y constipación funcional. (8)

Malformaciones de sistema nervio central. La migraña es más prevalente en mujeres con SED, la vía de origen es una desregulación de la vasculatura cerebral seguida de una propagación actividad eléctrica cortical.

Hipertensión intracraneal idiopática: las hipótesis propuestas son debida a una producción excesiva y reducción en la absorción de líquido cefalorraquídeo, e incremento en la presión venosa cerebral secundario a focos de estenosis.

Malformación de Chiari tipo 1: sobre todo reportado en SED hipermóvil, la incidencia se desconoce, pero la relación mujer-varón es 9:1, y se define como el descenso de las amígdalas cerebelosas proyectándose en forma de cono hacia el canal espinal a través del foramen magno debido a un compartimento cerebelar reducido. (9)

Afección ocular. Puede aparecer ectopia de cristalino, aunque es menos frecuente que en el síndrome de Marfan. La piel sobre los ojos puede ser redundante y la esclerótica con frecuencia es azulada. (14)

Fisiopatología/ Mecanismos moleculares:

La matriz extracelular. El tejido conectivo posee una matriz extracelular (MEC) con una composición específica y conformada durante la embriogénesis y mantenida en la vida adulta. La MEC es una red compleja que proporciona un andamio estructural a las células circundantes y es un depósito de moléculas bioactivas como citosinas y factores de crecimiento que regulan el comportamiento celular.

Los principales componentes de la MEC incluyen proteoglicanos, ácido hialurónico, glicoproteínas adhesivas como fibronectina y lamininas, y proteínas fibrosas como colágenos y elastina. Las trombospondinas, osteopontina, periostina y las tenascinas se consideran proteínas no estructurales, que actúan principalmente como mediadores de las interacciones célula-matriz, que se expresan abundantemente durante el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas y la renovación de tejidos. (10)

El colágeno representa el principal componente estructural de la matriz extracelular y cumple un papel central en la integridad estructural de diversos trastornos del tejido conectivo. El colágeno se encarga de la adhesión celular, quimiotaxis y migración celular. Su característica molecular es su estructura de triple hélice de cadenas alfa.

El colágeno tipo I es el más abundante en hueso, dermis, tendón y córnea. El colágeno tipo III se presenta en la túnica media de los vasos sanguíneos y órganos huecos. El

colágeno tipo V se encuentra ampliamente distribuido, especialmente en dermis, tendón y músculos, cumpliendo un rol en la fibrillogénesis del colágeno tipo I.

La fibronectina es una glucoproteína fibrilar que se encarga de ensamblarse a manera de fibras y enlazar colágenos, fibrina, proteoglicanos, receptores de superficie celular, y, durante el proceso cicatricial, forma una matriz provisional de fibrina, formación de tejido de granulación y reepitelización. Las integrinas son receptores específicos de superficie celular que median las complejas interacciones célula-matriz, se encargan de unir a la MEC con el citoesqueleto mediante su dominio extracelular con colágenos y otras proteínas de matriz, y al extremo citoplasmático con los componentes del citoesqueleto (actina, vinculina, taxilina, paxilina). (11)

Dicho esto, los defectos moleculares en genes codificantes para elementos de la MEC, ocasionan defectos del tejido conectivo, como los SED, la osteogénesis imperfecta, síndrome Marfan, síndrome Loeys-Dietz, entre otros, y se caracterizan por un involucramiento multisistémico con especial énfasis a nivel cardiovascular, músculo esquelético y cutáneo. Las consecuencias dependen del desbalance entre los efectos extracelulares como una secreción reducida y mal plegamiento proteico, y consecuencias a nivel intracelular como activación de apoptosis, disfunción del retículo endoplásmico y alteración en la autofagia. (17)

Estructura y procesamiento del colágeno fibrilar. Los primeros tipos de SED en los cuales los fundamentos a nivel bioquímico y molecular fueron identificados, se producen por defectos en la estructura primaria, procesamiento o modificación del procolágeno fibrilar tipos I, III y V.

Estos procolágenos son moléculas triméricas que consisten en cadenas polipeptídicas idénticas (homotrímeros) o genéticamente distintas (heterotrímero), que se denominan como cadenas pro α y que forman estructuras típicas de triple hélice caracterizado por la triple repetición Gly-Xaa-Yaa, que comprende glicina y otros dos aminoácidos. (7)

Los procolágenos se escinden para formar moléculas de colágeno maduras, mediados por ADAMTS que pertenece a la familia de las metaloproteinasas y la proteína morfogénica ósea 1 (BMP1) / proteinasas de tipo toloide que cumplen la función de lisil

oxidasa. Esta escisión inicia la formación de fibrillas de colágeno para posteriormente estabilizarse mediante formación de reticulación intermolecular. (9)

Defectos en el procolágeno tipo V. El principal defecto en el 75% de las variantes patogénicas en el gen *COL5A1* es la haploinsuficiencia lo que da lugar a un fenotipo de SED clásico. Los estudios de fibroblastos in vitro de pacientes con SED clásico revelaron desorganización de los componentes de la MEC, así como a nivel de receptores específicos de colágeno y de fibronectina. Aproximadamente el 10% de los individuos con SED clásico no poseen alteraciones en el colágeno tipo V, sugiriendo variantes en genes causales aún no dilucidadas, como variantes intrónicas profundas que afecten el sitio de corte y empalme y rearreglos genómicos.

Defectos en el procolágeno tipo III. Las variantes patogénicas en estado heterocigoto en *COL3A1* producen el fenotipo de SED vascular. Cerca de un tercio de estas variantes se explican por el mecanismo de la sustitución de una glicina en el repetido trinucleótido de Gli-Xaa-Yaa. Los estudios ultraestructurales a nivel de piel de individuos con SED vascular demostraron adelgazamiento de la dermis, grados variables de dilatación del retículo endoplásmico, y alteración en el tamaño y distribución de las fibrillas de colágeno mayores

Defectos en el procolágeno tipo I. Variantes patogénicas en estado heterocigoto en *ADAMTS2* y *COL1A1* producen el fenotipo de SED con dermatosparaxis y artrocalasia respectivamente, afectando la síntesis y estructura del procolágeno tipo I. Los datos pivote del SED con dermatosparaxis son fragilidad tisular extrema, hemorragias y piel progresivamente redundante, mientras que el SED con artrocalasia se caracteriza por hipermovilidad articular generalizada y luxación congénita de la cadera. El parecido de ambos síndromes sobre todo a nivel cutáneo se puede explicar por la actividad enzimática de la n-proteinasa de procolágeno, *ADAMTS3* y *ADAMTS14*. (13)

Clasificación de los síndromes Ehlers Danlos:

Síndrome Ehlers Danlos clásico (SEDC).

Modelo de herencia: Autosómico dominante.

Criterios mayores:

1. Hiperextensibilidad De la piel y cicatrices atróficas.
2. Hipermovilidad articular generalizada (HAG).

Criterios menores:

1. Hematomas al mínimo contacto.
2. Piel suave y pastosa.
3. Fragilidad cutánea (rotura traumática).
4. Pseudotumores moluscoides.
5. Esferoides subcutáneos.
6. Hernia (o antecedentes de ella).
7. Pliegues epicánticos.
8. Complicaciones de la hipermovilidad articular (ejemplos, esguinces, luxaciones, subluxaciones, dolor, pie plano).
9. Historial de familiares de primer grado que cumplan con los criterios clínicos.

Criterios mínimos sugestivos para síndrome Ehlers-Danlos clásico:

- El criterio mayor de hiperextensibilidad de la piel y atrofia cutánea más el criterio mayor de hipermovilidad articular generalizada y/o por lo menos 3 criterios menores.
- El diagnóstico molecular es necesario para confirmar el diagnóstico.

Síndrome Ehlers-Danlos similar al clásico.

Modelo de herencia: Autosómico recesivo.

Criterios mayores:

1. Hiperextensibilidad de la piel, con textura aterciopelada y ausencia de cicatrices hipertróficas.
2. Hiper movilidad articular generalizada con o sin luxaciones recurrentes (principalmente hombro y tobillo).
3. Hematomas al mínimo contacto/ espontáneos.

Criterios menores:

1. Deformidades del pie: ancho, plano, hallux valgus, pápulas piezogénicas, braquidactilia con piel excesiva.
2. Edema de miembros inferiores en ausencia de falla cardíaca.
3. Debilidad muscular leve proximal y distal.
4. Polineuropatía axonal.
5. Atrofia de los músculos de la mano y el pie.
6. Manos acrogéricas, clinodactilia, braquidactilia, dedos en forma de mazo.
7. Prolapso vaginal/ uterino/ rectal.

Criterios mínimos sugestivos para Síndrome Ehlers-Danlos similar al clásico

- Los 3 criterios mayores y un historial familiar compatible con un modelo de herencia autosómico recesivo.
- El estudio molecular es necesario para alcanzar el diagnóstico confirmatorio.

Síndrome Ehlers-Danlos cardíaco-valvular.

Modelo de herencia: Autosómico Recesivo.

Criterios mayores:

1. Problemas cardíaco-valvulares graves y progresivos (especialmente a nivel de válvula aórtica y mitral).
2. Compromiso en piel: hiperextensibilidad, cicatrices atróficas, adelgazamiento de piel, hematomas al mínimo contacto.
3. Hiper movilidad articular (generalizada o limitada a articulaciones pequeñas).

Criterios menores:

1. Hernia inguinal.
2. Deformidad de tórax (especialmente pectus excavatum).
3. Luxaciones articulares.
4. Deformidades del pie: ancho, plano, hallux valgus, pápulas piezogénicas, braquidactilia con piel excesiva.

Criterios mínimos sugestivos para Síndrome Ehlers-Danlos cardíaco-valvular:

- El criterio mayor de problemas cardíaco-valvulares graves y progresivos (especialmente a nivel de válvula aórtica y mitral) y un historial familiar compatible con un modelo de herencia autosómico recesivo más otro criterio mayor o por lo menos dos criterios menores.
- El estudio molecular es necesario para alcanzar el diagnóstico confirmatorio.

Síndrome Ehlers-Danlos vascular

Modelo de herencia: Autosómico Dominante.

Criterios mayores:

1. Historial familiar de síndrome Ehlers-Danlos vascular con una variante patogénica documentada en *COL3A1*.
2. Ruptura arterial a edad temprana.
3. Perforación espontánea de colon sigmoidees en la ausencia de enfermedad diverticular conocida u otra patología de colon.
4. Ruptura uterina durante el tercer trimestre en la ausencia de cesárea tipo corporal y/o desgarro perineal grave.
5. Formación de fístulas carótido-cavernosas en ausencia de trauma.

Criterios menores:

1. Hematomas sin origen relacionado a traumatismo directo y/o sitios inusuales de aparición como mejillas y espalda.
2. Piel adelgazada, translúcida con incremento de visibilidad de las venas.

3. Apariencia facial característica.
4. Neumotórax espontáneo.
5. Acrogeria.
6. Pie equinovaro.
7. Luxación congénita de la cadera.
8. Hiper movilidad de articulaciones pequeñas.
9. Ruptura de músculos y tendones.
10. Queratocono.
11. Recesión y fragilidad gingival.
12. Venas varicosas de inicio temprano (antes de los 30 años en mujeres nulíparas).

Criterios mínimos sugestivos para Síndrome Ehlers-Danlos vascular:

- Un historial familiar de ruptura o disección arterial en individuos menores de 40 años, ruptura de colon sigmoideas sin causa orgánica aparente, o neumotórax espontáneo en la presencia de otras características consistentes con síndrome Ehlers Danlos vascular.
- El estudio molecular es necesario para confirmar el diagnóstico.

Síndrome Ehlers-Danlos Hiper móvil.

Modelo de herencia: autosómica dominante.

Criterio 1-Hiper movilidad articular generalizada:

Son necesarios ≥ 6 para pacientes prepúberes y adolescentes, ≥ 5 para pacientes puberales y mujeres hasta 50 años, y ≥ 4 para aquellos mayores de 50 años.

Criterios 2- Dos o más de los siguientes puntos donde (A-C) deben estar siempre presentes (Ejemplos: A y B; A y C; B y C; A-B-C).

Punto A: Manifestaciones sistémicas de una enfermedad generalizada del tejido conectivo (un total de 5 puntos deben estar presentes).

1. Piel inusualmente suave o aterciopelada.
2. Piel levemente hiper extensible.

3. Estrías inexplicables como en los sitios de la espalda, ingles, muslos, senos, y abdomen en el caso de los adolescentes, hombres o mujeres prepuberales en ausencia de historial de ganancia o pérdida significativa de peso.
4. Pápulas piezogénicas bilaterales en los talones.
5. Hernias abdominales múltiples o recurrentes (umbilical, inguinal, crural, etc).
6. Cicatrices atróficas que involucren por lo menos 2 sitios distintos y sin la formación de cicatrices papiáceas y/o hemosideróticas como las presentes en síndrome Ehlers-Danlos clásico.
7. Prolapso del piso pélvico, uterino, rectal en niños, hombres y mujeres nulíparas sin historial de obesidad mórbida u otras condiciones médicas similares.
8. Apiñamiento dental y paladar alto o estrecho.
9. Aracnodactilia, definida como signo de Steinberg o del pulgar positivo bilateral y signo de Murdoch o de la muñeca positivo bilateral.
10. Relación brazada-talla ≥ 1.05 .
11. Prolapso de la válvula mitral en base a estudio ecocardiográfico.
12. Dilatación de la raíz aórtica con un Z score $>+2$.

Característica B: Historial familiar positivo, definido como uno o más familiares de primer grado, independientemente de los criterios usados para su diagnóstico.

Característica C: Complicaciones musculoesqueléticas (debe estar presente por lo menos una):

1. Dolor musculoesquelético en dos o más extremidades, de forma recurrente con una duración de por lo menos 3 meses.
2. Dolor crónico y generalizado con una duración ≥ 3 meses.
3. Luxaciones articulares recurrentes o inestabilidad articular franca, en ausencia de trauma (a o b) a: tres o más luxaciones no traumáticas en dos diferentes articulaciones ocurriendo en diferentes momentos y b: confirmación médica de inestabilidad articular en 2 o más sitios en ausencia de trauma.

Criterio 3. Todos los siguientes prerequisites deben estar presentes:

1. Ausencia de inusual fragilidad cutánea.
2. Exclusión de otros trastornos hereditarios del tejido conectivo, incluyendo condiciones autoinmunitarias. En aquellos con trastorno hereditario del tejido conectivo ya conocido (ejemplo lupus, artritis reumatoide) criterios adicionales para SED hiper móvil son necesarios, los cuales son cumplir las características A y B del criterio 2. (El criterio C es inválido en esta situación).

Exclusión de diagnósticos alternativos que incluyan hiper movilidad articular, como enfermedades neuromusculares (miopatía de Betlem) u otros trastornos hereditarios del tejido conectivo (ejemplo otros tipos de SED, síndrome Loeys-Dietz, síndrome Marfan).

Síndrome Ehlers Danlos con artrocalasia:

Modelo de herencia: autosómica dominante.

Criterios mayores:

1. Luxación congénita de la cadera bilateral.
2. Hiper movilidad articular generalizada grave, con múltiples luxaciones/ subluxaciones.
3. Hiper extensibilidad de la piel.

Criterios menores:

1. Hipotonía muscular.
2. Cifo escoliosis.
3. Osteopenia leve detectada mediante radiografías.
4. Fragilidad de tejidos, incluyendo cicatrices atróficas.
5. Piel con tendencia a hematomas al mínimo contacto.

Criterios mínimos sugestivos para Síndrome Ehlers-Danlos con artrocalasia:

-El criterio mayor de luxación congénita de cadera bilateral más el criterio mayor de hiper extensibilidad de la piel o el criterio mayor de hiper movilidad articular generalizada

grave, con múltiples luxaciones/ subluxaciones y por lo menos otros dos criterios menores.

- El estudio molecular es necesario para confirmar el diagnóstico.

Síndrome Ehlers-Danlos con dermatosparaxis.

Modelo de herencia: autosómico recesivo.

Criterios mayores:

1. Extrema fragilidad de piel con lesiones cutáneas laceradas congénitas o postnatales.
2. Características craneofaciales clásicas, las cuales son evidentes al nacimiento o infancia temprana, o aparecen en infancia tardía (Ojos prominentes, edematosos y con excesiva piel periorbitaria, pliegues epicánticos, escleróticas azules, fontanelas prominentes, cierre retardado de suturas y mandíbula hipoplásica).
3. Piel laxa y redundante, con excesivos pliegues a nivel de muñecas y tobillos.
4. Arrugamiento de palmas de las manos.
5. Piel con tendencia a hematomas al mínimo contacto, con riesgo de desarrollo de hematomas subcutáneos y hemorragia.
6. Hernia umbilical.
7. Restricción del crecimiento postnatal.
8. Extremidades acortadas (manos y pies).
9. Complicaciones perinatales debido a la fragilidad del tejido conectivo.

Criterios menores:

1. Piel con textura suave y pastosa.
2. Hiperextensibilidad de la piel.
3. Cicatrices atróficas.
4. Hipermovilidad articular generalizada.
5. Complicaciones secundarias a fragilidad visceral (ruptura de vejiga o diafragma, prolapso rectal).
6. Retardo del desarrollo motriz.

7. Osteopenia.
8. Hirsutismo.
9. Anomalías dentarias.
10. Errores oculares de la refracción (especialmente miopía y astigmatismo).
11. Estrabismo.

Criterios mínimos sugestivos para Síndrome Ehlers-Danlos con dermatosparaxis:

- El criterio mayor de extrema fragilidad de piel con lesiones cutáneas laceradas congénitas o postnatales y el criterio mayor de características craneofaciales clásicas más otro criterio mayor y/o por lo menos tres criterios menores.
- El estudio molecular es necesario para confirmar el diagnóstico.

Síndrome Ehlers-Danlos con cifoescoliosis.

Modelo de herencia: autosómico recesivo.

Criterios mayores:

1. Hipotonía muscular congénita.
2. Cifoescoliosis congénita de inicio temprano (progresiva a no progresiva).
3. Hiper movilidad articular generalizada con luxaciones/subluxaciones (hombros, caderas, y rodillas principalmente).

Criterios menores:

1. Hiperextensibilidad de la piel.
2. Piel con tendencia a hematomas al mínimo contacto.
3. Ruptura/aneurisma de arterias de calibre mediano.
4. Osteopenia/osteoporosis.
5. Escleróticas azules.
6. Hernia (umbilical o inguinal).
7. Deformidad del tórax.
8. Hábitus marfanoide.
9. Pie equinvaro.

10. Errores oculares de la refracción (principalmente miopía e hipermetropía).

Criterios mínimos sugestivos para Síndrome Ehlers-Danlos con cifoescoliosis:

- El criterio mayor de hipotonía muscular congénita y el criterio mayor de cifoescoliosis congénita o de inicio temprano más otro criterio mayor y/o por lo menos tres criterios menores.
- El estudio molecular es necesario para confirmar el diagnóstico.

Síndrome de córnea frágil.

Modelo de herencia: autosómico recesivo.

Criterio mayor:

1. Adelgazamiento corneal, con o sin ruptura (grosor corneal por lo general menor a 400 micras).
2. Queratocono de inicio temprano y progresivo.
3. Queratoglobo de inicio temprano y progresivo.
4. Escleróticas azules.

Criterios menores:

1. Enucleación de cicatrices corneales secundarias a rupturas previas.
2. Pérdida progresiva de la profundidad del estroma corneal, especialmente en la zona central.
3. Miopía alta, puede estar incrementado el eje axial.
4. Desprendimiento de retina.
5. Sordera, a menudo con componentes conductivos y neurosensoriales.
6. Membranas timpánicas hipercomplementantes.
7. Displasia del desarrollo de la cadera.
8. Hipotonía en la infancia, usualmente leve.
9. Escoliosis.

10. Aracnodactilia.
11. Hiper movilidad de articulaciones distales.
12. Pie plano, hallux valgus.
13. Contractura de dedos (especialmente del quinto dedo).
14. Piel suave, aterciopelada y translúcida.

Criterios mínimos sugestivos para Síndrome de córnea frágil

- El criterio mayor de adelgazamiento corneal, con o sin ruptura (grosor corneal por lo general menor a 400 micras) más otro criterio mayor y/o por lo menos tres criterios menores.
- El estudio molecular es necesario para confirmar el diagnóstico.

Síndrome Ehlers Danlos espondilodisplásico.

Modelo de herencia: autosómico recesivo.

Criterios mayores:

1. Talla baja (progresiva en la infancia).
2. Hipotonía muscular.
3. Arqueamiento de las extremidades.

Criterios menores:

1. Piel hiperextensible, suave, pastosa, translúcida.
2. Pie plano.
3. Retardo del desarrollo motriz.
4. Osteopenia.
5. Discapacidad intelectual.

Criterios mínimos sugestivos para Síndrome Ehlers-Danlos espondilodisplásico.

- El criterio mayor de talla baja y el criterio mayor de hipotonía muscular más anomalías radiográficas características y por lo menos tres criterios menores.

- El estudio molecular es necesario para confirmar el diagnóstico.

Síndrome Ehlers-Danlos músculocontractural.

Modelo de herencia: autosómico recesivo.

Criterios mayores:

1. Múltiples contracturas congénitas, típicamente de tipo aducción-flexión y/o pie equinovaro.
2. Características craneofaciales clásicas, las cuales son más evidentes en el nacimiento e infancia temprana.
3. Elementos cutáneos característicos como piel hiperextensible, con tendencia a hematomas al mínimo contacto, cicatrices atróficas, arrugamiento palmar.

Criterios menores:

1. Luxaciones crónicas/ recurrentes.
2. Deformidad del tórax.
3. Anomalías espinales (escoliosis, cifoescoliosis).
4. Dedos peculiares (ahusados, cilíndricos, etc).
5. Deformidades del pie progresivas (valgo, plano, cavo).
6. Hematomas subcutáneos extensos.
7. Constipación crónica.
8. Divertículos en colon.
9. Neumotórax/ neumo-hemotórax.
10. Hidronefrosis.
11. Criptorquidia.
12. Estrabismo.
13. Errores oculares de la refracción (principalmente miopía y astigmatismo).
14. Glaucoma/incremento de la presión intraocular.

Criterios mínimos sugestivos para Síndrome Ehlers-Danlos músculocontractural:

- Al nacimiento o en la infancia temprana el criterio mayor de múltiples contracturas congénitas y características craneofaciales clásicas.
- En la adolescencia y edad adulta el criterio mayor de múltiples contracturas congénitas y características craneofaciales clásicas.
- El estudio molecular es necesario para confirmar el diagnóstico.

Síndrome Ehlers-Danlos miopático

Modelo de herencia: autosómica dominante/recesivo.

Criterios mayores:

1. Hipotonía muscular congénita y/o atrofia muscular, que mejora con la edad.
2. Contractura de articulaciones proximales (rodilla, cadera y codos).
3. Hiper movilidad de articulaciones distales.

Criterios menores:

1. Piel suave y pastosa.
2. Cicatrices atróficas.
3. Retardo del desarrollo motriz.
4. Miopatía en biopsia muscular.

Criterios mínimos sugestivos para Síndrome Ehlers-Danlos miopático:

- El criterio mayor de hipotonía muscular congénita que mejora con la edad más otro criterio mayor y/o por lo menos tres criterios menores.
- El estudio molecular es necesario para confirmar el diagnóstico.

Síndrome Ehlers-Danlos Periodontal

Modelo de herencia: autosómica dominante.

Criterios mayores:

1. Periodontitis grave e intratable de inicio temprano (infancia o adolescencia).

2. Desprendimiento gingival.
3. Placas pretibiales.
4. Historial familiar de primer grado que cumpla los criterios clínicos.

Criterios menores:

1. Hematomas al mínimo contacto.
2. Hiper movilidad articular, principalmente a nivel distal.
3. Piel con hiperextensibilidad y fragilidad, cicatrices anormales (extensas o atróficas).
4. Incremento en la frecuencia de procesos infecciosos.
5. Hernias.
6. Características faciales marfanoides.
7. Acrogeria.
8. Vasculatura prominente.

Criterios mínimos sugestivos para Síndrome Ehlers-Danlos periodontal:

- El criterio mayor de periodontitis grave e intratable de inicio temprano (infancia o adolescencia) o el criterio mayor de desprendimiento gingival más otro criterio mayor y un criterio menor.
- El estudio molecular es necesario para confirmar el diagnóstico. (2)

Abordaje diagnóstico:

Si se tiene la sospecha diagnóstica de un SED, se debe iniciar el abordaje obteniendo una detallada historia clínica con un énfasis evidente en el historial familiar, realizar preguntas claves como la presencia de hiper movilidad articular generalizada (luxaciones), hematomas al mínimo contacto o hemorragias (al realizar actividades cotidianas diarias como el cepillado de dientes), pobre cicatrización de heridas, o alteraciones del tracto gastrointestinal (hernia hiatal, prolapso rectal).

El historial familiar es importante ya que la mayoría de los tipos de SED tienen un patrón de herencia autosómico dominante. (12)

En cuanto al apartado de la exploración física, la hiperextensibilidad de la piel se deberá de comprobar estirando la piel de las regiones del antebrazo, el dorso de la mano o el cuello. La piel de este grupo de pacientes tiende a ser clara, delgada, frágil y aterciopelada al tacto, y es frecuente encontrar arrugas en manos y cara incluso en edades tempranas. Cicatrices amplias, atróficas, hiperpigmentadas se encuentran regularmente en sitios comunes de trauma como frente, mejillas, codos y rodillas, y justamente en estos sitios es donde pueden aparecer los pseudotumores moluscoides o también llamados esferoides subcutáneos.

La hipermovilidad articular se puede valorar usando los criterios de Beighton, donde un score de 5 sobre 9 en adultos menores de 50 años es suficiente para realizar el diagnóstico.

Diagnóstico molecular: Se deberán de realizar en todos los pacientes que cumplan con los criterios clínicos mínimos requeridos. Debido a la vasta diversidad alélica presente entre los SED, los análisis de secuenciación proveen de correlaciones fenotipo—genotipo, optimizando de esta forma el manejo de complicaciones, identificación de otros familiares afectados, así como ofrecer la oportunidad de un diagnóstico presintomático.

La vía por seguir en el diagnóstico molecular depende de diversos factores. Si una variante patogénica causante de SED se ha detectado previamente en la familia, el análisis dirigido a esa variante será lo más apropiado. La mayoría de los estudios diagnósticos se llevan a cabo usando técnicas de secuenciación de nueva generación, en donde un panel de genes conocidos se secuencian y analiza de forma simultánea, y en donde se incluyen por lo menos a los 20 genes relacionados a SED, así como genes relacionados con otros desórdenes del tejido conectivo que pudiesen estar superponiéndose. Estos paneles son los preferidos en aquellos individuos con fenotipos complejos y ausencia de historial familiar.

Si no se llegase a detectar una variante patogénica en cualquiera de los 20 genes relacionados a SED, una secuenciación de RNA o secuenciación de exoma y/o genoma completo se deberá de considerar.

Cuando se identifiquen variantes de significado incierto, estudios adicionales podrían ayudar a interpretar la patogenicidad de la variante, estos incluyen estudios para

determinar si las variantes se segregan con el fenotipo en la familia y ensayos de proteínas funcionales. Los análisis de electroforesis en gel de colágenos tipo I y III, producidos por fibroblastos obtenidos de biopsias de piel, pueden apoyar en el análisis de DNA interpretando la consecuencia de variantes específicas, como aquellos que afectan al sitio de splicing. (1)

Diagnóstico diferencial:

El SED muestra una superposición limitada con otros trastornos hereditarios del tejido conectivo, que generalmente se puede diferenciar por características clínicas distintivas. Se debe distinguir el SED del síndrome de Marfan (SM). En SED, la fragilidad de la piel es más prominente y la hipermovilidad articular suele ser más grave. Aunque los pacientes con el tipo de cifoescoliosis de SED, y ocasionalmente pacientes con el tipo hiper móvil, pueden presentar un hábitus marfanoide, la asociación con ectopia lentis y / o dilatación aórtica o aneurisma es muy sugerente para SM. (12)

La hiperlaxitud articular es una manifestación no específica de un amplio grupo de diferentes enfermedades y síndromes, entre los cuales el síndrome Ehlers Danlos puede distinguirse por las características halladas y por la inclusión de otros aparatos diferentes de la piel y las articulaciones. Algunos ejemplos incluyen:

- Aneuploidías, tales como los síndromes de Down y de Turner.
- El síndrome de Williams (síndrome de delección que involucra al gen que codifica la elastina) y la estenosis aórtica supralvalvular causada por una mutación en el gen que codifica la elastina.
- Enfermedades del colágeno y otras displasias esqueléticas tales como el síndrome Stickler, la osteogénesis imperfecta, la acondroplasia y la hipocondroplasia.
- El síndrome Marfan y las enfermedades relacionadas. (16)

Complicaciones:

Las complicaciones al igual que las manifestaciones clínicas habituales del síndrome son debidas a la existencia de un aumento de la elasticidad de los tejidos en el organismo, lo que los hace incompetentes o frágiles. Entre las distintas complicaciones se observan: neuropatías del plexo braquial y lumbosacro secundario a presiones anómalas de la laxitud ligamentosa; a nivel cardiovascular encontramos las roturas arteriales mayores espontáneas ante traumatismos mínimos, formación de aneurismas intracraneales a nivel de aorta o arterias periféricas y fistulas arteriovenosas carótido-cavernosas o aorto-cavas; a nivel cutáneo las heridas tienen una curación tórpida propiciando una cicatrización asimétrica, lo que se traduce en cicatrices anchas, atróficas, delgadas, brillantes e hiperpigmentadas surcadas por arrugas, pueden aparecer ulceraciones cutáneas de forma espontánea a nivel de la espina tibial o el codo, debido a esto, ante toda cirugía se debe examinar la piel del paciente para detectar variaciones en su textura y así tomar las precauciones necesarias y explicar la posibilidad de presentar cicatrices antiestéticas. (5)

Manejo y tratamiento:

No existe una terapia actual que pueda curar al SED. El manejo primario se enfoca principalmente en la prevención, monitorización y tratamiento de complicaciones asociadas.

Medidas profilácticas: Puede conseguirse mejorar la estabilidad mediante ejercicios de baja resistencia para aumentar el tono muscular (contracciones musculares en reposo, contrapuestas a las voluntarias). Ejemplos de este tipo de ejercicios incluye andar, hacer bicicleta, ejercicios aeróbicos de bajo impacto, nadar o hacer ejercicios en el agua y ejercicios de amplitud de movimiento sin resistencia añadida. El progreso debe hacerse mediante el aumento de repeticiones, su frecuencia o duración y no mediante incremento de la resistencia. Puede costar meses o años que se pueda reconocer un progreso significativo. (7)

Tratamiento dirigido: Es necesario el reposo de la articulación afectada. Por lo general se requiere aplicación de calor o frío y a veces el uso de férulas. Son útiles los masajes, ultrasonido y ultratermia. Es necesario evitar la actividad repetitiva que produjo una lesión. Se recomienda paracetamol o antiinflamatorios por periodos cortos. Los relajantes musculares son de ayuda y las infiltraciones con esteroides están indicadas en las bursitis y tendinitis.

Tratamiento en la fase de sostén: La terapia ocupacional es muy útil en caso de ser efectuada por un terapeuta con conocimientos sobre la hiper movilidad articular, de lo contrario los resultados no son buenos. El principal logro es restablecer el rango de movilidad normal de la articulación, corregir la disfunción del movimiento, mejorando la estabilidad articular y la condición física general. Los ejercicios deben fortalecer los músculos y tendones. Ocasionalmente es necesario inmovilizar alguna articulación, pero solamente durante el episodio agudo. La acupuntura ocasionalmente puede ser necesaria como tratamiento en una clínica de control del dolor. En cuanto a fármacos se recomienda a estos pacientes tomar de 0,4 a 1 mg de ácido fólico diarios en forma permanente, ya que hay estudios que demuestran que la deficiencia de folato altera los enlaces del colágeno, produciendo debilidad de los tejidos. Para el manejo del calambre es útil el magnesio y en caso de fragilidad capilar, además de evitar contusiones, es necesario indicar vitamina C o un polivitamínico. Es importante detectar y tratar precozmente la osteoartritis. El uso de glucosamina sola o con condroitín sulfato, para prevenir la artrosis, es sugerido por algunos y parece ser útil, pero requiere de estudios que lo confirmen. El tratamiento de la osteoartritis debe iniciarse lo antes posible de la forma usual. (12)

ANTECEDENTES:

Como se comentó anteriormente, la clasificación para los síndromes ED comenzó a finales de la década de los sesenta con las colaboraciones de Beighton y McKusick, hasta que en 1986 se propuso una nosología en un encuentro en la ciudad de Berlín en donde se formalizó la nomenclatura en varios tipos. Aunado a los recientes mecanismos en las vías bioquímicas y moleculares en los SED, y a la experiencia clínica, se pudo refinar aún

más esta nosología. Se realizó una nueva revisión a la clasificación en 1998 en Villefranche, Francia, donde las propuestas se enfocaron en facilitar el desarrollo y mejora de los siguientes puntos: uniformidad diagnóstica para propósitos clínicos y de investigación, historia natural de la enfermedad, manejo, asesoramiento genético, e identificación de áreas potenciales de investigación. Y de esta clasificación simplificada se propusieron 6 tipos definidos por criterios mayores y menores, el criterio mayor contaba con una alta especificidad por su infrecuencia en otras condiciones y en la población general. (18)

En la actualidad se usan los criterios del Consorcio Internacional de SED de 2017, donde se proponen 13 tipos de SED, cada uno con sus criterios mayores y menores correspondientes. La gran mayoría de la epidemiología actual sigue tomando como sustento la nosología de Villefranche y no los actuales, por lo que en este rubro se encuentra desactualizado, dicho esto el SED hipermóvil tiene una incidencia de 1 en 10 a 15000 individuos, el SED clásico se estima de 1 en 10 a 20000 individuos, mientras que para el resto no existen incidencias calculadas, sin embargo es importante mencionar que es debido a la subestimación diagnóstica, ya que al ser la mayoría de estas condiciones autosómicas dominantes, poseen expresividad variable, donde el involucro atenuado de la presentación clínica pudiera pasar por desapercibido, y no buscar asistencia médica, además del reto diagnóstico que supone para el médico no entrenado en este tipo de enfermedades.(2)

Se cuenta con un estudio prospectivo de la Facultad de Medicina de Cretéli, Francia con la finalidad de contribuir al diagnóstico clínico, se incluyeron a 853 pacientes con SED, la severidad de sus signos y síntomas se cuantificaron acorde a la escala Likert de 0 a 4, y se ordenaron en 6 grupos considerando 2 mecanismos fisiopatológicos: fragilidad de tejidos y desórdenes propioceptivos; y además se compararon con 2 grupos control, uno sano y otros enfermos con una patología ajena a SED. Con este estudio fueron capaces de demostrar la detección de 5 síntomas de 9 propuestos en ED con los que se pueden establecer un diagnóstico con una sensibilidad del 98% y especificidad del 98%. Los 5 síntomas fueron dolor articular, fatiga, desórdenes en el control motor propioceptivo, inestabilidad articular, fragilidad cutánea, hipermovilidad articular, hematomas de repetición y tendencia al sangrado, reflujo gastroesofágico e hiperacusia. La presencia de

casos familiares demostraba la naturaleza hereditaria de la enfermedad (de los 853 pacientes, 678 declararon tener antecedentes heredofamiliares). En conclusión, se obtuvo una herramienta diagnóstica sencilla de aplicar para contribuir en el tamizaje y generar registros epidemiológicos, y que muchos médicos continúan ignorando. (19)

JUSTIFICACIÓN:

Los pacientes con síndromes Ehlers-Danlos poseen un defecto en la formación y funcionamiento del colágeno, por lo que se encuentran afectados prácticamente todos los aparatos y sistemas del organismo, lo que se traduce en una morbimortalidad significativa. Las complicaciones incluyen disección arterial, ruptura de órganos, dislocación de articulaciones, dolor y fatiga crónica, entre otras. Un diagnóstico adecuado es esencial para mejorar la salud y bienestar general de los pacientes afectados, así como mitigar estas complicaciones, además el conocer de forma precisa el tipo involucrado, nos permitirá realizar de forma oportuna un seguimiento dirigido, así como una comunicación de riesgos personalizada.

En nuestro departamento se desconoce la gama de las características clínicas encontradas en pacientes con SED, así como si cumplen con los criterios de 2017, por lo que la realización de este estudio sería de utilidad para la mejor orientación diagnóstica y seguimiento dirigido de los pacientes atendidos en este departamento, y para contribuir en la generación de conocimiento acerca de la prevalencia de cada uno de estos síndromes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Los síndromes Ehlers-Danlos, son un grupo de entidades clínicas que afectan el tejido conectivo y se cuenta con los Criterios del Consorcio Internacional de SED de 2017 para el establecimiento de su diagnóstico a nivel clínico, mientras que el diagnóstico confirmatorio únicamente se establece por estudio molecular, a excepción del tipo hiper móvil el cual sus criterios clínicos nos brindan el diagnóstico confirmatorio. Actualmente se desconoce la incidencia y prevalencia a nivel mundial de cada uno de los

tipos, y la epidemiología que se encuentra reportada está basada en los anteriores criterios nosológicos de Villefranche de 1998, en los cuales solo se describen 6 tipos. Sin embargo, es importante señalar que probablemente exista una subestimación general de estos síndromes, ya que las presentaciones leves con afectación mínima de articulaciones o piel pueden no tener relevancia clínica en el paciente, y este opte por no buscar atención médica. De tal manera, debido a lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

En pacientes menores de 18 años enviados con sospecha de síndromes Ehlers-Danlos al servicio de genética médica UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, entre el periodo comprendido del 01 de agosto de 2011 – 01 de agosto de 2021:

¿Qué serie de criterios clínicos cumplen los pacientes con sospecha de síndromes Ehlers-Danlos?

HIPÓTESIS:

Debido a la naturaleza descriptiva del estudio, no planteamos una hipótesis

OBJETIVO GENERAL:

Describir las características clínicas mediante el uso de la Clasificación del Consorcio Internacional de SED de 2017 en pacientes de 0 a 18 años de edad con SED al servicio de genética médica de la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Describir las características presentadas en cada de unos de los síndromes, definidos por sus criterios mayores y menores.

Conocer la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas de los pacientes con SED.

Clasificar a cada paciente acorde con los criterios que cumplan en uno de los tipos de los síndromes Ehlers-Danlos

Conocer si presentan superposición fenotípica entre dos o más SED

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Identificar presencia de casos familiares

Describir la frecuencia de las manifestaciones que no están presentes en los criterios clínicos.

Conocer la distribución de las variables demográficas en el grupo de pacientes con SED

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño de estudio: Transversal

Por la maniobra del investigador: Observacional

Por el número de mediciones: Transversal

Por la recolección de datos: Retrospectivo

Por el número de grupos: Descriptivo

Lugar de realización del estudio: Departamento Clínico de Genética Médica del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Población del estudio: Pacientes de la consulta externa del Departamento Clínico de Genética Médica del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, atendidos en el período de 2011 a 2021.

Los datos se obtuvieron a partir de la base de datos de pacientes del departamento de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI y sus expedientes disponibles que se encontraron registrados con los diagnósticos de SED.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico clínico y/o molecular de síndromes Ehlers-Danlos.

Que cuenten con expediente electrónico y/o físico completos.

Que cuenten con una descripción clínica completa utilizada para establecer el diagnóstico.

Criterios de exclusión.

Pacientes con diagnóstico final diferente a síndrome Ehlers-Danlos.

Expedientes donde no se especifique las características clínicas utilizadas para establecer el diagnóstico.

Pacientes que no cumplieron el protocolo diagnóstico

Criterios de eliminación:

Pacientes con expediente clínico incompleto

Pacientes con pérdida de seguimiento durante la consulta

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos en el periodo de tiempo mencionado

Tamaño de muestra

No se realizó cálculo del tamaño de muestra. Por factibilidad, se tomaron los datos de todos los pacientes en el periodo de estudio.

VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	de Escala de medición	de Valor o medida
Edad	Tiempo de vida de una persona	Años al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos
Sexo	Sexo del paciente	Masculino o femenino	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Hombre o mujer
Lugar de origen	Sitio en el que habita una persona	De acuerdo con lo descrito en el expediente	Cualitativa	Nominal Politómica	Guerrero, Puebla, Tlaxcala, Veracruz, Querétaro, Morelos, Chiapas, Oaxaca, y Sur de Ciudad de México
Cantidad de criterios	Numero de criterios presentes necesarios para realizar el diagnóstico clínico	Criterios establecidos en el expediente	Cuantitativa	Nominal Politómica	Criterios presentes
Criterios utilizados	Criterios utilizados para el diagnóstico	Descrito en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal Politómica	Criterios presentes
Hiperextensibilidad cutánea	Estiramiento cutáneo demostrado en 3 de las siguientes áreas: 1.5 cm en la porción distal del antebrazo y dorso de la mano, 3 cm para el cuello, codo y rodillas	Descrito en la exploración física del expediente electrónico	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente

Cicatrices atróficas	Cicatrices cóncavas (deprimidas) con adelgazamiento epidérmico secundarias a deficiencia de colágeno, en ocasiones pueden ser hemosideróticas.	Descrito en la exploración física del expediente.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Hipermovilidad articular generalizada	Aumentado exagerado en la movilidad articular, evaluado mediante un score en la escala de Beighton de ≥ 5	Descrito en la exploración física del expediente.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Hematomas al mínimo contacto	Mancha de color azul amoratada, por acumulación de sangre coagulada o parcialmente coagulada dentro de tejidos blandos, secundario a traumatismos de mínimo contacto.	Descrito en la exploración física del expediente.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Esféroides subcutáneos	Quistes compuestos de grasa ubicados principalmente en antebrazos y región tibial anterior.	Descrito en el expediente en historia clínica.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Piel pastosa y suave	Déficit en la turgencia de la piel, con una sensación subjetiva de suavidad al tacto	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente

Pseudotumor moluscoide	Hematomas calcificados formados comúnmente en puntos de presión, como codos y dedos, pueden ir acompañados de cicatrices.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Hernia	Protuberancias de tejido o de un órgano interno a través de una cavidad que normalmente lo contiene.	Descrito en el expediente en historia clínica.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Pliegues epicánticos	Recubrimiento del ángulo intercantal interno del ojo mediante el pliegue del párpado superior.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Complicación de la hipermovilidad articular	Alteraciones mecánicas consecuentes del incremento exagerado de la movilidad articular(esguinces, luxaciones / subluxación, dolor, pie plano flexible)	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Historial familiar de primer grado que cumplan los criterios clínicos	Padres y/o hermanos que presenten las alteraciones clínicas para cada uno de los síndromes Ehlers-Danlos establecidos por sus criterios mayores y menores	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Deformidad del pie	Alteraciones anatómicas de la integridad y	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente

	conformación del pie (anteplé ancho / regordete, braquidactilia con excesiva piel; pie plano; hallux valgus; pápulas piezogénica)					
Edema de extremidades inferiores en ausencia de falla cardiaca	Hinchazón causada por acumulación de líquido en el espacio extracelular o intersticial a nivel de extremidades inferiores, de un origen no cardiaco	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Debilidad muscular leve proximal y distal	Sensación de cansancio o fatiga leve en las porciones proximales y distales musculares	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Polineuropatía axonal	Trastorno neurodegenerativo, grave y lentamente progresivo caracterizado por afectación del sistema nervioso central incluyendo signos piramidales y cerebelosos	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Atrofia de músculos en manos y pies	Disminución, desgaste o pérdida patológica de masa muscular a nivel de manos y pies	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Manos acrogéricas, dedos en forma de mazo, clinodactilia, braquidactilia	Envejecimiento cutáneo caracterizado por atrofia de piel y tejido subcutáneo de manos. Dedo curvado en una posición fija en forma de Z. Angulación del	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	

	dedo en el plano coronal o radiocubital. Dedos desproporcionalmente cortos.					
Prolapso vaginal, uterino, rectal	Desplazamiento, descenso o caída de la vagina, útero o recto de su ubicación natural.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Alteración cardíaca- valvular progresiva	Alteraciones estructurales y funcionales a nivel valvular cardíaco (estenosis y/o insuficiencia valvular)	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Hernia inguinal	Protrusión de una porción de tejido visceral a través de una apertura muscular a nivel de canal inguinal	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Malformación de la caja torácica	Alteraciones en la conformación ósea de la caja torácica, tanto si es el esternón sobresale (carinatum) o se hunde de manera anormal (excavatum).	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Luxación articular	Desplazamiento articular de su inserción habitual	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Historial familiar de SEDv con reporte de variante patogénica presente en COL3A1	Diagnóstico molecular confirmatorio de variante patogénica en estado heterocigoto en COL3A1 previa en alguno de los miembros de la familia	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	

Ruptura arterial a temprana edad	Desgarro de las 3 capas conformantes de la pared arterial durante la etapa juvenil	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Perforación espontánea de colon sigmoides en ausencia de enfermedad diverticular conocida u otras patologías colónicas relacionadas	Pérdida de la continuidad de la pared colónica en ausencia de alteraciones estructurales	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Ruptura uterina durante el tercer trimestre en la ausencia de cesárea tipo corporal o desgarros perineales graves (4to grado)	Pérdida de la continuidad de la pared uterina en ausencia de cicatrices quirúrgicas centrales o desgarros perineales graves	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Formación de fístulas del seno carotídeo-cavernoso en ausencia de trauma	Comunicación anómala entre la arteria carótida y el seno cavernoso causando un shunt arteriovenoso patológico en ausencia de trauma	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Aparición de hematomas en sitios inusuales de traumatismo como mejillas y espalda	Acumulación de sangre en sitios cutáneos inusuales de traumatismo como mejilla y espalda	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Luxación congénita de cadera bilateral	Dislocación de la articulación de la cadera bilateral, la cual está presente al nacimiento.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente

Hipotonía muscular congénita	Disminución en el tono muscular que se manifiesta como debilidad muscular.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Piel delgada, translúcida con incremento de la visibilidad venosa	Disminución en el grosor epidérmico de la piel, dando una apariencia translúcida y permitiendo ver la circulación venosa superficial.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Neumotórax espontáneo	Presencia de aire en cavidad pleural en ausencia de traumatismo previo.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Acrogeria	Envejecimiento cutáneo prematuro secundario a la atrofia de piel y tejido celular subcutáneo	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Talipes equinovarus	Defecto presente al nacimiento, donde el pie se presenta invertido hacia dentro y hacia abajo.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Cifoescoliosis	Deformidad de la columna vertebral, resultante de la combinación de cifosis (incremento de la curvatura anteroposterior en región dorsal) y escoliosis (desviación lateral)	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Hipermovilidad de articulaciones pequeñas	Movimiento exagerado de articulaciones pequeñas como manos y pies	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente

Ruptura de músculo y tendón	Rotura de fibras componentes de un músculo o tendón provocando su distorsión anatómica	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Queratocono	Adelgazamiento y protuberancia en la zona central de la córnea	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Recesión y fragilidad gingival	Exposición de la raíz de un diente debido a una línea de encía retraída.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Venas varicosas de inicio temprano (antes de los 30 años y en mujeres si son nulíparas)	Venas hinchadas, retorcidas y dilatada por estasis sanguínea en individuos menores de 30 años, y en mujeres si no tienen hijos previos.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Anormalidades dentales	Malformaciones congénitas en los tejidos del diente, presentes durante la odontogénesis	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Errores oculares de la refracción (miopía, astigmatismo, hipermetropía)	Alteraciones en la anatomía del ojo que impide que la luz enfoque directamente sobre la retina	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Escleróticas azules	Coloración azulada del ojo secundario a un adelgazamiento escleral, permitiendo que la úvea sea visible a través de esta.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente

Hábitus marfanoide	Rasgos craneofaciales y corporales que asemejan al síndrome Marfan	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Hipermovilidad articular \geq 6/9 en prepúberes y adolescentes, \geq5/9 en hombres puberales y mujeres de hasta 50 años, y \geq4/9 en personas mayores de 50 años acorde al Score de Beighton	Aumento exagerado en la movilidad de las articulaciones definido en la escala de Beighton con un puntaje de 6/9 en prepúberes y adolescentes, 5/9 en hombres puberales y mujeres de hasta 50 años, y \geq 4/9 en personas mayores de 50 años	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Piel inusualmente suave o aterciopelada	Piel que al sentido del tacto posee una consistencia fina que semeja al terciopelo	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Estrías cutáneas inexplicables, presentes en espalda,ingles, muslos, senos y/o abdomen en el caso de adolescentes, hombres o mujeres prepuberales sin historial de ganancia o pérdida significativa de peso.	Marcas atróficas cutáneas rojizas y hundidas presentes en espalda,ingles, muslos, senos y/o abdomen en el caso de adolescentes, hombres o mujeres prepuberales sin historial de ganancia o pérdida significativa de peso.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Pápulas piezogénicas bilaterales en talones	Pequeñas protuberancias de tejido graso presentes en ambos talones	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente

Hernias abdominales múltiples o recurrentes(umbilical, inguinal, crural)	Abertura o área de debilidad de la pared abdominal a través de la cual sobresale contenido abdominal, y pueden ser múltiples o recurrentes	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Cicatrices atróficas que involucren por lo menos 2 sitios distintos y sin la formación de cicatrices papiráceas y/o hemosideróticas	Cicatrices situadas por debajo de la piel circundante dando un aspecto de depresión, presentes en al menos 2 sitios distintos, y sin aspecto de papel de cigarrillo o con pigmento rojizo	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Prolapso del piso pélvico, uterino, rectal en niños, hombres y mujeres nulíparas sin historial de obesidad mórbida u otras condiciones médicas similares	Pérdida del sostén del sostén muscular y ligamentario del piso pélvico , rectal en niños, hombres y mujeres nulíparas sin historial de obesidad mórbida u otras condiciones médicas similares	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Apiñamiento dental y paladar alto o estrecho	Deformación dental por carencia de espacio a nivel de la encía y causando que los dientes se aprecien montados, mal alineados y amontonados entre sí. Paladar alto o estrecho se presenta cuando el hueso del maxilar superior es	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente

más estrecho que el inferior.

Aracnodactilia, definida como signo de Steinberg o del pulgar positivo bilateral y signo de Murdoch o de la muñeca positivo bilateral	Dedos largos, delgados y curvados que semejan a las patas de un arácnido, definido porel signo de Steinberg el cual es positivo cuando al incluir el pulgar en la palma para abrazarlos con los demás dedos, el extremo del pulgar rebasa el borde hipotenar de la mano, y el signo de Murdoch el cual es positivo cuando la punta del pulgar cubre la uña entera del quinto dedo estando envuelto alrededor de la muñeca contralateral	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Relación brazada-talla ≥ 1.05	Relación de segmentos entre la brazada definida como la distancia entre los brazos extendidos y en forma paralela que va de tercer dedo de mano derecha a tercer dedo de mano izquierda expresado en centímetros, y talla definida como el tamaño de un individuo que va desde la coronilla de la cabeza hasta los pies en	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente

	una posición erguida expresado en centímetros, y el cociente de ambas mediciones debe ser mayor o igual a 1.05					
Prolapso de la válvula mitral en base a estudio ecocardiográfico	Cierre inadecuado de la válvula ubicada entre las cavidades inferior y superior izquierdas del corazón acorde a estudio ecocardiográfico	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Dilatación de la raíz aórtica con un Zscore >+2	Aumento del diámetro de la raíz de la aorta secundario a debilidad y elongación de las tunicas vasculares expresado en en más de 2 desviaciones estándar	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Dolor musculoesquelético en dos o más extremidades, de forma recurrente con una duración de por lo menos 3 meses	Dolor producto de disfunción o daño afectante a hueso, músculo, tendón o ligamentos en dos o más extremidades, de forma recurrente con una duración de por lo menos 3 meses	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Dolor crónico y generalizado con una duración ≥ 3 meses	Dolor persistente y percibido en todas las localizaciones del cuerpo con una duración igual o mayor a 3 meses.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	

Luxaciones articulares recurrentes o inestabilidad articular franca, en ausencia de trauma (a o b) a: tres o más luxaciones no traumáticas en dos diferentes articulaciones ocurriendo en diferentes momentos y b: confirmación médica de inestabilidad articular en 2 o más sitios en ausencia de trauma	Separación de 2 huesos en el sitio de una articulación en ausencia de trauma. Criterio A se define por la presencia de : tres o más luxaciones no traumáticas en dos diferentes articulaciones ocurriendo en diferentes momentos y b: confirmación médica de inestabilidad articular en 2 o más sitios en ausencia de trauma	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Ausencia de inusual fragilidad cutánea	Ausencia de insuficiencia cutánea caracterizada por adelgazamiento de la dermis y epidermis, púrpura senil.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Exclusión de otros trastornos hereditarios del tejido conectivo, incluyendo condiciones autoinmunitarias	Exclusión de otros trastornos hereditarios que cursen con alteraciones en la síntesis y/o estructura de la colágena, incluyendo enfermedades autoinmunitarias	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Exclusión de diagnósticos alternativos que incluyan hiper movilidad articular, como enfermedades neuromusculares (miopatía de Betlem) u otros trastornos hereditarios del tejido conectivo (ejemplo otros tipos de SED, síndrome Loeyes-Dietz, síndrome Marfán)	Exclusión de otras enfermedades donde una de sus principal característica clínica es el movimiento exagerado de articulaciones, presente en enfermedades	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente

	neuromusculares, u otros trastornos hereditarios de la colágena.						
Fragilidad cutánea extrema con presencia de lesiones cutáneas laceradas congénitas o postnatales	Insuficiencia cutánea caracterizada por adelgazamiento de la dermis y epidermis, con presencia de lesiones cutáneas desgarradas presentes desde el nacimiento o posterior al nacimiento. o posterior al nacimiento.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente		
Características craneofaciales (, fontanelas amplias, retraso en el cierre fontanelar,ojos prominentes o protruyentes con piel excesiva a nivel periorbitario, párpados edematosos, pliegues epicánticos, escleróticas azules, micrognatia)	Características presentes a nivel de cráneo y cara, los cuales son fontanelas amplias, retraso en el cierre fontanelar, ojos prominentes o protruyentes con piel excesiva a nivel periorbitario, párpados edematosos, pliegues epicánticos, escleróticas azules, micrognatia.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente		
Piel laxa y redundante, con excesiva formación de pliegues a nivel de muñecas y tobillos	Piel colgantes y de aspecto flácido, que propicia la formación de numerosos pliegues cutáneos a nivel de muñecas y tobillos.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente		

Manos con palmas arrugadas	Pliegues y líneas cutáneas acentuadas y presentes en las palmas de las manos	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Hernia umbilical	Afección caracterizada por una protrusión del intestino a través de los músculos abdominales a la altura del ombligo.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Retraso en el desarrollo postnatal	Peso y/o talla por debajo de 2 desviaciones estándar posterior al nacimiento, y acorde a su antropometría al nacimiento	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Acortamiento de extremidades, manos y pies	Reducción en el tamaño de las extremidades, incluyendo manos y pies, expresado en centímetros y percentilado acorde a gráficas antropométricas	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Complicaciones perinatales secundarias a alteraciones del tejido conectivo (fracturas de cráneo, hemorragia intracerebral, cordón umbilical friables, lesiones cutáneas laceradas congénitas, neumotórax neonatal)	Complicaciones presentes durante el transcurso de la gestación secundarias a alteraciones del tejido conectivo	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Cifoescoliosis congénita o de aparición temprana progresiva o no progresiva (presente desde el nacimiento o en los primeros 10 años de vida)	Deformidad de columna vertebral presente por la combinación de cifosis (incremento de la curvatura antero-posterior generalmente dorsal) y escoliosis (desviación lateral) presente desde el	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente

	nacimiento o de inicio en los primeros 10 años de vida, tanto progresiva como no progresiva.					
Adelgazamiento corneal con o sin ruptura (grosor corneal central menor a 400 micras)	Disminución del grosor de la capa corneal con o sin ruptura, expresada en micras	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Queratocono de inicio temprano y progresivo	Protrusión gradual y en forma de cono de la córnea de inicio temprano o progresiva	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Queratoglobo de inicio temprano y progresivo	Abombamiento corneal secundario a un adelgazamiento difuso del grosor del córnea, el cual puede ser de inicio temprano o progresivo	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Talla baja progresiva durante la infancia	Estatura menor al percentil 3 o menor a 2 desviaciones estándar para edad y sexo, respecto a la media de población de referencia, la cual ha sido progresiva de inicio en la infancia.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Arqueamiento de la extremidades	Curvatura exagerada hacia afuera de las extremidades	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Múltiples contracturas congénitas, de predominio aducción-flexión	Limitación del movimiento articular presente en múltiples articulaciones, y desde el nacimiento	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	

Contracturas articulares proximales (rodilla, cadera y codo)	Limitación del movimiento articular a nivel de rodilla, cadera y codo	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Hipermovilidad de articulaciones distales	Movimiento exagerado de articulaciones distales como muñecas y tobillos	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Periodontitis grave de inicio temprano (infancia o adolescencia)	Infección de encías grave presente en la infancia o adolescencia	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Placas pretibiales	Lesiones eritematoedematosas y atróficas presentes en la región pretibial	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Fragilidad cutánea	insuficiencia cutánea caracterizada por adelgazamiento de la dermis y epidermis	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Hipotonía muscular	Disminución del tono muscular	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Osteopenia presente en radiografías	Disminución de la densidad mineral ósea presente en radiografías.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Complicaciones secundarias a fragilidad visceral (ruptura vesical, ruptura diafragmática, prolapso rectal)	Complicaciones orgánicas secundarias al debilitamiento del tejido conectivo visceral	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Retraso en el desarrollo motor	Retardo en la adquisición de los hitos de desarrollo motrices acorde a su edad	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente

Hirsutismo	Crecimiento excesivo de vello oscuro o grueso en mujeres	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Estrabismo	Trastorno en el que los ojos no miran exactamente en la misma dirección al mismo tiempo	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Aneurismas o rupturas de medianas arterias	Ensanchamiento anormal de las paredes de una arteria, o ruptura de arterias de mediano calibre	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Fragilidad o ruptura ocular, escleral al trauma mínimo	Debilidad y ruptura de la esclerótica al trauma mínimo	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Microcórnea	Diámetro corneal horizontal menor de 10 mm	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Dismorfología facial (sinofridia, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, pliegues epicánticos, paladar alto, aurículas de implantación baja)	Características faciales como sinofridia, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, pliegues epicánticos, paladar alto, aurículas de implantación baja	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Hipoacusia congénita (conductiva, neurosensorial o mixta)	Incapacidad total o parcial para escuchar sonidos en uno o ambos oídos presente desde el nacimiento, y por un origen estructural del oído interno, medio y externo o	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente

	defecto del nervio vestibulococlear, o ambas.					
Hiperqueratosis folicular	Afección que provoca zonas ásperas en la piel y pequeñas protuberancias similares al acné a nivel de los folículos	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Atrofia muscular	Debilitamiento, encogimiento y pérdida de músculo cuya causa es una enfermedad o la falta de uso	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Divertículos en vejiga	Bolsas abultadas y pequeñas presentes en el revestimiento de la vejiga	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Enucleación o cicatrización corneal como resultado de una ruptura previa	Pérdida del globo ocular o lesión cicatricial corneal debido a ruptura previa	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Pérdida progresiva del estroma corneal profundo, especialmente a nivel central	Pérdida gradual y particularmente a nivel central de la capa corneal conocida como estroma corneal profunda	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	
Miopía alta, con longitud axial moderada a aumentada	Defecto de la refracción del ojo, donde el punto de enfoque se encuentra delante de la retina, y medido en dioptrías (mayor de 6), con un incremento de la longitud axial ocular.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente	

Desprendimiento de retina	Separación de la retina de su posición normal debido a un desgarro	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Hipoacusia mixta, o conductiva o neurosensorial	Incapacidad total o parcial para escuchar sonidos en uno o ambos oídos, y por un origen estructural del oído interno, medio y externo o defecto del nervio vestibulococlear, o ambas.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Membrana timpánica laxa o aumentada de tamaño	Membrana que separa el oído externo del medio, la cual se encuentra con falta de tensión y aumentada de tamaño	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Escoliosis	Desviación lateral de la columna vertebral	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Sinostosis radiocubital	Fusión anormal del radio y cúbito presentes al nacer	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Contracturas en codo bilaterales o limitadas al movimiento	Limitación en los movimientos articulares a nivel de ambos codos	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Pliegue palmar transverso	Pliegue único en la palma de la mano	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Hallazgos radiográficos (ensanchamiento metafisiario óseo, sinostosis radiocubital, acortamiento clavicular	Elementos presentes en estudios radiográficos como ensanchamiento	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente

con ensanchamiento en sus porciones distales,	metafisario óseo, sinostosis radiocubital, acortamiento clavicular con ensanchamiento en sus porciones distales						
Opacidad corneal	Pérdida de la transparencia de la córnea, que puede causar problemas visuales graves	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente		
Decoloración y displasia dental	Pérdida de coloración y malformación estructural de la dentina, capa intermedia de los dientes	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente		
Osteoporosis con múltiples fracturas espontáneas	Enfermedad esquelética en la que se produce una disminución de la densidad de masa ósea que condiciona a fractura de huesos múltiples y espontáneos.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente		
Aneursima aórtico ascendente	Ensanchamiento anormal de las paredes de la aorta ascendente	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente		
Hipoplasia pulmonar, enfermedad restrictiva	Disminución en el número o tamaño de las vías aéreas, alvéolos o vasos pulmonares, cicatrización o inflamación del tejido pulmonar que imposibilita su expansión adecuada	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente		

Constipación crónica	Defecación infrecuente o dificultosa en forma persistente, o sensación de evacuación incompleta	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Divertículos en colon	Bolsas abultadas y pequeñas forman en el revestimiento del colon	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Nefrolitiasis, cistolitiasis	Depósitos sólidos de minerales y sales ácidas endurecidas que se forman en los riñones y uréteres.	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Hidronefrosis	Inflamación renal secundaria a la acumulación de orina, a causa de una obstrucción en la parte superior de las vías urinarias	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Criptorquidia	Testículo que no descendió al saco escrotal al momento del nacimiento	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Glaucoma, elevación de la presión intraocular.	Enfermedad del ojo caracterizada por un aumento de la presión dentro del globo ocular que causa un daño progresivo en la retina y a veces pérdida de la visión	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
Miopatía en biopsia muscular	Identificación de vacuolas y acúmulo de proteínas en biopsia muscular	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente

Aumento en la frecuencia de infecciones	Incremento en la frecuencia de adquisición de eventos infecciosos	Descrito en el expediente en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente
--	---	---	-------------	-----------------------	--------------------

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se solicitó la aprobación de este proyecto a los comités de ética en investigación y local de investigación en salud.

Se realizó la revisión de la base de datos del departamento clínico de genética médica del Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freund” de CMN Siglo XXI, identificando a todos aquellos pacientes que contaron con el diagnóstico de SED que se encontraron registrados desde el periodo de agosto 2011 a agosto 2021. Los pacientes fueron obtenidos de acuerdo con los criterios de selección. A cada paciente seleccionado se le asignó un folio para resguardar la privacidad y confidencialidad. Se buscó de manera dirigida en el expediente clínico las notas por el servicio de genética médica, así como las evaluaciones por parte del servicio de oftalmología, ortopedia, cardiología, neurología y las descripciones radiográficas presentes en el expediente que abarquen cráneo, columna vertebral cervical, dorsal y lumbar, huesos largos y comparativa de manos y pies. De la historia clínica se recabaron las variables demográficas y los antecedentes heredofamiliares para identificar casos familiares y aislados. De los datos obtenidos se calcularon la frecuencia de los hallazgos clínicos, clasificación y reclasificación de acuerdo con los criterios clínicos actualizados en el 2017.

Flujograma de actividades



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables en estudio en donde los datos cualitativos fueron presentados en forma de porcentajes y los datos cuantitativos con medidas de tendencia central.

ASPECTOS ÉTICOS

Para realizar el presente proyecto de investigación se consideraron las pautas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos la cual fue adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, en Fortaleza, Brasil de octubre 2013, en base a que todos los participantes involucrados en este proyecto contamos con la formación y las calificaciones científicos y éticas apropiadas. . A su vez nos basamos también en la Ley General de Salud en el Título III, Capítulo III artículo 41bis, fracción II y el Título Quinto, Capítulo único, Artículo 100 y en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Título II, Capítulo I, Artículos 13, 14, 16 y 17. Así mismo establecemos que los participantes en este estudio no fueron afectados de manera adversa en su salud dado que se tomaron los datos que se encontraron anonimizados manteniendo de esa manera su confidencialidad

Riesgo de la investigación. Tomando en cuenta el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, consideramos que nuestro proyecto es una investigación sin riesgo dado que se hizo una revisión de una base de datos que se encontraba anonimizada a manera de una investigación documental retrospectiva sin identificar a los sujetos ni tratar aspectos sensitivos de su conducta, dado que en dicha base de datos no existieron identificadores personales pues cada paciente fue codificado con un folio.

Confidencialidad y privacidad. Los datos que pudieron ser utilizados para la identificación precisa del paciente (Nombre, número de seguridad social, dirección, teléfono) no fueron registrados en este estudio, sino que se sustituyeron por un sistema de codificación mediante folio por lo cual se mantuvo la confidencialidad y la privacidad de cada paciente.

La información recopilada permanecerá en poder del investigador principal Juan Carlos Huicochea Montiel durante cinco años en su dispositivo electrónico y posteriormente será eliminada.

Beneficios posibles. Los pacientes participantes en este estudio no se vieron beneficiados, sin embargo, con la realización de este trabajo de investigación se buscó establecer las características clínicas, clasificación y reclasificación de los pacientes con diagnóstico clínico y/o molecular de síndrome Ehlers-Danlos,

Los resultados que se obtuvieron pudieron beneficiar a los pacientes ya diagnosticados considerando recomendaciones específicas en su seguimiento. Asimismo, realizar este trabajo representó un beneficio para la sociedad considerando la aplicación potencial de los resultados en pacientes futuros.

Balance riesgo beneficio. Debido a que se trató de un estudio descriptivo, el riesgo para los pacientes con su realización es prácticamente nulo considerando por una parte que se tomaron las medidas antes mencionadas para proteger la confidencialidad y la privacidad de cada uno de ellos. Y, por otra parte, dado la naturaleza observacional del estudio, no se les sometió a ninguna maniobra que pudo comprometer su integridad de alguna manera.

Por todo lo anterior se solicitó la exención de la carta de consentimiento informado.

RECURSOS

Recursos humanos: investigadores que contaron con la experiencia suficiente para llevar a cabo esta actividad.

Materiales: expedientes clínicos (físico y electrónico), material de oficina y sistema de cómputo.

FINANCIAMIENTO

No se requirió financiamiento para llevar a cabo el estudio.

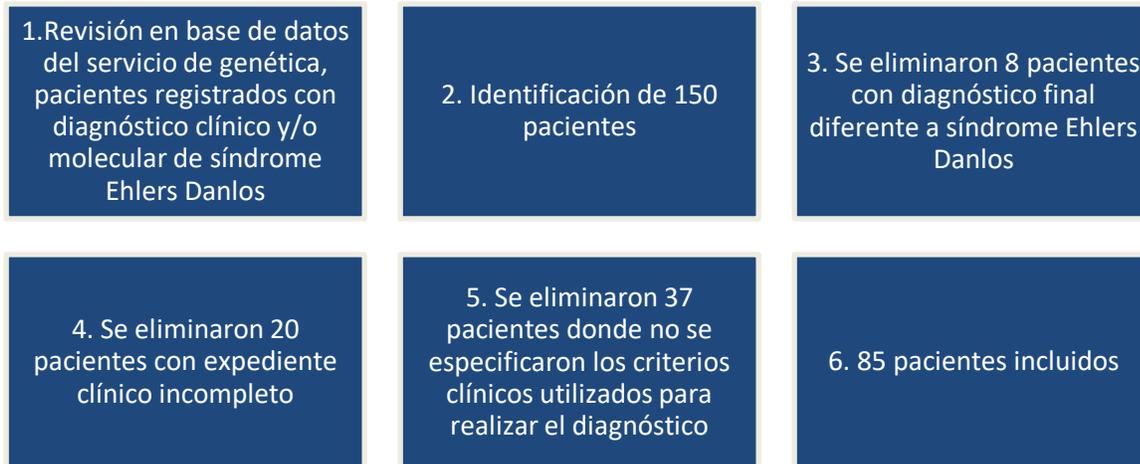
FACTIBILIDAD

El estudio fue factible ya que se contó con el recurso humano y material para realizarlo y no se requirió financiamiento.

RESULTADOS:

En el departamento de genética, en el periodo comprendido del 01 de agosto de 2011 al 01 de agosto de 2021 fueron atendidos 150 pacientes con sospecha de síndrome Ehlers-Danlos.

Gráfico1. Diagrama de flujo de selección de pacientes



De los 150 expedientes revisados, se eliminaron 8 pacientes en los cuales en notas previas se había consignado el diagnóstico clínico de síndrome Ehlers-Danlos y en la última nota tenían un diagnóstico diferente (2 pacientes con síndrome Marfan, 3 pacientes con síndrome Loeys-Dietz y 2 pacientes con síndrome Stickler). Se eliminaron 20 pacientes quienes no tenían expediente clínico completo y 37 pacientes en los que no se especificaron los criterios clínicos utilizados para realizar su diagnóstico. Se incluyeron al final 85 pacientes en los que existía una descripción clínica completa para establecer su diagnóstico. (**Gráfico 1**)

A continuación, se presentan la distribución de las variables demográficas de la población

Tabla 1. Distribución de pacientes por sexo

		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Masculino	45	52.9
	Femenino	40	47.1
	Total	85	100.0

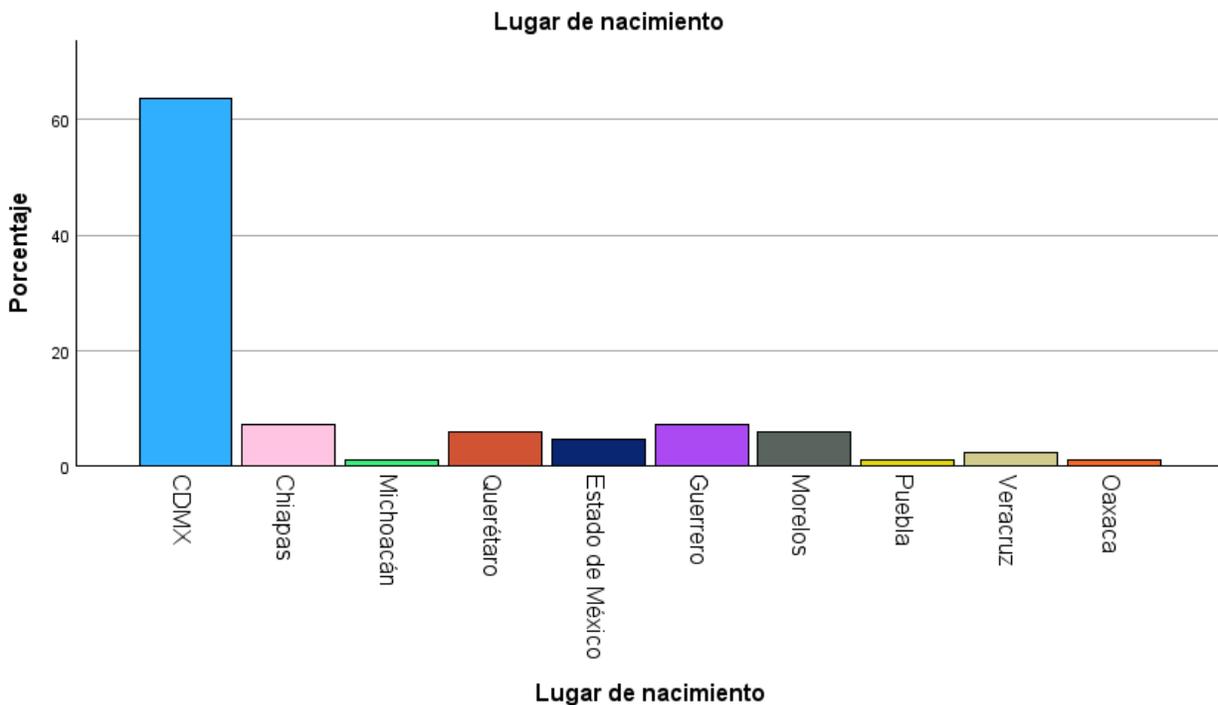
De los 85 pacientes seleccionados, 45 pacientes fueron masculinos y 40 femeninos, por lo que la relación varón-mujer es cercana a 1:1, es decir, sin existir una predilección hacia un sexo en específico. (Tabla 1)

Tabla 2. Antecedentes heredofamiliares

		Frecuencia	Porcentaje
Antecedente Heredofamiliar	Historial familiar positivo	35	41.2
	Historial familiar negativo	50	58.8
	Total	85	100.0

35 pacientes tenían por lo menos un familiar de primer grado (padre, madre o hermano/a) o de segundo grado (abuelo/a) afectado. 50 pacientes eran el único caso conocido con la patología en la familia. (Tabla 2)

Gráfico 1. Distribución de pacientes por entidad federativa



Más de la mitad de los pacientes (el 63.5%) eran de la CDMX. El resto (36.5%) fueron originarios de otras entidades del área de influencia de nuestro hospital. (Gráfico 1)

Tabla 3. Edad en años al momento del diagnóstico

N	85
Media	9.22
Mediana	9.00
Moda	10

Tabla 4. Distribución de la población por edad al momento del diagnóstico

		Frecuencia	Porcentaje
Edad en años al momento del diagnóstico	3	1	1.2
	4	4	4.7
	5	7	8.2
	6	9	10.6
	7	7	8.2
	8	9	10.6
	9	7	8.2
	10	11	12.9
	11	10	11.8
	12	8	9.4
	13	4	4.7
	14	1	1.2
	15	4	4.7
	16	1	1.2
	17	2	2.4
	Total	85	100.0

La agrupación de los datos referentes a la edad al momento del diagnóstico tendía hacia la distribución normal, por lo que se pudieron aplicar medidas de tendencia central.

La edad media fue de 9 años, la mediana fue de 9 años, la moda fue de 10 años. (**Tabla 3 y 4**). Esto se comprobó mediante la Prueba de Kolmogorov-Smirnoff (**Tabla 5**) para una muestra la cual nos permite conocer si nuestra población tiene una distribución normal cuando son más de 50 sujetos y en donde el nivel de significancia es de 0.07, cuando dicho valor es mayor a 0.05 podemos afirmar que nuestros datos se distribuyen de manera normal (simétrica). En el **Gráfico 2** podemos apreciar como la gran mayoría de los datos se encuentran por debajo de la curva del histograma

Tabla 5. Prueba de Kolmogórov-Smirnov para una muestra

		Edad al momento del diagnóstico	
N		85	
Parámetros normales ^{a,b}	Media	9.18	
	Desv. Estándar	3.281	
Máximas diferencias extremas	Absoluta	.092	
	Positivo	.092	
	Negativo	-.070	
Estadístico de prueba		.092	
Sig. asin. (bilateral) ^c		.071	
Sig. Monte Carlo (bilateral) ^d	Sig.	.070	
	Intervalo de confianza al 99%	Límite inferior	.063
		Límite superior	.076

a. La distribución de prueba es normal.

b. Se calcula a partir de datos.

c. Corrección de significación de Lilliefors.

d. El método de Lilliefors basado en las muestras 10000 Monte Carlo con la semilla de inicio 1314643744.

Gráfico 2. Edad al momento del diagnóstico

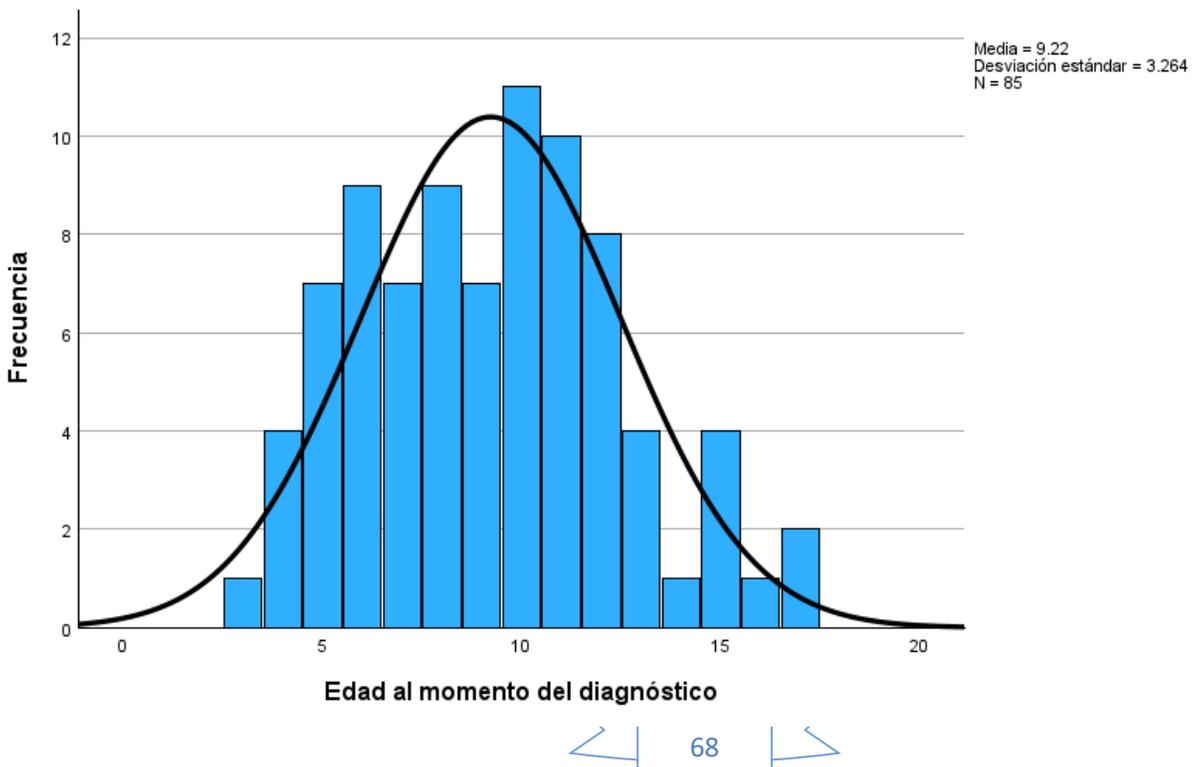


Tabla 6. Reclasificación de síndrome Ehlers-Danlos acorde a la Clasificación Internacional de SED 2017 en pacientes diagnosticados previo al año 2017 (2011-2016)

N=47 (100%)

		Frecuencia	Porcentaje
Criterios Nosológicos de Villefranche 1998	Clásico	28	59.6%
	Vascular	1	2.1%
	Hipermóvil	13	27.7%
	Artrocalasia	0	0.0%
	Dermatosparaxis	1	2.1%
	Cifoesciolítico	4	8.5%
Clasificación Internacional de SED 2017	Clásico	11	23.4%
	Clásico e Hipermóvil	2	4.3%
	Clásico y Artrocalasia	1	2.1%
	Similar al clásico	4	8.5%
	Cardiaco-valvular	3	6.4%
	Vascular	0	0.0%
	Hipermóvil	1	2.1%
	Artrocalasia	4	8.5%
	Dermatosparaxis	1	2.1%
	Cifoesciolítico	3	6.4%
	Córnea frágil	0	0.0%
	Espondilodisplásico	4	8.5%
	Músculocontractural	1	2.1%
	Miopático	3	6.4%
	Periodontal	0	0.0%
	Trastornos del espectro de hipermovilidad (TEH)	9	19.1%

Anterior al año 2017 se utilizaban los criterios Nosológicos de Villefranche de 1998 la cual dividía a los síndromes Ehlers-Danlos en 6 grupos. Se aplicó la Clasificación Internacional de SED 2017 en los 47 pacientes diagnosticados clínicamente de 2011 a 2016 con la finalidad de reclasificarlos en ahora los 13 tipos diferentes. Llamó la atención la presencia de un diagnóstico clínico dual en 3 pacientes (clásico-hipermóvil así como clásico-artrocalasia). De los 47 pacientes, 35 pacientes siguieron considerándose aún como SED y se reclasificaron de la siguiente manera: 11 pacientes para el tipo Clásico los cuales se mantuvieron respecto a la clasificación previa en donde también se

catalogaron como tipo Clásico, 2 pacientes como Clásico e Hipermóvil anteriormente catalogados como tipo Clásico, 1 paciente como Clásico y Artrocalasia anteriormente catalogado como tipo Clásico, 4 pacientes como Similar al Clásico anteriormente catalogados 2 para el tipo Clásico y 2 para el Hipermóvil, 3 pacientes como Cardiac-Valvular anteriormente catalogado 1 como vascular y 2 como tipo Clásico, 1 paciente como tipo Hipermóvil el cual en la clasificación previa también fue Hipermóvil, 4 pacientes como Artrocalasia anteriormente catalogados como tipo Clásico, 1 paciente con Dermatosparaxis el cual se mantuvo respecto a la clasificación previa, 3 pacientes como Cifoesciolítico los cuales se mantuvieron en la clasificación previa, 4 pacientes como Espondilodisplásico catalogados previamente 1 paciente como Cifoesciolítico y 3 tipo Clásico, 1 paciente como Músculocontractural anteriormente catalogado como Hipermóvil, 3 pacientes como Miopático anteriormente catalogados como tipo Clásico. Los 9 pacientes restantes, anteriormente catalogados como tipo Hipermóvil ya no cumplieron con criterios clínicos para seguir considerándose como síndrome Ehlers Danlos, por lo que se agruparon como trastornos del espectro de hiper movilidad. (Tabla 6)

Tabla 7. Reclasificación clínica de todos los pacientes con síndrome Ehlers-Danlos en el periodo comprendido de agosto 2011 - agosto 2021 acorde a la Clasificación Internacional de SED 2017

N=85 (100%)

		Frecuencia	Porcentaje
Diagnóstico clínico previo	Clásico	52	61.2%
	Similar al clásico	5	5.9%
	Cardiac-Valvular	0	0.0%
	Vascular	1	1.2%
	Hipermóvil	19	22.4%
	Artrocalasia	0	0.0%
	Dermatosparaxis	1	1.2%
	Cifoesciolítico	7	8.2%
	Córnea de Brittle	0	0.0%
	Espondilodisplásico	0	0.0%
	Músculocontractural	0	0.0%
	Miopático	0	0.0%

	Periodontal	0	0.0%
	Síndrome de hiper movilidad articular benigna	0	0.0%
Diagnóstico clínico actual	Clásico	31	36.5%
	Clásico e Hiper móvil	2	2.4%
	Clásico y Artrocalasia	1	1.2%
	Similar al clásico	8	9.4%
	Cardiaco-valvular	3	3.5%
	Vascular	0	0.0%
	Hiper móvil	2	2.4%
	Artrocalasia	5	5.9%
	Dermatosparaxis	1	1.2%
	Cifoesciolítico	6	7.1%
	Córnea frágil	0	0.0%
	Espondilodisplásico	4	4.7%
	Músculocontractural	2	2.4%
	Miopático	5	5.9%
	Periodontal	0	0.0%
	Trastornos del Espectro de Hiper movilidad.	15	17.6%

Se realizó una tabla con nuestra población de 85 pacientes con diagnóstico clínico de SED en el periodo comprendido de agosto 2011- agosto 2021 aplicando la Clasificación Internacional SED 2017. En ambos casos el SED tipo clásico fue el más prevalente, mientras que el tipo hiper móvil se redujo considerablemente al tener que cumplir ahora con una serie de criterios más extensos y específicos. Los 3 pacientes con diagnóstico dual se mantuvieron. De los 85 pacientes originales, 70 pacientes siguieron considerándose como SED y se reclasificaron de la siguiente manera: 31 pacientes para el tipo Clásico se mantuvieron y 21 pacientes se reclasificaron, 2 pacientes como Clásico e Hiper móvil anteriormente catalogados como tipo Clásico, 1 paciente como Clásico y Artrocalasia anteriormente catalogado como tipo Clásico, 8 pacientes como Similar al Clásico anteriormente catalogados 3 para el tipo Clásico y 5 se mantuvieron ,3 pacientes como Cardiaco-Valvular anteriormente catalogado 1 como vascular y 2 como tipo Clásico, 2 pacientes con tipo Hiper móvil anteriormente catalogado 1 como tipo clásico y el otro se mantuvo, 5 pacientes con Artrocalasia anteriormente

catalogados como tipo Clásico, 1 paciente con Dermatosparaxis el cual se mantuvo respecto a la clasificación previa, 6 pacientes como Cifoesciolítico los cuales se mantuvieron en la clasificación previa, 4 pacientes como Espondilodisplásico catalogados previamente 2 pacientes como Cifoesciolítico y 2 tipo Clásico, 2 pacientes como Músculocontractural anteriormente catalogado como Hipermóvil, 5 pacientes como Miopático anteriormente catalogados como tipo Clásico. Los 15 pacientes restantes, anteriormente catalogados como tipo Hipermóvil ya no cumplieron con criterios clínicos para seguir considerándose como síndrome Ehlers Danlos, por lo que se agruparon como trastornos del espectro de hiper movilidad. (**Tabla 7**)

**Tabla 8. Distribución de los síndromes Ehlers-Danlos
N=70 (100%)**

		Frecuencia	Porcentaje
Síndromes Ehlers-Danlos Acorde a su Clasificación Internacional de 2017 (Malfait y colaboradores)	Clásico	31	44.3
	Clásico e Hipermóvil	2	2.9
	Clásico y Artrocalasia	1	1.4
	Similar al clásico	8	11.4
	Cardiaco-valvular	3	4.3
	Vascular	0	0.0
	Hipermóvil	2	2.9
	Artrocalasia	5	7.1
	Dermatosparaxis	1	1.4
	Cifoesciolítico	6	8.6
	Córnea de Brittle	0	0.0
	Espondilodisplásico	4	5.7
	Músculocontractural	2	2.9
	Miopático	5	7.1
	Periodontal	0	0.0
	Total	70	100.0

Se eliminaron a los 15 pacientes que ya no cumplieron criterios clínicos para seguir considerándose SED, quedándonos al final con 70 pacientes, distribuidos en cada uno de los 13 tipos diferentes de SED. El tipo clásico (44.3%) y el Similar al clásico (11.4%) representaron más de la mitad de todos los casos (55.7%). (**Tabla 8**)

Gráfico 3. Distribución de los Síndromes Ehlers-Danlos acorde a la Clasificación Internacional SED 2017

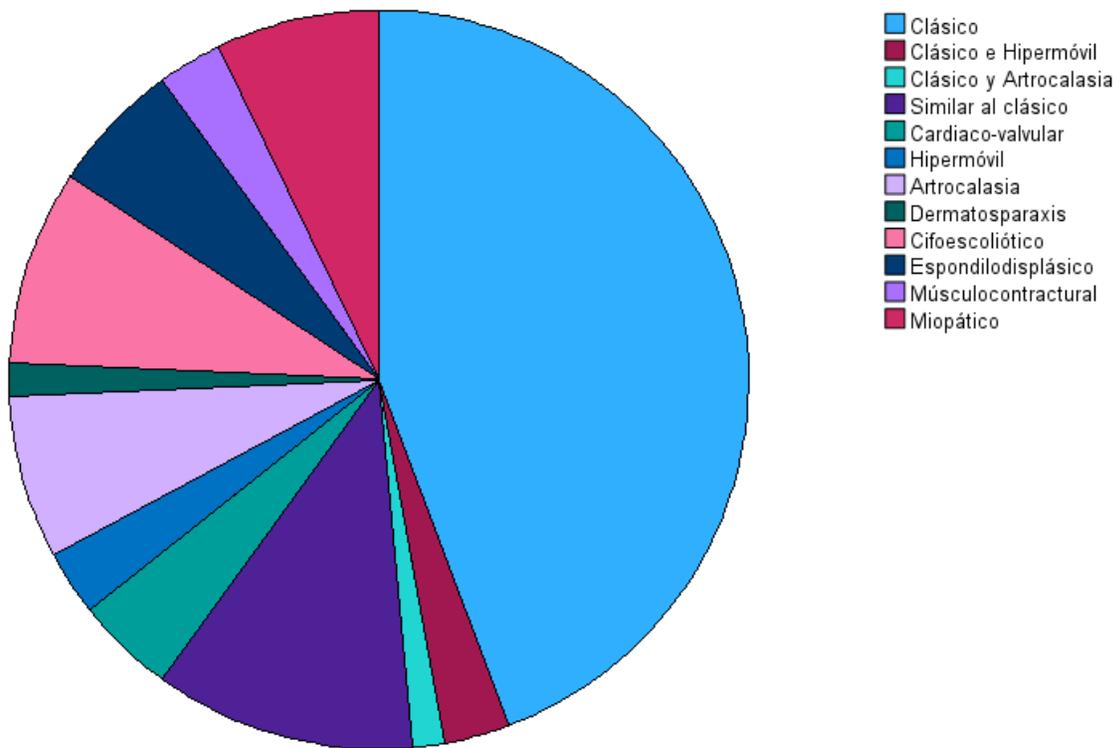


Tabla 8 y Gráfico 3. Se eliminó al grupo de trastornos del espectro de hiper movilidad para poder conocer la distribución de los 13 tipos diferentes de SED. El tipo Clásico (en conjunto con el Clásico-Hipermóvil y Clásico-Artrocalasia) fue el más común representando el 48.6 % de todos los casos, seguido del Similar al Clásico con el 11.4%, mientras que el Cifoescolótico y Artrocalasia (en conjunto con el Clásico-Artrocalasia) con el 8.6%. No se reportaron pacientes con diagnóstico clínico para los tipos Vascul ar, Córnea frágil y Periodontal.

A continuación, se desglosaron las características clínicas en los 85 pacientes que cumplieron con los criterios mayores y menores dentro de los 13 tipos diferentes de síndrome Ehlers-Danlos.

Síndrome Ehlers-Danlos tipo Clásico. Se requieren al menos la presencia del criterio mayor de hiperextensibilidad de la piel y cicatrices atróficas, así como el criterio de HAG (hipermovilidad articular generalizada) y/o 3 criterios menores. Todos los pacientes cumplieron con los 2 criterios mayores además de al menos 3 criterios menores. El criterio menor con mayor prevalencia fue el de complicaciones relacionadas a la hipermovilidad articular estando presente en todos los pacientes

No se evidenciaron casos que presentaran pseudotumores moluscoides o esferoides subcutáneos (**tabla 9**)

En lo relacionado a las manifestaciones adicionales, las cuales no forman parte de los criterios clínicos para síndrome Ehlers Danlos Clásico, sin embargo, se presentaron en al menos la mitad de los pacientes. (**tabla 10**)

**Tabla 9. Criterios Clínicos para Síndrome Ehlers-Danlos tipo Clásico
N=34 (100%)**

Criterios Mayores		Frecuencia	Porcentaje
Hiperextensibilidad de la piel y cicatrices atróficas	Positivo	34	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Hipermovilidad articular generalizada \geq 5/9 acorde al Score de Beighton	Positivo	34	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Criterios Menores			
Hematomas al mínimo contacto	Positivo	14	41.2%
	Negativo	20	58.8%
Piel pastosa y suave	Positivo	16	47.1%
	Negativo	18	52.9%
Fragilidad cutánea	Positivo	11	32.4%
	Negativo	23	67.6%
Pseudotumores moluscoides	Positivo	0	0.0%
	Negativo	34	100.0%
Esferoides subcutáneos	Positivo	0	0.0%
	Negativo	34	100.0%
Hernias	Positivo	13	38.2%
	Negativo	21	61.8%
Pliegues epicánticos	Positivo	11	32.4%

	Negativo	23	67.6%
Complicaciones de la hipermovilidad articular (esguince, luxación, subluxación, dolor, pie plano)	Positivo	34	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Historial familiar de primer grado de individuos que cumplen los criterios clínicos	Positivo	22	64.7%
	Negativo	12	35.3%

**Tabla 10. Criterios Adicionales para Síndrome Ehlers-Danlos tipo Clásico
N=34 (100%)**

		Frecuencia	Porcentaje
Deformidad del pie (ancho, braquidactilia, plano, hallux valgus, pápulas piezogénicas)	Positivo	19	55.9%
	Negativo	15	44.1%
Manos acrogéricas, dedos en forma de mazo, clinodactilia, braquidactilia	Positivo	17	50.0%
	Negativo	17	50.0%
Piel delgada, translúcida con incremento de la visibilidad venosa	Positivo	27	79.4%
	Negativo	7	20.6%
Talipes equinovarus	Positivo	20	58.8%
	Negativo	14	41.2%
Hipermovilidad de pequeñas articulaciones	Positivo	34	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Anormalidades dentales	Positivo	23	67.6%
	Negativo	11	32.4%

Síndrome Ehlers-Danlos Similar al Clásico. Se requieren al menos la presencia de los 3 criterios mayores y un historial familiar compatible con un modelo de herencia autosómico recesivo, este último no forma parte de los criterios mayores, sin embargo, se debe de considerar. El criterio menor más frecuente fue la deformidad del pie

(braquidactilia, pie plano, hallux valgus, pápulas piezogénicas) seguido de la deformidad en manos (acrogéricas, clinodactilia, braquidactilia). Ningún paciente presentó edema de extremidades pélvicas en ausencia de falla cardiaca ni prolapso vaginal/uterino/rectal.

(tabla 11)

En lo relacionado a las manifestaciones adicionales, las cuales no forman parte de los criterios clínicos para síndrome Ehlers Danlos Similar al Clásico, sin embargo, se presentaron en al menos la mitad de los pacientes. **(tabla 12)**

**Tabla 11. Criterios Clínicos para Síndrome Ehlers-Danlos Similar al Clásico
N=8 (100%)**

Criterios Mayores		Frecuencia	Porcentaje
Hiper movilidad articular generalizada con o sin luxaciones recurrentes	Positivo	8	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Piel con hiperextensibilidad, suave y ausencia de cicatrices atróficas	Positivo	8	100.00%
	Negativo	0	0.0%
Hematomas espontáneos	Positivo	4	50.0%
	Negativo	4	50.0%
Criterios Menores			
Deformidad del pie (ancho, braquidactilia,plano, hallux valgus, pápulas piezogénicas)	Positivo	4	50.0%
	Negativo	4	50.0%
Edema de extremidades pélvicas en ausencia de falla cardiaca	Positivo	0	0.0%
	Negativo	8	100.0%
Debilidad muscular proximal y distal leve	Positivo	2	25.0%
	Negativo	6	75.0%
Polineuropatía axonal	Positivo	1	12.5%
	Negativo	7	87.5%
Atrofia muscular de manos y pies	Positivo	2	25.0%
	Negativo	6	75.0%
Manos acrogéricas, dedos en forma de mazo, clinodactilia, braquidactilia	Positivo	3	37.5%
	Negativo	5	62.5%
Prolapso vaginal/ uterino/ rectal	Positivo	0	0.0%
	Negativo	8	100.0%

Tabla 12. Criterios Adicionales para Síndrome Ehlers-Danlos Similar al Clásico**N=8 (100%)**

		Frecuencia	Porcentaje
Hematomas al mínimo contacto	Positivo	4	50.0%
	Negativo	4	50.0%
Hernias	Positivo	4	50.0%
	Negativo	4	50.0%
Talipes equinovarus	Positivo	4	50.0%
	Negativo	4	50.0%
Hiper movilidad de pequeñas articulaciones	Positivo	7	87.5%
	Negativo	1	12.5%
Apiñamiento dental y paladar alto o estrecho	Positivo	4	50.0%
	Negativo	4	50.0%
Anormalidades dentales	Positivo	5	62.5%
	Negativo	3	37.5%
Escleróticas azules	Positivo	4	50.0%
	Negativo	4	50.0%
Decoloración y displasia dental	Positivo	4	50.0%
	Negativo	4	50.0%
Hiper movilidad de articulaciones distales	Positivo	8	100.0%
	Negativo	0	0.0%

Síndrome Ehlers-Danlos Cardíaco-Valvular. Se requieren al menos la presencia del criterio mayor de alteración cardíaca-valvular progresiva y un historial familiar compatible con un modelo de herencia autosómico recesivo (este último no forma parte de los criterios mayores) así como cualquier otro criterio mayor y/o 2 criterios menores como mínimo. Ningún paciente presentó el criterio mayor relacionado al involucro cutáneo. De los criterios menores el más frecuente fue la deformidad del pie, y ningún paciente presentó deformidad de pectus. (**tabla 13**)

En lo relacionado a las manifestaciones adicionales, las cuales no forman parte de los criterios clínicos para síndrome Ehlers Danlos Similar al Clásico, sin embargo, se presentaron en al menos la mitad de los pacientes. (**tabla 14**)

**Tabla 13. Criterios Clínicos para Síndrome Ehlers-Danlos Cardíaco-Valvular
N=3 (100%)**

Criterios Mayores		Frecuencia	Porcentaje
Involucro cutáneo: piel hiperextensible, frágil, cicatrices atróficas, y tendencia a hematomas	Positivo	0	0.0%
	Negativo	3	100.0%
Hiper movilidad articular generalizada \geq 5/9 acorde al Score de Beighton	Positivo	3	100.0%
	Negativo	0	0.0%
	Negativo	3	100.0%
Alteración cardíaca-valvular progresiva (principalmente valvular aórtica y mitral)	Positivo	3	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Criterios Menores			
Deformidad del pie (ancho, braquidactilia, plano, hallux valgus, pápulas piezogénicas)	Positivo	2	66.7%
	Negativo	1	33.3%
Hernia inguinal	Positivo	1	33.3%
	Negativo	2	66.7%
Pectus carinatum, pectus excavatum	Positivo	0	0.0%
	Negativo	3	100.0%
Luxación articular	Positivo	1	33.3%
	Negativo	2	66.7%

**Tabla 14. Criterios Adicionales para Síndrome Ehlers-Danlos Cardíaco-Valvular
N=3 (100%)**

		Frecuencia	Porcentaje
Complicaciones de la hiper movilidad articular (esguince, luxación, subluxación, dolor, pie plano)	Positivo	2	66.7%
	Negativo	1	33.3%
Deformidad del pie (ancho, braquidactilia, plano, hallux valgus, pápulas piezogénicas)	Positivo	2	66.7%
	Negativo	1	33.3%
	Positivo	2	66.7%

Piel delgada, translúcida con incremento de la visibilidad venosa	Negativo	1	33.3%
Talipes equinovarus	Positivo	3	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Hiper movilidad de pequeñas articulaciones	Positivo	3	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Errores de refracción (miopía, astigmatismo, hipermetropía)	Positivo	2	66.7%
	Negativo	1	33.3%
Miopía alta	Positivo	2	66.7%
	Negativo	1	33.3%
Hiper movilidad de articulaciones distales	Positivo	3	100.0%
	Negativo	0	0.0%

Síndrome Ehlers-Danlos Hiper móvil. A diferencia de los otros criterios clínicos de los demás síndromes Ehlers-Danlos, los criterios para el tipo hiper móvil son suficientes para su confirmación diagnóstica, al no existir una etiología monogénica identificada hasta la fecha. Para su diagnóstico se requiere la presencia simultánea de los criterios 1,2 y 3. Ninguno de nuestros pacientes presentó una talla disarmónica, prolapso de válvula mitral o dilatación de la raíz aórtica a +2DS, enfatizando en las demás manifestaciones sistémicas cuando se propuso el diagnóstico. (**tabla 15**)

En lo relacionado a las manifestaciones adicionales, las cuales no forman parte de los criterios clínicos para síndrome Ehlers Danlos Hiper móvil, sin embargo, se presentaron en al menos la mitad de los pacientes. (**tabla 16**)

**Tabla 15. Criterios Clínicos para Síndrome Ehlers-Danlos Hiper móvil
N=4 (100%)**

		Frecuencia	Porcentaje
Criterio1. Hiper movilidad articular $\geq 6/9$ en prepúberes y adolescentes, $\geq 5/9$ en hombres puberales y mujeres de hasta 50 años, y $\geq 4/9$ en personas mayores de 50 años acorde al Score de Beighton. Criterio exclusivo para valorar SED tipo Hiper móvil	Positivo	4	100.0%
	Negativo	0	0.0%

Criterio2. Dos de las siguientes características deben estar presentes, de las cuales A o C deben estar presentes (ejemplos: A y B, A y C, B y C, A B y C)

Característica A: Manifestaciones sistémicas de alteraciones generalizadas del tejido conectivo (5 puntos de los siguientes deben estar presentes):

1.	Piel inusualmente suave o aterciopelada	Positivo	4	100.0%
		Negativo	0	0.0%
2.	Hiperextensibilidad cutánea leve	Positivo	4	100.0%
		Negativo	0	0.0%
3.	Estrías cutáneas inexplicables, presentes en espalda,ingles, muslos, senos y/o abdomen en el caso de adolescentes, hombres o mujeres prepuberales sin historial de ganancia o pérdida significativa de peso.	Positivo	3	75.0%
		Negativo	1	25.0%
4.	Pápulas piezogénicas bilaterales en talones	Positivo	0	0.0%
		Negativo	4	100.0%
5.	Hernias abdominales múltiples o recurrentes(umbilical, inguinal, crural)	Positivo	1	25.0%
		Negativo	3	75.0%
6.	Cicatrices atróficas que involucren por lo menos 2 sitios distintos y sin la formación de cicatrices papiráceas y/o hemosideróticas como las presentes en síndrome Ehlers-Danlos clásico.	Positivo	2	50.0%
		Negativo	2	50.0%
7.	Prolapso del piso pélvico, uterino, rectal en niños, hombres y mujeres nulíparas sin historial de obesidad mórbida u otras condiciones médicas similares.	Positivo	0	0.0%
		Negativo	4	100.0%
8.	Apiñamiento dental y paladar alto o estrecho	Positivo	4	100.0%
		Negativo	0	0.0%
9.	Aracnodactilia, definida como signo de Steinberg o del pulgar positivo bilateral y signo de Murdoch o de la muñeca positivo bilateral.	Positivo	1	25.0%
		Negativo	3	75.0%
10.	Relación brazada-talla ≥ 1.05	Positivo	0	0.0%
		Negativo	4	100.0%
11.	Prolapso de la válvula mitral en base a estudio ecocardiográfico.	Positivo	0	0.0%
		Negativo	4	100.0%
12.	Dilatación de la raíz aórtica con un Zscore $>+2$	Positivo	0	0.0%
		Negativo	4	100.0%

Característica B: Historial familiar positivo, definido como uno o más familiares de primer grado, independientemente de los criterios usados para su diagnóstico	Positivo	3	75.0%
	Negativo	1	25.0%
Característica C: Complicaciones musculoesqueléticas (debe estar presente por lo menos una):			
1. Dolor musculoesquelético en dos o más extremidades, de forma recurrente con una duración de por lo menos 3 meses.	Positivo	3	75.0%
	Negativo	1	25.0%
2. Dolor crónico y generalizado con una duración \geq 3 meses	Positivo	0	0.0%
	Negativo	4	100.0%
3. Luxaciones articulares recurrentes o inestabilidad articular franca, en ausencia de trauma (a o b) a: tres o más luxaciones no traumáticas en dos diferentes articulaciones ocurriendo en diferentes momentos y b: confirmación médica de inestabilidad	Positivo	1	25.0%
	Negativo	3	75.0%
Criterio 3. Todos los siguientes prerequisites deben estar presentes:			
1. Ausencia de inusual fragilidad cutánea	Positivo	4	100.0%
	Negativo	0	0.0%
2. Exclusión de otros trastornos hereditarios del tejido conectivo, incluyendo condiciones autoinmunitarias. En aquellos con trastorno hereditario del tejido conectivo ya conocido (ejemplo lupus, artritis reumatoide) criterios adicionales para SED	Positivo	2	50.0%
	Negativo	2	50.0%
3. Exclusión de diagnósticos alternativos que incluyan hiper movilidad articular, como enfermedades neuromusculares (miopatía de Betlem) u otros trastornos hereditarios del tejido conectivo (ejemplo otros tipos de SED, síndrome Loey-Dietz, síndrome Marfán	Positivo	2	50.0%
	Negativo	2	50.0%

**Tabla 16. Criterios Adicionales para Síndrome Ehlers-Danlos Hiper móvil
N=4 (100%)**

		Frecuencia	Porcentaje
Deformidad del pie (ancho, braquidactilia, pie plano, hallux valgus, pápulas piezogénicas)	Positivo	3	75.0%
	Negativo	1	25.0%
Manos acrogéricas, dedos en forma de mazo, clinodactilia, braquidactilia	Positivo	3	75.0%
	Negativo	1	25.0%
Talipes equinovarus	Positivo	3	75.0%
	Negativo	1	25.0%
Hiper movilidad de pequeñas articulaciones	Positivo	4	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Fragilidad cutánea, cicatrices atróficas	Positivo	4	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Anormalidades dentales	Positivo	3	75.0%
	Negativo	1	25.0%
Estrabismo	Positivo	2	50.0%
	Negativo	2	50.0%
Hipoacusia congénita	Positivo	2	50.0%
	Negativo	2	50.0%
Escoliosis	Positivo	2	50.0%
	Negativo	2	50.0%
Aracnodactilia	Positivo	2	50.0%
	Negativo	2	50.0%
Decoloración y displasia dental	Positivo	3	75.0%
	Negativo	1	25.0%
Constipación crónica	Positivo	2	50.0%
	Negativo	2	50.0%
Criptorquidia	Positivo	2	50.0%
	Negativo	2	50.0%
Hiper movilidad de articulaciones distales	Positivo	3	75.0%
	Negativo	1	25.0%

Síndrome Ehlers-Danlos Artrocalasia. Se requieren al menos la presencia del criterio mayor de luxación congénita de cadera bilateral y cualquiera de los otros 2 criterios mayores, así como 2 criterios menores. El criterio menor más prevalente fueron los

hematomas al mínimo contacto, mientras que la osteopenia presente en radiografías fue el menos frecuente.

En lo relacionado a las manifestaciones adicionales, las cuales no forman parte de los criterios clínicos para síndrome Ehlers Danlos Artrocalasia, sin embargo, se presentaron en al menos la mitad de los pacientes. (**tabla 18**)

Tabla 17. Criterios Clínicos para Síndrome Ehlers-Danlos Artrocalasia N=6 (100%)

Criterios Mayores		Frecuencia	Porcentaje
Luxación congénita de cadera bilateral	Positivo	6	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Hiper movilidad articular generalizada con o sin luxaciones recurrentes	Positivo	5	83.3%
	Negativo	1	16.7%
Hiperextensibilidad de la piel con textura aterciopelada y ausencia de cicatrices atróficas	Positivo	2	33.3%
	Negativo	4	66.7%
Criterios Menores			
Hipotonía muscular	Positivo	3	50.0%
	Negativo	3	50.0%
Cifoescoliosis	Positivo	1	16.7%
	Negativo	5	83.3%
Osteopenia presente en radiografías	Positivo	1	16.7%
	Negativo	5	83.3%
Fragilidad cutánea, cicatrices atróficas	Positivo	2	33.3%
	Negativo	4	66.7%
Hematomas al mínimo contacto	Positivo	5	83.3%
	Negativo	1	16.7%

Tabla 18. Criterios Adicionales para Síndrome Ehlers-Danlos Artrocalasia N=6 (100%)

		Frecuencia	Porcentaje
Fragilidad cutánea	Positivo	4	66.7%
	Negativo	2	33.3%
	Positivo	4	66.7%

Complicaciones de la hipermovilidad articular (esguince, luxación, subluxación, dolor, pie plano)	Negativo	2	33.3%
Hematomas espontáneos	Positivo	5	83.3%
	Negativo	1	16.7%
Hipermovilidad de pequeñas articulaciones	Positivo	5	83.3%
	Negativo	1	16.7%
Hipotonía congénita y/o atrofia muscular que mejora con la edad	Positivo	3	50.0%
	Negativo	3	50.0%
Hipermovilidad de articulaciones distales	Positivo	5	83.3%
	Negativo	1	16.7%

Síndrome Ehlers-Danlos Dermatosparaxis. Se requieren al menos la presencia de los criterios mayores de la fragilidad cutánea extrema y las características craneofaciales sugestivas además de cualquier otro criterio mayor y/o en su defecto 3 criterios menores. Sólo un paciente fue registrado. (**tabla 19**)

En lo relacionado a las manifestaciones adicionales, las cuales no forman parte de los criterios clínicos para síndrome Ehlers Danlos Dermatosparaxis, sin embargo, se presentaron en al menos la mitad de los pacientes. (**tabla 20**)

Tabla 19. Criterios Clínicos para Síndrome Ehlers-Danlos Dermatosparaxis N=1 (100%)

Criterios Mayores		Frecuencia	Porcentaje
Fragilidad cutánea extrema con presencia de lesiones cutáneas laceradas congénitas o postnatales	Positivo	1	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Características craneofaciales (, fontanelas amplias, retraso en el cierre fontanelar, ojos prominentes o protruyentes con piel excesiva a nivel periorbitario, párpados edematosos, pliegues epicánticos, escleróticas azules, micrognatia)	Positivo	1	100.0%
	Negativo	0	0.0%
	Positivo	0	0.0%

Piel laxa y redundante, con excesiva formación de pliegues a nivel de muñecas y tobillos.	Negativo	1	100.0%
Manos con palmas arrugadas	Positivo	0	0.0%
	Negativo	1	100.0%
Hernia umbilical	Positivo	1	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Retraso en el desarrollo postnatal	Positivo	1	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Acortamiento de extremidades, manos y pies	Positivo	0	0.0%
	Negativo	1	100.0%
Complicaciones perinatales secundarias a alteraciones del tejido conectivo (fracturas de cráneo, hemorragia intracerebral, cordón umbilical friables, lesiones cutáneas laceradas congénitas, neumotórax neonatal)	Positivo	0	0.0%
	Negativo	1	100.0%
Criterios Menores			
Hipotonía muscular congénita	Positivo	0	0.0%
	Negativo	1	100.0%
Hiperextensibilidad cutánea	Positivo	1	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Cicatrices atróficas	Positivo	0	0.0%
	Negativo	1	100.0%
Hiper movilidad articular generalizada, igual o > 5/9	Positivo	1	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Complicaciones secundarias a fragilidad visceral (ruptura vesical, diafragama, recto)	Positivo	0	0.0%
	Negativo	1	100.0%
Retraso del desarrollo motriz	Positivo	1	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Hirsutismo	Positivo	0	0.0%
	Negativo	1	100.0%
Anormalidades dentales	Positivo	0	0.0%
	Negativo	1	100.0%
Errores de refracción (miopía, astigmatismo, hipermetropía)	Positivo	1	100.0%
	Negativo	0	0.0%

Estrabismo	Positivo	0	0.0%
	Negativo	1	100.0%

Tabla 20. Criterios Adicionales para Síndrome Ehlers-Danlos Dermatosparaxis

N=1 (100%)

		Frecuencia	Porcentaje
Pectus carinatum, pectus excavatum	Positivo	1	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Escleróticas azules	Positivo	1	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Habitus marfanoide	Positivo	1	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Escoliosis	Positivo	1	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Hallazgos radiográficos(ensanchamiento metafisiario óseo, sinostosis radiocubital, acortamiento clavicular con ensanchamiento en sus porciones distales)	Positivo	1	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Hiper movilidad de articulaciones distales	Positivo	1	100.0%
	Negativo	0	0.0%

Síndrome Ehlers-Danlos Cifoescoliótico. Se requieren al menos la presencia de los criterios mayores de hipotonía muscular congénita y cifoescoliosis congénita de inicio temprano además del otro criterio mayor restante o en su defecto 3 criterios menores. Los 6 pacientes presentaron los 3 criterios mayores. En cuanto a los criterios menores, ninguno presentó aneurisma o ruptura de arterias de mediano calibre o piel hiperextensible con cicatrices atróficas. (**tabla 21**)

En lo relacionado a las manifestaciones adicionales, las cuales no forman parte de los criterios clínicos para síndrome Ehlers Danlos Cifoescoliótico, sin embargo, se presentaron en al menos la mitad de los pacientes. (**tabla 22**)

**Tabla 21. Criterios Clínicos para Síndrome Ehlers-Danlos Cifoescoliotico
N=6 (100%)**

Criterios Mayores		Frecuencia	Porcentaje
Cifoescoliosis congénita o de aparición temprana progresiva o no progresiva (presente desde el nacimiento o en los primeros 10 años de vida)	Positivo	6	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Hiper movilidad articular generalizada \geq 5/9 acorde al Score de Beighton	Positivo	6	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Hipotonía muscular congénita	Positivo	6	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Criterios Menores			
Aneurisma o ruptura de medianas arterias	Positivo	0	0.0%
	Negativo	6	100.0%
Escleróticas azules	Positivo	3	50.0%
	Negativo	3	50.0%
Habitus marfanoide	Positivo	1	16.7%
	Negativo	5	83.3%
Hernias	Positivo	0	0.0%
	Negativo	6	100.0%
Talipes equinovarus	Positivo	4	66.7%
	Negativo	2	33.3%
Pectus carinatum, pectus excavatum	Positivo	4	66.7%
	Negativo	2	33.3%
Osteopenia presente en radiografías	Positivo	0	0.0%
	Negativo	6	100.0%
Errores de refracción (miopía, astigmatismo, hipermetropía)	Positivo	3	50.0%
	Negativo	3	50.0%
Hematomas al mínimo contacto	Positivo	1	16.7%
	Negativo	5	83.3%
Hiperextensibilidad de la piel y cicatrices atróficas	Positivo	0	0.0%
	Negativo	6	100.0%

**Tabla 22. Criterios Adicionales para Síndrome Ehlers-Danlos Cifoescolótico
N=6 (100%)**

		Frecuencia	Porcentaje
Hiperextensibilidad de la piel con textura aterciopelada y ausencia de cicatrices atróficas	Positivo	3	50.0%
	Negativo	3	50.0%
Deformidad del pie (ancho, braquidactilia, pie plano, hallux valgus, pápulas piezogénicas)	Positivo	4	66.7%
	Negativo	2	33.3%
Luxación articular	Positivo	2	33.3%
	Negativo	4	66.7%
Hipermovilidad de pequeñas articulaciones	Positivo	6	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Retraso del desarrollo motriz	Positivo	4	66.7%
	Negativo	2	33.3%

Síndrome Ehlers-Danlos Espondilodisplásico. Se requieren por lo menos la presencia de los criterios mayores de la talla baja e hipotonía muscular, así como los criterios menores de los hallazgos radiográficos característicos y por lo menos otros 3 criterios menores. Son los únicos criterios en los que a pesar de considerarse criterio menor los hallazgos radiográficos, estos deben estar presentes. Ningún paciente presentó los criterios menores de sinostosis radiocubital, osteoporosis u opacidad corneal. (**tabla 23**)

En lo relacionado a las manifestaciones adicionales, las cuales no forman parte de los criterios clínicos para síndrome Ehlers Danlos Espondilodisplásico, sin embargo, se presentaron en al menos la mitad de los pacientes. (**tabla 24**)

**Tabla 23. Criterios Clínicos para Síndrome Ehlers-Danlos Espondilodisplásico
N=4 (100%)**

Criterios Mayores		Frecuencia	Porcentaje
Talla baja progresiva durante la infancia	Positivo	4	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Arqueamiento de la extremidades	Positivo	1	25.0%
	Negativo	3	75.0%
Hipotonía muscular congénita	Positivo	4	100.0%
	Negativo	3	75.0%
Criterios Menores			

Sinostosis radiocubital	Positivo	0	0.0%
	Negativo	4	100.0%
Piel hiperextensible, suave y translúcida	Positivo	2	50.0%
	Negativo	2	50.0%
Deformidad del pie (ancho, braquidactilia, plano, hallux valgus, pápulas piezogénicas)	Positivo	4	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Retraso del desarrollo motriz	Positivo	2	50.0%
	Negativo	2	50.0%
Pliegue palmar transversal	Positivo	1	25.0%
	Negativo	3	75.0%
Hipoplasia pulmonar, enfermedad pulmonar restrictiva	Positivo	0	0.0%
	Negativo	4	100.0%
Aneurisma aórtico descendente	Positivo	0	0.0%
	Negativo	4	100.0%
Osteoporosis con múltiples fracturas espontáneas	Positivo	0	0.0%
	Negativo	4	100.0%
Decoloración y displasia dental	Positivo	2	50.0%
	Negativo	2	50.0%
Opacidad corneal	Positivo	0	0.0%
	Negativo	4	100.0%
Hallazgos radiográficos (ensanchamiento metafisiario óseo, sinostosis radiocubital, acortamiento clavicular con ensanchamiento en sus porciones distales)	Positivo	4	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Contracturas en codos bilaterales o limitadas al movimiento	Positivo	1	25.0%
	Negativo	3	75.0%

**Tabla 24. Criterios Adicionales para Síndrome Ehlers-Danlos Espondilodisplásico
N=4 (100%)**

		Frecuencia	Porcentaje
Complicaciones de la hiper movilidad articular (esguince, luxación, subluxación, dolor, pie plano)	Positivo	3	75.0%
	Negativo	1	25.0%
Hiper movilidad articular generalizada con o sin luxaciones recurrentes	Positivo	4	100.0%
	Negativo	0	0.0%

Manos acrogéricas, dedos en forma de mazo, clinodactilia, braquidactilia	Positivo	4	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Hiper movilidad de articulaciones distales	Positivo	4	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Hipotonía congénita y/o atrofia muscular que mejora con la edad	Positivo	2	50.0%
	Negativo	2	50.0%
Aumento en la frecuencia de infecciones	Positivo	2	50.0%
	Negativo	2	50.0%

Síndrome Ehlers-Danlos Músculocontractural. Deben estar presentes por lo menos los criterios de múltiples contracturas congénitas y características craneofaciales sugestivas en el caso de neonatos y escolares. En el caso de adolescentes y adultos deben estar presentes los criterios mayores de múltiples contracturas congénitas y los hallazgos cutáneos característicos. Los dos pacientes diagnosticados correspondieron a adolescentes de 12 años. **(tabla 25)**

En lo relacionado a las manifestaciones adicionales, las cuales no forman parte de los criterios clínicos para síndrome Ehlers Danlos Músculocontractural, sin embargo, se presentaron en al menos la mitad de los pacientes. **(tabla 26)**

Tabla 25. Criterios Clínicos para Síndrome Ehlers-Danlos Músculocontractural N=2 (100%)

Criterios Mayores		Recuento	Porcentaje
Múltiples contracturas congénitas, de predominio aducción-flexión	Positivo	2	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Características craneofaciales (fontanela amplia, hipertelorismo, pabellones auriculares de implantación baja y en rotación posterior, microretrognatia)	Positivo	0	0.0%
	Negativo	2	100.0%
Características cutáneas: piel hiperextensible, frágil, atrófica y con tendencia a hematomas	Positivo	2	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Criterios Menores			
Luxaciones recurrentes	Positivo	0	0.0%
	Negativo	2	100.0%
Constipación crónica	Positivo	0	0.0%

	Negativo	2	100.0%
Divertículos en colon	Positivo	0	0.0%
	Negativo	2	100.0%
Nefrolitiasis, cistolitiasis	Positivo	0	0.0%
	Negativo	2	100.0%
Hidronefrosis	Positivo	2	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Dedos peculiares (delgados y cónicos)	Positivo	1	50.0%
	Negativo	1	50.0%
Deformidad del pie (plano, valgo, cavo)	Positivo	1	50.0%
	Negativo	1	50.0%
Neumotórax	Positivo	0	0.0%
	Negativo	2	100.0%
Deformidades espinales (escoliosis, cifoescoliosis)	Positivo	0	0.0%
	Negativo	2	100.0%
Deformidad de pectus	Positivo	2	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Estrabismo	Positivo	0	0.0%
	Negativo	2	100.0%
Errores de refracción (miopía, astigmatismo, hipermetropía)	Positivo	0	0.0%
	Negativo	2	100.0%
Criptorquidia	Positivo	0	0.0%
	Negativo	2	100.0%
Glaucoma, elevación de presión intraocular	Positivo	0	0.0%
	Negativo	2	100.0%

Tabla 26. Criterios Adicionales para Síndrome Ehlers-Danlos Músculocontractural N=2 (100%)

		Frecuencia	Porcentaje
Hipoacusia mixta, conductiva o neurosensorial	Positivo	2	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Decoloración y displasia dental	Positivo	1	50.0%
	Negativo	1	50.0%
Hiper movilidad de articulaciones distales	Positivo	2	100.0%
	Negativo	0	0.0%
	Positivo	2	100.0%

Hipotonía congénita y/o atrofia muscular que mejora con la edad	Negativo	0	0.0%
---	----------	---	------

Síndrome Ehlers-Danlos Miopático. Se requieren al menos la presencia del criterio mayor de hipotonía muscular congénita que mejora con la edad además de cualquier otro criterio mayor o en su defecto 3 criterios menores. Ningún paciente cumplió el criterio menor de miopatía en biopsia muscular. (**tabla 27**)

En lo relacionado a las manifestaciones adicionales, las cuales no forman parte de los criterios clínicos para síndrome Ehlers Danlos Miopático, sin embargo, se presentaron en al menos la mitad de los pacientes. (**tabla 26**)

**Tabla 27. Criterios Clínicos para Síndrome Ehlers-Danlos Miopático
N=5 (100%)**

Criterios Mayores		Frecuencia	Porcentaje
Hipotonía congénita y/o atrofia muscular que mejora con la edad	Positivo	5	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Contracturas articulares proximales (rodilla, cadera y codo)	Positivo	1	20.0%
	Negativo	4	80.0%
Hiper movilidad de articulaciones distales	Positivo	5	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Criterios Menores			
Miopatía en biopsia muscular	Positivo	0	0.0%
	Negativo	5	100.0%
Piel suave y pastosa	Positivo	2	40.0%
	Negativo	3	60.0%
Cicatrices atróficas	Positivo	2	40.0%
	Negativo	3	60.0%
Retraso del desarrollo motriz	Positivo	1	20.0%
	Negativo	4	80.0%

Tabla 28. Criterios Clínicos para Síndrome Ehlers-Danlos Miopático

N=5 (100%)

		Frecuencia	Porcentaje
Hiper movilidad articular generalizada \geq 5/9 acorde al Score de Beighton	Positivo	5	100.0%
	Negativo	0	0.0%
Hiperextensibilidad de la piel con textura aterciopelada y ausencia de cicatrices atróficas	Positivo	4	80.0%
	Negativo	1	20.0%
Polineuropatía axonal	Positivo	3	60.0%
	Negativo	2	40.0%
Pectus carinatum, pectus excavatum	Positivo	4	80.0%
	Negativo	1	20.0%
Atrofia muscular	Positivo	4	80.0%
	Negativo	1	20.0%
Escoliosis	Positivo	3	60.0%
	Negativo	2	40.0%

DISCUSIÓN:

Los síndromes Ehlers-Danlos como parte de los trastornos hereditarios del tejido conectivo, continúan representando un reto diagnóstico debido a su amplia heterogeneidad clínica en su presentación, lo cual ha generado la necesidad de disponer de criterios clínicos diagnósticos validados y con alta especificidad a lo largo del tiempo (Beighton en 1970, Mckusick en 1972, Nosología de Berlin en 1988, Nosología de Villefranche en 1998, y la Clasificación Internacional de Síndromes Ehlers-Danlos de Malfait en 2017) (6).

En el servicio de Genética Médica de la UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI se han atendido un total de 150 pacientes con sospecha clínica de síndrome Ehlers-Danlos en el periodo de estudio abarcado en este trabajo, entre los diversos motivos de referencia se encuentra el antecedente de familiares de primero y segundo grado afectados con las manifestaciones sistémicas más características de estas entidades, mientras que en el probando se encuentran las manifestaciones musculoesqueléticas (dolor articular crónico, luxaciones, inestabilidad en la marcha, talla baja, habitus marfanoide, hematomas espontáneos) oftalmológicas (errores de refracción, estrabismo, opacidades corneales) cardiovasculares (prolapso valvular, insuficiencia valvular), hematológicas (hematomas de aparición espontánea o en sitios inusuales), gastrointestinales (constipación crónica), genitourinarias (reflujo vesicoureteral) y neurológicas (hipertensión intracraneana) entre otras (8,9,14,15).

Debido a la elección del periodo de estudio propuesto (agosto 2011- agosto 2021), en lo correspondiente a los años 2020-2021, disminuyó la cantidad de pacientes de primera vez atendidos respecto a los años previos, secundario a corresponder a los años críticos de la pandemia por COVID-19.

Realizar una caracterización clínica de los pacientes nos permite identificar las principales manifestaciones sistémicas con las cuales se pudo llegar a realizar el diagnóstico, esto definido en base a criterios mayores (alta especificidad diagnóstica) y criterios menores (menor especificidad diagnóstica respecto a los mayores). En el servicio de genética los criterios que se han utilizado en el periodo de 2011 a 2016 corresponden a la Nosología de Villefranche de 1998, cabe mencionar que en dicha nosología únicamente se catalogaban 6 síndromes (clásico, hiper móvil, vascular,

cifoescoliótico, artrocalasia y dermatosparaxis) así como un séptimo grupo denominado otras formas que englobaba al síndrome Ehlers-Danlos ligado al X, periodontal, deficiencia de fibronectina, síndrome de hiper movilidad familiar y progeroide; y a su vez ya se integraba el síndrome de hiper laxitud articular (SHA) por medio de los criterios de Brighton (18), en la cual se incluían a todos los individuos que no presentaban manifestaciones evidentes de alguna entidad dentro del contexto de trastornos hereditarios del tejido conectivo y/o espectro molecular de proteínas de la matriz extracelular, como lo son las señalopatías de TGF-B (Síndrome Marfan, síndrome Loeys-Dietz, Aneurisma Aórtico Familiar), colagenopatías (síndrome Ehlers-Danlos, síndrome Stickler, miopatía de Bethlem, distrofia muscular congénita de Ullrich, Osteogénesis Imperfecta etc) o trastornos adquiridos del tejido conectivo, entre ellas las enfermedades autoinmunitarias multifactoriales como el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerodermia, vasculitis etc. (3). Con la llegada de los criterios internacionales de SED 2017 empezó a divulgarse como síndromes Ehlers-Danlos, en plural, en el que cada condición representaba una entidad única, y en la que ya existía una etiología monogénica confirmada, a excepción del tipo hiper móvil el cual aún precisa de sus criterios clínicos para su confirmación diagnóstica al no tener un gen causal identificado (2). En nuestro estudio encontramos, en las variables demográficas que la relación varón mujer es de 1:1, el no tener una predilección hacia un sexo en específico reafirma sus modelos de herencia autosómico dominante y autosómico recesivo, ya que la probabilidad de tener individuo/a afectado es del 50% en el caso del autosómico dominante, y del 25% en el caso del autosómico recesivo independiente del sexo (1). En el rubro de antecedentes heredofamiliares el 41.2% presentó por lo menos un familiar de primero o segundo grado afectado, mientras que el 58.8% restante correspondió al único caso descrito y conocido en la familia (evento *de novo*), y actualmente no existe un reporte de antecedentes heredofamiliares existente para los 13 tipos descritos de SED, lo más descrito se encuentra para el tipo clásico, quizá por ser el más prevalente, en el que la mitad de los casos tienen antecedentes heredofamiliares por lo que la otra mitad son eventos *de novo* (5). En cuanto al lugar de nacimiento el 63.5% de los casos eran de la CDMX, mientras que el 36.5% restante nacieron en entidades federativas dentro de nuestra área de influencia del centro y sureste del país. Llamó la atención la

distribución de la población por edad al momento del diagnóstico, ya que los datos tuvieron una distribución normal, en donde tanto la mediana y la edad media diagnóstica fue de 9 años, mientras que la moda fue de 10 años, teorizamos que la edad de diagnóstico en edad escolar fue más frecuente respecto a la etapa de preescolar o de adolescente debido a que el paciente puede ya manifestar molestias o ser ya evidentes alteraciones a nivel musculoesquelético, oftalmológico, cardiovascular, hematológico, gastrointestinal y genitourinario, permitiendo al médico de primer contacto reconocerlas y referir a el servicio de genética.

Aplicamos los criterios internacionales de SED 2017 en pacientes ya diagnosticados pero que fueron atendidos previo a su implementación (pacientes vistos en los años 2011 a 2016), con la finalidad de reclasificarlos. De estos 47 pacientes el 59.6% correspondió al tipo clásico, seguido del hipermóvil en un 27.7%, cifoesciolítico en un 8.5%, y tanto vascular como dermatosparaxis en un 2.1%. Acorde a la nueva clasificación el tipo clásico continuó siendo el más prevalente, pero ahora en un 23.4%, seguido del similar al clásico, artrocalasia y espondilodisplásico cada uno con un 8.5%, y ahora el tipo hipermóvil representaba el 2.1%; esto es debido a que sus criterios clínicos se volvieron los más rigurosos, extensos y específicos de todos, al no existir por el momento con un estudio molecular confirmatorio (2), esto originó como consecuencia que un porcentaje notable de pacientes ya no se puedan considerar como algún SED, por lo que el 19.1% de los casos se agruparon como trastornos del espectro de hiper movilidad (anteriormente denominados síndromes de hiper movilidad articular o síndromes de hiper movilidad articular benigna, los cuales ya están en desuso) (20) definidos como aquellos que presentaron manifestaciones articulares (definido por el score de hiper movilidad articular de Beighton) y extra-articulares pero que no cumplieron con los criterios mayores y menores mínimos requeridos, es decir no corresponden a síndromes Ehlers-Danlos, sin embargo, al seguirse integrando dentro de los trastornos hereditarios inespecíficos del tejido conectivo, no podemos descartar otra etiología monogénica que explique las manifestaciones de su patología, y poder tratarse de otra condición médica (alguna señalopatía de TGF-B, u otra colagenopatía) (10). A su vez, es de notar como 3 pacientes de los 47 pacientes estudiados en el periodo de 2011 a 2016, cumplieron criterios simultáneos para 2 síndromes Ehlers-Danlos, es decir existió una superposición

fenotípica entre el tipo clásico e hipermóvil en 2 pacientes, y entre el tipo clásico y artrocalasia en un paciente, por lo que sería de suma importancia poder realizar su genotipificación y confirmar por lo menos en el caso del paciente con el tipo clásico-artrocalasia si se pudiera tratar de un heterocigoto doble e inclusive heterocigoto compuesto ya que el gen *COL1A1* presenta heterogeneidad alélica para dichas entidades (2), y por otro lado, demostrar que pudieran existir otras manifestaciones sistémicas que estarían presentándose con mayor frecuencia a lo esperado, y aún no ser consideradas dentro de los criterios mayores o menores vigentes.

Al reanalizar nuestra población con los nuevos criterios clínicos internacionales SED de 2017, ahora el 17.6% de los pacientes se agruparon dentro de la categoría de trastornos del espectro de hipermovilidad, por lo que se excluyeron, por lo que con los 70 pacientes restantes, establecimos la frecuencia entre los 13 tipos diferentes de síndromes Ehlers-Danlos reportados en nuestro periodo de estudio. El tipo clásico continuó siendo el más frecuente correspondiendo al 48.6% de los casos, lo cual contrasta con lo reportado en la literatura, en el que se considera al tipo hipermóvil responsable del 90% de todos los casos, esto debido a que en la literatura no aplican los criterios clínicos 1,2 y 3 para SED Hipermóvil, en la mayoría de los casos reportando únicamente las manifestaciones de hipermovilidad articular y alteraciones cutáneas diversas, usando de forma indistinta los conceptos de SED Hipermóvil y el del espectro de hipermovilidad articular, por lo que será complejo separar ambos términos mientras no se logre establecer un gen causal (20). Continuarían en orden descendente el similar al clásico con 11.4% de los casos, miopático con 7.1% de los casos, artrocalasia y cifoescoliótico cada uno con el 6.8% de los casos, , hipermóvil y espondilodisplásico cada uno con el 5.7% de los casos, en el que recalco la baja prevalencia del hipermóvil respecto a estudios previos, esto debido a que en algunas literaturas engloban al tipo hipermóvil junto a los trastornos del espectro de hipermovilidad al considerarse una forma atenuada de este (1), cardíaco-valvular con 4.3% de los casos, músculocontractural con el 2.9% de los casos y dermatosparaxis con el 1.4% de los casos. Para los tipos vascular, córnea frágil y periodontal no hubo pacientes reportados, lo que contrastaría en el caso del vascular al ser considerado el tercero más frecuente por debajo del clásico y el Hipermóvil, esto es debido a que los aneurismas de medianos vasos, el adelgazamiento corneal la periodontitis grave entre

otros manifestaciones, sean dependientes de la edad, y que nuestros pacientes estudiados aún no hayan presentado hasta ese momento dichas manifestaciones (20). En el apartado de frecuencia de manifestaciones clínicas para cada uno de los SED, en el caso del SED tipo Clásico llama la atención como todos presentaron el criterio menor de complicaciones relacionadas a la hipermovilidad lo cual realza su importancia para el paciente para acudir a consulta médica, a su vez, ningún paciente presentó los criterios menores cutáneos relacionados a pseudotumores moluscoides o esferoides subcutáneos, quizá al ser lesiones altamente sugestivas de esta entidad por lo que su frecuencia incluso dentro de estos pacientes es baja, de ahí su alta especificidad para considerarse criterios menores. Otra posibilidad es la falta de entrenamiento en el reconocimiento de estas lesiones cutáneas por lo que ante un paciente con sospecha de SED y lesiones cutáneas de consistencia gomosa o aspecto perlado, solicitar una evaluación por el servicio de dermatología para complementación diagnóstica. En cuanto a la frecuencia de manifestaciones adicionales que no forman parte de los criterios clínicos se encuentran la deformidad de pies y manos, piel delgada y translúcida y anomalías de las piezas dentales presentes en al menos el 50% de los casos, de todos ellos particularmente me enfocaría en la piel delgada y translúcida presente en el 79.4% de los casos, ya que fue nuestro hallazgo adicional con mayor prevalencia, incluso superando su frecuencia a otros criterios menores, y que al ser una colagenopatía nos explicaría el adelgazamiento de las capas dérmicas visibilizando la red venosa y capilar. En el SED Similar al Clásico los criterios menores más prevalentes fueron las alteraciones del pie (pie plano, braquidactilia, etc.) y manos (braquidactilia, clinodactilia, etc.) en el 50% y 37.5% de los casos respectivamente, ninguno de los pacientes presentó edema de extremidades pélvicas en ausencia de falla cardiaca ni prolapso vaginal/uterino/rectal; dentro de las manifestaciones adicionales las más frecuentes fueron la hipermovilidad de articulaciones pequeñas y distales en el 100% de los casos, seguido de las anomalías dentales en el 67.5%, y en el 50% de los casos escleróticas azules, paladar alto y estrecho, hernias y hematomas al mínimo contacto. En el caso de las escleróticas azules es una dismorfia menor pero que aporta un valor de sospecha diagnóstica hacia este tipo en particular. Un desafío diagnóstico que noto en este síndrome es la presencia del criterio relacionado a un historial familiar compatible con un

modelo de herencia autosómico recesivo (2), ya que pudieran no estar presentes más familiares afectados en la misma línea generacional que nos permita pensar en este mecanismo mendeliano y entonces tratarse del primer caso en la familia, o en su defecto que no se tenga la certeza de otros familiares afectados en el caso de los padres del probando cuando acuden a consulta y no se especifique en la historia clínica.

En el SED Cardíaco-Valvular ningún paciente presentó el criterio mayor relacionado al involucro cutáneo (piel hiperextensible, cicatrices atróficas y con tendencia a hematomas), dentro de los criterios menores el más frecuente fue la deformidad del pie (pie plano, braquidactilia, hallux valgus) en un 66.7% y el menos frecuente fue la deformidad de pectus el cual nadie lo presentó. De las manifestaciones adicionales las más frecuentes con un 100% fueron el talipes equinovarus e hipermovilidad de articulaciones pequeñas, seguido con un 66.37% de la piel translúcida, errores de refracción ocular (miopía, astigmatismo, hipermetropía) y miopía alta.

En el SED Hiper móvil ninguno de los pacientes presentó talla disarmónica, prolapso de válvula mitral o dilatación de la raíz aórtica a +2DS, quizá en relación a que no es lo habitual en la práctica clínica realizar mediciones de segmentos corporales o calcular desviaciones estándar del diámetro de la raíz aórtica cuando sospechamos de SED, ya que usualmente realizamos dichas mediciones cuando buscamos de forma intencionada descartar síndrome Marfan acorde a los criterios de Ghent, por lo que enfatizo en incorporar dichas mediciones cuando se aborda un paciente donde el principal dato de envío es la hipermovilidad articular generalizada con las manifestaciones cutáneas previamente comentadas. De las manifestaciones adicionales presentadas en al menos la mitad de los casos resalta la fragilidad cutánea con cicatrices atróficas en el 100% de los casos, seguido con el 75% con deformidad del pies, manos acrogéricas o con braquidactilia o clinodactilia y displasia dental, mientras que en el 50% de los casos presentaron escoliosis, hipoacusia congénita, constipación crónica y criptorquidia, lo cual tiene relación con las alteraciones del colágeno en la motilidad intestinal y ausencia en el descenso gonadal (11) .

En el SED Artrocalasia el criterio mayor con menor prevalencia fue la hiperextensibilidad de la piel en el 33.3% de los casos. Dentro de los criterios menores el más prevalente fueron los hematomas al mínimo contacto en un 83.3%, mientras que la osteopenia

presente en radiografías y la cifoesciosis se presentaron en el 16.7% de los casos, esto podría estar en relación a que no todos los pacientes cuentan con perfil radiográfico para poder determinar la densidad mineral ósea. De las manifestaciones adicionales las más prevalentes con un 83.3% fueron la hiper movilidad de articulaciones pequeñas y distales, seguido de la fragilidad cutánea y complicaciones de la hiper movilidad (esguince, luxación, subluxación, dolor) con un 66.7% y por último con un 50% la hipotonía congénita que mejora con la edad, nuevamente se remarca las complicaciones de la hiper movilidad como motivo de consulta.

En el SED Dermatosparaxis cabe mencionar que solo se pudo integrar un paciente. De las manifestaciones adicionales presentó escleróticas azules, deformidad de pectus, escoliosis, hábitus marfanoide y hallazgos radiográficos característicos (ensanchamiento de predominio metafisiario). Puede que este síndrome se encuentre infradiagnosticado porque dentro de sus criterios mayores mandatorios solicita una facies característica distintiva (fontanelas amplias, ojos prominentes, piel redundante periorbitaria, edema en párpados) lo cual puede no valorarse adecuadamente si no se tiene en mente al momento de la valoración clínica.

En el SED Cifoesciolítico todos los pacientes presentaron los 3 criterios mayores. En el caso de los criterios menores, los más frecuentes fueron el talipes equinovarus y deformidad del pectus en un 66.7%. Ninguno presentó aneurisma, ruptura de arterias de mediano calibre, hernias o piel hiper extensible con cicatrices atróficas. De las manifestaciones adicionales el 100% presentó hiper movilidad de articulaciones pequeñas, seguido de retraso en el desarrollo motriz con un 66.7% e hiper extensibilidad de la piel con textura aterciopelada en un 50%.

En el SED Espondilodisplásico llama la atención que para su integración clínica además de los criterios mayores y al menos tres criterios menores, se requiera la presencia estricta de los hallazgos radiográficos característicos (ensanchamiento metafisiario, sinostosis radiocubital, acortamiento clavicular, etc.) y este sea un criterio menor, el cual considero a manera personal sea propuesto como criterio mayor, ya que el propio criterio mayor del arqueamiento de extremidades es uno de los diversos hallazgos radiográficos que se encuentran descritos en esta entidad. En el caso de los criterios menores el 100% presentó las deformidades del pie, seguido de la decoloración/displasia dental y retraso

en el desarrollo motriz en el 50%. Ningún paciente presentó los criterios menores de sinostosis radiocubital, osteoporosis u opacidad corneal. Esto pudiera ser debido a que, si lo presentasen, se pensaría de primera instancia en el caso de la sinostosis radiocubital en displasia óseas que afectan el eje esquelético radial y en craneosinostosis, y en el caso de la opacidad corneal en trastornos hereditarios del metabolismo entre otros, y no estarían registrados en la base de datos como pacientes con SED, es decir estas manifestaciones no son las más representativas cuando el paciente no presenta los antecedentes de talla baja e hipotonía congénita. En las manifestaciones adicionales las más comunes en el 100% de los casos fueron la hipermovilidad articular generalizada, alteraciones en manos (acrogéricas, braquidactilia, clinodactilia) seguido con un 75% con complicaciones relacionadas a la hipermovilidad, y con un 50% hipotonía congénita que mejora con la edad y aumento en la frecuencia de las infecciones.

En el SED Músculocontractural se usaron los criterios para adolescentes y adultos al tratarse de 2 adolescentes de 12 años, ya que estos son los únicos criterios que cambian dependiendo de la edad del individuo (etapa preescolar- escolar o adolescente-adulto). En el caso de los criterios menores, los 2 pacientes presentaron hidronefrosis, deformidad de pectus, uno de ellos presentó deformidad del pie y dedos delgados y cónicos, y ninguno presentó constipación crónica, divertículos en colon, nefrolitiasis, errores de refracción, glaucoma o criptorquidia, esto pudiera explicarse a que usualmente se solicita evaluación a oftalmología y gastroenterología cuando el paciente ya manifiesta sintomatología y no de forma protocolaria.

De las manifestaciones adicionales ambos presentaron hipoacusia mixta, hipermovilidad de articulaciones distales, hipotonía congénita que mejora con la edad, y uno de ellos presentó decoloración y displasia dental. Llama la atención que ambos presentaran la hipoacusia mixta de tipo conductivo y neurosensorial, la más infrecuente de todas las hipoacusias,. En la literatura en los hallazgos a nivel otológico hay poca información al respecto al tipo de hipoacusia con mayor frecuencia reportada, pero si es un hallazgo frecuentemente descrito, por lo anterior se recomienda la evaluación por otorrinolaringología en los casos de SED musculocontractural.

En el SED Miopático, con relación a los criterios mayores el 20% presentaron contracturas articulares proximales, mientras que el 100% presentaron la hipermovilidad

de articulaciones distales. De los criterios menores los más frecuentes fueron la piel suave y pastosa y las cicatrices atróficas con un 40%, mientras que ninguno presentó miopatía en biopsia muscular, lo cual pudiera explicarse al no realizarse en el instituto de forma rutinaria biopsia muscular en los pacientes con SED así como el uso de tinciones dirigidas a la búsqueda de colágeno XII, además de que no aporta un patrón histopatológico característico, por lo que pudiera inclusive generar mayor confusión diagnóstica. En las manifestaciones adicionales el 100% presentó hipermovilidad articular generalizada, el 80% presentó hiperextensibilidad de la piel, alteraciones de la caja torácica y atrofia muscular, y el 60% escoliosis y polineuropatía axonal, esto último tampoco es frecuente solicitar estudios de velocidad de conducción nerviosa cuando el patrón clínico es predominante o puramente miopático.

CONCLUSIONES:

- Los síndromes Ehlers-Danlos son uno de los grupos de trastornos hereditarios del tejido conectivo de mayor prevalencia a nivel mundial con una prevalencia de 1 en 5000 casos, e inclusive 1 en 600 si consideramos también a los trastornos del espectro de hipermovilidad como una forma atenuada del propio síndrome Ehlers-Danlos Hiper móvil.
- Existe falta de accesibilidad en los sistemas de salud públicos a la realización de estudios moleculares, los cuales son fundamentales para el diagnóstico confirmatorio/molecular de los síndromes Ehlers-Danlos.
- Es importante contar con la atención de médicos especialistas en genética médica para poder determinar cuál es el mejor estudio por realizar en el paciente, y poder brindar un correcto asesoramiento genético.
- Realizar una correcta clasificación de cada uno de los síndromes Ehlers-Danlos nos permite individualizar su seguimiento y tratamiento, así como su pronóstico para la vida y la función, partiendo del hecho de que existen tipos más graves y letales, mientras que otros pueden no dar mayores complicaciones y suponer únicamente cambios estéticos.

- Contribuir a su epidemiología es importante ya que a nivel mundial no hay datos uniformes, y mucho menos para los tipos menos conocidos, y de esta forma poderlos considerar dentro de nuestros diagnósticos diferenciales.
- Conocer las principales manifestaciones clínicas con las que realizamos el diagnóstico en base a criterios mayores y menores nos permite evaluar qué criterios estamos omitiendo o desconociendo.
- Realizar un diagnóstico clínico y/o molecular de forma oportuna permite prevenir complicaciones, así como evitar eventuales tratamientos, estudios u otros procedimientos que en algunos tipos de SED pueden tener consecuencias graves.
- Aportar manifestaciones adicionales brinda una caracterización clínica más detallada y profunda, y de esta forma poder proponer en futuras actualizaciones y consensos nuevos criterios clínicos mayores y menores.

LIMITACIONES

La principal limitación que presentó este estudio es el tamaño de la muestra. No se realizó un cálculo de tamaño de muestra, ya que se incluyeron mediante muestreo no probabilístico por conveniencia a todos los pacientes atendidos en el servicio de Genética que cumplieron con los criterios de inclusión, y el número de pacientes referidos no necesariamente representan todos los afectados posibles. Pueden existir más casos que por la estructura administrativa de la institución no se consideren meritorios de evaluación en tercer nivel, sobre todo los casos que no tienen una implicación funcional importante, pero dado que el acceso a los estudios moleculares es limitado, al final la cantidad de pacientes incluidos con síndrome Ehlers-Danlos puede que no sean del todo representativo de la población total. Por otro lado, depender únicamente de criterios clínicos, ocasionaría que un determinado porcentaje de pacientes no fueran clasificados a pesar de que pudieran tener la variante patogénica o probablemente patogénica en alguno de los genes relacionados.

Otra limitación es el tipo de recolección de los datos, ya que este fue retrospectivo, y se tuvieron que excluir a pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión, por no contar con información completa

PERSPECTIVAS A FUTURO

La realización de este estudio podría servir de base para otros proyectos, tanto para describir nuevas caracterizaciones clínicas en población mexicana, e incluso podría ser de utilidad para la realización de estudios para poder identificar nuevas manifestaciones que ayuden a mejorar o ampliar los criterios clínicos en pacientes son SED. También se espera que, con los datos obtenidos, se logre concientizar acerca de la participación del especialista en genética médica en la atención de pacientes con trastornos relacionados al tejido conectivo, tanto para poder identificar si se trata de una presentación adquirida o hereditaria; así como para el seguimiento del paciente y su familia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- (1) Malfait, F., Castori, M., Francomano, C. A., Giunta, C., Kosho, T., & Byers, P. H. (2020). *The Ehlers–Danlos syndromes. Nature Reviews Disease Primers*, 6(1). doi:10.1038/s41572-020-0194-9
- (2) Malfait, F., Francomano, C., Byers, P., Belmont, J., Berglund, B., Black, J., ... Tinkle, B. (2017). *The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 175(1), 8–26. doi:10.1002/ajmg.c.31552
- (3) Callewaert, B., Malfait, F., Loeys, B., & De Paepe, A. (2008). *Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 22(1), 165–189. doi:10.1016/j.berh.2007.12.005
- (4) Lozano Sánchez, F. S., & Torres Hernández, J. A. (2017). Epónimos del síndrome Ehlers-Danlos y su variante tipo IV o Sack-Barabas. *Angiología*, 69(6), 398–400. doi:10.1016/j.angio.2016.08.009

- (5) Malfait, F., Wenstrup, R. J., & De Paepe, A. (2010). *Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type*. *Genetics in Medicine*, 12(10), 597–605. doi:10.1097/gim.0b013e3181eed412
- (6) Parapia, L. A., & Jackson, C. (2008). *Ehlers-Danlos syndrome – a historical review*. *British Journal of Haematology*, 141(1), 32–35. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.06994.x
- (7) Manejo de dolor-Chopra, P., Tinkle, B., Hamonet, C., Brock, I., Gompel, A., Bulbena, A., & Francomano, C. (2017). Pain management in the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 175(1), 212–219. doi:10.1002/ajmg.c.31554
- (8) Fikree, A., Chelimsky, G., Collins, H., Kovacic, K., & Aziz, Q. (2017). *Gastrointestinal involvement in the Ehlers-Danlos syndromes*. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 175(1), 181–187. doi:10.1002/ajmg.c.31546
- (9) Neuro-Henderson, F. C., Austin, C., Benzel, E., Bolognese, P., Ellenbogen, R., Francomano, C. A., ... Voermans, N. C. (2017). Neurological and spinal manifestations of the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 175(1), 195–211. doi:10.1002/ajmg.c.31549
- (10) Theocharis, A.D.; Manou, D.; Karamanos, N.K. The extracellular matrix as a multitasking player in disease. *FEBS J.* 2019, doi:10.1111/febs.14818.
- (11) Chiarelli, Ritelli, Zoppi, & Colombi. (2019). *Cellular and Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Classical, Vascular, and Hypermobility Ehlers–Danlos Syndromes*. *Genes*, 10(8), 609. doi:10.3390/genes10080609

- (12) Joseph, A. W., Joseph, S. S., Francomano, C. A., & Kontis, T. C. (2018). Characteristics, Diagnosis, and Management of Ehlers-Danlos Syndromes. *JAMA Facial Plastic Surgery*, 20(1), 70. doi:10.1001/jamafacial.2017.0793
- (13) Byers, P. H., & Murray, M. L. (2012). *Heritable Collagen Disorders: The Paradigm of the Ehlers—Danlos Syndrome*. *Journal of Investigative Dermatology*, 132, E6–E11. doi:10.1038/skinbio.2012.3
- (14) Hayward C. Clinical approach to the patient with bleeding or bruising. En: Hoffman: Hematology, basic principles and practice. 6th ed. Philadelphia: Churcill Livingstone Elsevier;2013 . 1847-56.
- (15) Gharbiya M, Moramarco A, Castori M, Parisi F, Celletti C, Marengo M, Mariani I, Grammatico P, Camerota F. Ocular features in joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type: a clinical and in vivo confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol*. 2012 Sep;154(3):593-600. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.023.
- (16) Sobey, G. (2014). *Ehlers—Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests*. *Archives of Disease in Childhood*, 100(1), 57–61. doi:10.1136/archdischild-2013-304822
- (17) Gjaltema, R.A.; Bank, R.A. Molecular insights into prolyl and lysyl hydroxylation of fibrillar collagens in health and disease. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2017, 52, 74–95.

- (18) Beighton, P., Paepe, A. D., Steinmann, B., Tsipouras, P., & Wenstrup, R. J. (1998). *Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. American Journal of Medical Genetics, 77(1), 31–37.* doi:10.1002/(sici)1096-8628(19980428)77:1<31::aid-ajmg8>3.0.co;2-o
- (19) Hamonet C., et al. “Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) - Contribution to Clinical Diagnosis - A Prospective Study of 853 Patients”. *EC Neurology* 10.6 (2018).
- (20) Home - The Ehlers Danlos Society. The Ehlers Danlos Society. Published August 22, 2021. <https://www.ehlers-danlos.com/>

ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

								2022												2023			
MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“SÍNDROMES EHLERS-DANLOS: DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE UN GRUPO DE PACIENTES ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA.”				Folio
Fecha de revisión del Expediente	Día	Mes	Año	
A FICHA DE IDENTIFICACIÓN GENERAL				
01	Sexo: 1) Masculino 2) Femenino			
02	Lugar de residencia			
03	Antecedentes heredofamiliares			

B CRITERIOS DIAGNÓSTICOS UTILIZADOS

	CRITERIOS MAYORES	Marcar (X)
SED clásico	Hiperextensibilidad de la piel y cicatrices atróficas	
	Hipermovilidad articular generalizada $\geq 5/9$ acorde al Score de Beighton	
SED similar al clásico	Hiperextensibilidad de la piel con textura aterciopelada y ausencia de cicatrices atróficas	
	Hipermovilidad articular generalizada con o sin luxaciones recurrentes	
	Hematomas espontáneos	
SED cardiaco-valvular	Alteración cardiaca-valvular progresiva (principalmente valvular aórtica y mitral)	
SED vascular	Historial familiar de SEDv con reporte de variante patogénica presente en <i>COL3A1</i>	
	Ruptura arterial a edad temprana	
	Perforación espontánea de colon sigmoides en ausencia de enfermedad diverticular conocida u otras patologías colónicas relacionadas	
	Ruptura uterina durante el tercer trimestre en la ausencia de cesárea tipo C o desgarros perineales graves (4to grado)	
	Formación de fístulas del seno carotídeo-cavernoso en ausencia de trauma	
SED hipermóvil	Criterio1. Hipermovilidad articular $\geq 6/9$ en prepúberes y adolescentes, $\geq 5/9$ en hombres puberales y mujeres de hasta 50 años, y $\geq 4/9$ en personas mayores de 50 años acorde al Score de Beighton. Criterio exclusivo para valorar SED tipo hipermóvil	
	<p>Criterio2. Dos de las siguientes características deben estar presentes, de las cuales A o C deben estar presentes (ejemplos: A y B, A y C, B y C, A B y C)</p> <p>Característica A: Manifestaciones sistémicas de alteraciones generalizadas del tejido conectivo (5 puntos de los siguientes deben estar presentes):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Piel inusualmente suave o aterciopelada 2. Hiperextensibilidad cutánea leve 3. Estrías cutáneas inexplicables, presentes en espalda, ingles, muslos, senos y/o abdomen en el caso de adolescentes, hombres o mujeres prepuberales sin historial de ganancia o pérdida significativa de peso. 4. Pápulas piezogénicas bilaterales en talones 5. Hernias abdominales múltiples o recurrentes(umbilical, inguinal, crural) 	

	<ol style="list-style-type: none"> 6. Cicatrices atróficas que involucren por lo menos 2 sitios distintos y sin la formación de cicatrices papiráceas y/o hemosideróticas como las presentes en síndrome Ehlers-Danlos clásico. 7. Prolapso del piso pélvico, uterino, rectal en niños, hombres y mujeres nulíparas sin historial de obesidad mórbida u otras condiciones médicas similares. 8. Apíñamiento dental y paladar alto o estrecho 9. Aracnodactilia, definida como signo de Steinberg o del pulgar positivo bilateral y signo de Murdoch o de la muñeca positivo bilateral. 10. Relación brazada-talla ≥ 1.05 11. Prolapso de la válvula mitral en base a estudio ecocardiográfico. 12. Dilatación de la raíz aórtica con un Zscore $>+2$ <p>Característica B: Historial familiar positivo, definido como uno o más familiares de primer grado, independientemente de los criterios usados para su diagnóstico</p> <p>Característica C: Complicaciones musculoesqueléticas (debe estar presente por lo menos una):</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Dolor musculoesquelético en dos o más extremidades, de forma recurrente con una duración de por lo menos 3 meses. 5. Dolor crónico y generalizado con una duración ≥ 3 meses 6. Luxaciones articulares recurrentes o inestabilidad articular franca, en ausencia de trauma (a o b) a: tres o más luxaciones no traumáticas en dos diferentes articulaciones ocurriendo en diferentes momentos y b: confirmación médica de inestabilidad articular en 2 o más sitios en ausencia de trauma 	
SED hipermóvil	<p>Criterio 3. Todos los siguientes prerequisites deben estar presentes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Ausencia de inusual fragilidad cutánea 4. Exclusión de otros trastornos hereditarios del tejido conectivo, incluyendo condiciones autoinmunitarias. En aquellos con trastorno hereditario del tejido conectivo ya conocido (ejemplo lupus, artritis reumatoide) criterios adicionales para SED hipermóvil son necesarios, los cuales son cumplir las características A y B del criterio 2.(El criterio C es inválido en esta situación) 5. Exclusión de diagnósticos alternativos que incluyan hiper movilidad articular, como enfermedades neuromusculares (miopatía de Betlem) u otros trastornos hereditarios del tejido conectivo (ejemplo otros tipos de SED, síndrome Loews-Dietz, síndrome Marfán) 	
SED con artrocalasia	Luxación congénita de cadera bilateral	
SED con dermatosparaxis	Fragilidad cutánea extrema con presencia de lesiones cutáneas laceradas congénitas o postnatales	
	Características craneofaciales (, fontanelas amplias, retraso en el cierre fontanelar,ojos prominentes o protruyentes con piel excesiva a nivel periorbitario, párpados edematosos, pliegues epicánticos, escleróticas azules, micrognatía)	
	Piel laxa y redundante, con excesiva formación de pliegues a nivel de muñecas y tobillos.	
	Manos con palmas arrugadas	
	Hernia umbilical	
	Retraso en el desarrollo postnatal	
	Acortamiento de extremidades, manos y pies	

	Complicaciones perinatales secundarias a alteraciones del tejido conectivo (fracturas de cráneo, hemorragia intracerebral, cordón umbilical friables, lesiones cutáneas laceradas congénitas, neumotórax neonatal)	
SED cifoescoliótico	Hipotonía muscular congénita	
	Cifoescoliosis congénita o de aparición temprana progresiva o no progresiva (presente desde el nacimiento o en los primeros 10 años de vida)	
Síndrome de la córnea de Brittle	Adelgazamiento corneal con o sin ruptura (grosor corneal central menor a 400 micras)	
	Queratocono de inicio temprano y progresivo	
	Queratogloblo de inicio temprano y progresivo	
	Escleróticas azules	
SED espondilodisplásico	Talla baja progresiva durante la infancia	
	Arqueamiento de la extremidades	
SED músculocontractural	Múltiples contracturas congénitas, de predominio aducción-flexión	
SED miopático	Contracturas articulares proximales (rodilla, cadera y codo)	
SED periodontal	Hipermovilidad de articulaciones distales	
	Periodontitis grave de inicio temprano (infancia o adolescencia)	
	Placas pretibiales	
SED clásico	CRITERIOS MENORES	
	Hematomas al mínimo contacto	
	Piel pastosa y suave	
	Fragilidad cutánea	
	Pseudotumores moluscoides	
	Esferoides subcutáneos	
	Hernia	
	Pliegues epicánticos	
	Complicaciones de la hipermovilidad articular (esguince, luxación, subluxación, dolor, pie plano)	
	Historial familiar de primer grado de individuos que cumplan los criterios clínicos	
SED similar al clásico	Deformidad del pie (antepié ancho, regordete, braquidactilia, piel redundante, pie plano, hallux valgus, pápulas piezogénicas)	
	Edema de extremidades pélvicas en ausencia de falla cardiaca	
	Debilidad muscular proximal y distal leve	
	Polineuropatía axonal	
	Atrofia muscular de manos y pies	
	Manos acrogéricas, dedos en forma de mazo, clinodactilia, braquidactilia	
	Prolapso vaginal/uterino/rectal	
SED cardiaco-valvular	Hernia inguinal	
	Malformaciones de la caja torácica (pectus carinatum o excavatum)	
	Luxación articular	
SED vascular	Aparición de hematomas en sitios inusuales de traumatismo como mejillas y espalda	
	Piel delgada, translúcida con incremento de la visibilidad venosa	
	Neumotórax espontáneo	
	Talipes equinovarus	
	Hipermovilidad de pequeñas articulaciones	
	Ruptura tendinosa y muscular	
	Queratocono	
	Recesión y fragilidad gingival	
Venas varicosas de aparición temprana (antes de los 30 años, y además nulípara en el caso de las mujeres)		

SED con artrocalasia	Hipotonía muscular	
	Cifoescoliosis	
	Osteopenia presente en radiografías	
	Fragilidad cutánea, incluyendo cicatrices atróficas	
SED con dermatosparaxis	Hiperextensibilidad cutánea	
	Cicatrices atróficas	
	Hipermovilidad articular generalizada, $\geq 5/9$ acorde al Score de Beighton	
	Complicaciones secundarias a fragilidad visceral (ruptura vesical, ruptura diafragmática, prolapso rectal)	
	Retraso en el desarrollo motor	
	Hirsutismo	
	Anormalidades dentales	
	Errores oculares de la refracción (miopía, astigmatismo, hipermetropía)	
	Estrabismo	
SED cifoescoliotico	Aneurismas o rupturas de medianas arterias	
	Escleróticas azules	
	Hábitus marfanoide	
Síndrome de la córnea de Brittle	Fragilidad o ruptura ocular, escleral al trauma mínimo	
	Microcórnea	
	Dismorfología facial (sinofridia, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, pliegues epicánticos, paladar alto, aurículas de implantación baja)	
	Hipoacusia congénita (conductiva, neurosensorial o mixta)	
	Hiperqueratosis folicular	
	Atrofia muscular	
	Divertículos en vejiga	
	Enucleación o cicatrización corneal como resultado de una ruptura previa	
	Pérdida progresiva del estroma corneal profundo, especialmente a nivel central	
	Miopía alta, con longitud axial moderada a aumentada	
	Desprendimiento de retina	
	Hipoacusia mixta, conductiva o neurosensorial	
	Membrana timpánica laxa o aumentada de tamaño	
	Escoliosis	
Aracnodactilia		
SED espondilodisplásico	Sinostosis radiocubital	
	Contracturas en codo bilaterales o limitadas al movimiento	
	Pliegue palmar transverso	
	Hallazgos radiográficos (ensanchamiento metafisiario óseo, sinostosis radiocubital, acortamiento clavicular con ensanchamiento en sus porciones distales,	
	Opacidad corneal	
	Decoloración y displasia dental	
	Osteoporosis con múltiples fracturas espontáneas	
	Aneurisma aórtico ascendente	
	Hipoplasia pulmonar, enfermedad pulmonar restrictiva	
SED músculocontractural	Constipación crónica	
	Divertículos en colon	
	Nefrolitiasis, cistolitiasis	
	Hidronefrosis	
	Criptorquidia	
	Glaucoma, elevación de la presión intraocular.	
SED miopático	Miopatía en biopsia muscular	
SED periodontal	Aumento en la frecuencia de infecciones	

--	--	--

C. TIPO DE SÍNDROME EHLERS-DANLOS DIAGNOSTICADO

TIPO DE SÍNDROME EHLERS-DANLOS	MARCAR(X)
Clásico	
Similar al clásico	
Cardíaco-valvular	
Vascular	
Hipermóvil	
Artrocalasia	
Dermatosparaxis	
Cifoescoliótico	
Síndrome de la córnea de Brittle	
Espondilodisplásico	
Músculocontractural	
Miopático	
Periodontal	