

Importancia de la hipermovilidad articular como causa frecuente de morbilidad, no sólo musculoesquelética, sino también sistémica: criterios diagnósticos

Jaime Bravo S.

Depto. de Reumatología, Hospital San Juan de Dios
Depto. de Reumatología, Clínica Arauco

CONCEPTOS GENERALES

La hiperlaxitud articular se debe a una alteración hereditaria de la fibra colágena. Como tiene herencia autosómica dominante, el 50% de los hijos la padecen. De aquí la gran frecuencia de este problema. El colágeno constituye el 50% al 90% del peso seco de los cartílagos y huesos y el 25% del total de las proteínas del cuerpo. Por esto una alteración del colágeno puede producir problemas no sólo del sistema musculoesquelético, sino también de otros tejidos ricos en colágeno, como la piel, vasos sanguíneos, pulmón, tubo digestivo y útero, entre otros.

¿Qué es la hiperlaxitud articular?

Es un aumento exagerado de la movilidad de las articulaciones. Es un problema frecuente en Chile y en todo el mundo. Afecta a más del 10% de la población europea y hasta el 25% en otras razas (1).

Se denomina **Hiperlaxitud Articular** a la condición de personas que tienen articulaciones hipermovibles, más flexibles o laxas que lo corriente y que **no tienen síntomas**. Muchos ni siquiera saben que son hiperlaxos. Algunas de estas personas eran extremadamente ágiles de niños y hacían “trucos malabares”. La hiperlaxitud es más frecuente en niños que en adultos y en mujeres que en hombres. Los orientales y asiáticos son más laxos que los africanos negros y éstos más que los caucásicos (2). Algunos con los años se convierten en gimnastas, músicos (3), bailarines e incluso trabajan en el circo como contorsionistas. Otros, a pesar de tener la agilidad, tienen que retirarse de estas actividades por lesiones que generan los movimientos repe-

titivos. En algunos casos esta condición es sólo una característica familiar, pero en otros es un problema de salud que necesita atención. La causa primaria de hipermovilidad es la laxitud ligamentosa, y ello está en relación a alteraciones genéticas del colágeno, la elastina y la fibrillina.

Síndrome de hiperlaxitud articular benigno (SHAB)

Es una **enfermedad extremadamente frecuente** en la práctica reumatológica y traumatológica, **a la cual no se le da la importancia debida**. Son múltiples las publicaciones en que se advierte que “**ya es hora de que los médicos presten a esta condición la debida atención**” (4).

Si la persona con hiperlaxitud presenta síntomas pasa a la categoría de SHAB (**hiperlaxitud + síntomas**). Actualmente se piensa que este cuadro es el mismo que el Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III (1). Esta enfermedad forma parte de las Alteraciones Hereditarias de la Fibra Colágena (AHFC). La mayoría de ellas tiene herencia autosómica dominante, es decir, el 50% de los hijos la padecen. En estas personas la hiperlaxitud se acompaña de debilidad de los tejidos que contienen colágeno, lo que produce síntomas recurrentes del aparato locomotor (artralgias, bursitis, tendinitis, subluxaciones articulares, dolor de espalda, etc.) y de otros tejidos: prolapso uterino o rectal, hernias, venas varicosas, piel laxa, delgada (transparente) con estrías, fragilidad capilar y mala cicatrización, prolapso de la válvula mitral, miopía, blefaroptosis (párpados caídos), etc. Es frecuente la presencia de escleras celestes, aunque a veces esto sea leve. Algunos de estos enfermos presen-

tan hábito “marfanoide” y a este respecto es importante destacar que los jóvenes chilenos altos con padres de baja estatura pueden tener hiperlaxitud articular. Esta tendencia se ha notado también en otros países.

El SHAB es muy frecuente: constituye el 25% de las consultas reumatológicas en España (5). Nosotros hemos visto Alteraciones Hereditarias de la Fibra Colágena en el 34% de nuestros enfermos reumatológicos en la práctica privada. **“El problema tiende a ser trivializado, incluso por la clase médica”**. El profesor Grahame, quien es la autoridad máxima en el tema en Inglaterra, cree que este síndrome **“podría ser la primera causa de dolor en la comunidad”**. En 1999 hizo un estudio de la percepción del SHAB entre los reumatólogos ingleses y confirmó su percepción de que muy pocos estaban familiarizados con la literatura al respecto (6). Este parece ser el caso en la mayoría de los países, incluido Chile.

Las causas del SHAB se están investigando. Se han encontrado alteraciones de la fibra colágena, que al parecer se deben a una mutación genética. Esto hace que el tejido colágeno del organismo (presente en ligamentos, tendones, piel, cartílagos, vasos sanguíneos, etc.) sea más elástico y también más frágil. Las articulaciones se vuelven laxas, inestables e hiper móviles, con tendencia a la dislocación, y son muy vulnerables a las lesiones. Estos problemas se hacen repetitivos, como es el caso de los esguinces frecuentes. Estas personas pueden tener crujidos de las articulaciones y hematomas a repetición. **Los síntomas son muy variados, lo que hace difícil el diagnóstico, si no se tiene presente esta condición.** Varían de una persona a otra: algunos sólo tienen laxitud de las pequeñas articulaciones de las manos y en otros el problema es generalizado. Es más frecuente el compromiso pauciarticular que el poliarticular y no necesita ser generalizado para causar síntomas (1). El dolor articular y/o muscular suele ser el síntoma característico. Para estos enfermos, los problemas derivados de la extrema movilidad de las articulaciones es una causa frecuente de consultas.

El diagnóstico es más difícil en el hombre que en la mujer, ya que la laxitud puede ser parcelar y leve, y puede ser sólo de manos o muñecas. Pueden, sí, tener las otras complicaciones, como problemas de espalda, várices, hernias, miopía, artrosis precoz, e incluso osteoporosis a temprana edad.

Es frecuente que los síntomas se inicien en la etapa de la adolescencia o en el adulto joven, sin que antes el problema de dolor o inestabilidad articular haya sido evidente. Una persona adulta que tiene hiperlaxitud (puede incluso no saber que es laxa), sin haber tenido problemas antes, puede en cualquier momento comenzar a tener tendinitis, esguinces o subluxaciones

recurrentes, dolor de espalda, etc. Por lo general estas complicaciones se atribuyen a traumatismos o deportes. **Los médicos, aunque ven que existe hiperlaxitud, no la relacionan con este cuadro específico de Síndrome de Hiperlaxitud Articular.** Hemos visto errores de diagnóstico al catalogar de lupus o artritis reumatoídea, u otra artritis, cuando el problema es sólo de hiperlaxitud articular sintomática. Es también posible, aunque poco frecuente, que una persona hiperlaxa desarrolle una artritis, como el lupus o la artritis reumatoídea. La artrosis es frecuente y aparece precozmente en estos enfermos (7), debido a la fragilidad de los cartílagos y a la excesiva movilidad articular. A veces se asocia a condrocalcinosis (8).

Estos enfermos pueden nacer con displasia de cadera, escoliosis, pecho hundido o costillas prominentes. Otros tienen anomalías de los cartílagos de las orejas y/o cartílago de la nariz. Es frecuente el bruxismo, mala mordida, crujido, dolor e incluso subluxación de las articulaciones temporo-mandibulares.

La **mala calidad de los tejidos** produce un desgaste más rápido (artrosis y osteoporosis), ruptura (hernias, desgarros musculares, alteraciones de los discos de la columna, rupturas arteriales) o pueden dilatarse (quistes de todo tipo, várices, hemorroides, divertículos y aneurismas arteriales). Las escleras son transparentes, como la piel, por debilidad del colágeno y se ven celestes (*escleras celestes*).

Debido a la mala calidad del soporte venoso, algunos de estos enfermos tienen **Disautonomía** (9). Estas personas sufren de hipotensión ortostática. No toleran estar de pie por mucho tiempo, sin moverse, se fatigan, se marean e incluso pueden tener lipotimias. Por lo general son personas hipotensas, con intolerancia por el frío, que presentan una distonía vasovagal. Sufren de fatiga crónica, facies agotada, cansada y a veces con caída de los párpados y relatan a menudo “que a mediodía se les acaban las pilas”. Todo lo anterior conlleva a una mala calidad de vida. Esto se agrava porque en la mayoría de los casos el diagnóstico no se hace y el enfermo teme tener otro tipo de patología. El diagnóstico se confunde a menudo con Fibromialgia o Fatiga Crónica. El diagnóstico se confirma con el Tilt Test.

El **Síndrome de Hiperlaxitud Articular Benigno (SHAB) parece ser una forma frustrada de las AHFC clásicas** (10), como el Ehlers-Danlos (EDS), el Marfan y la Osteogénesis Imperfecta, con las cuales comparte muchas características.

El desconocimiento de esta enfermedad conduce a estos enfermos a peregrinar de un médico a otro y a hacerse múltiples exámenes, sin llegar a un diagnóstico correcto. Esto hace que tengan sentimientos de rabia, resentimiento, ansiedad y depresión. Un

esfuerzo para dar a conocer mejor este síndrome en Chile lo constituye la publicación de Sánchez H.Y. (11).

Diagnóstico

El SHAB es un desorden multisistémico, en el que además de la hipermovilidad articular pueden existir alteraciones de otros tejidos similares a las del Marfan, Ehlers-Danlos y Osteogénesis Imperfecta. El reumatólogo debe **tener un alto índice de sospecha de esta condición**. Además de una historia personal y familiar exhaustiva y un examen minucioso, deberá pedir exámenes de laboratorio para descartar otras patologías. La radiología es poco útil, excepto para diagnosticar la artrosis coexistente, la escoliosis, espondilolistesis, etc. La densitometría ósea en estos enfermos es útil, aunque sean jóvenes y no existan otros factores de riesgo, ya que es frecuente que padezcan de osteopenia u osteoporosis, de carácter familiar, especialmente si tienen escoliosis (12). Estudios ecográficos pueden ser de utilidad para el diagnóstico de bursitis y tendinitis. La resonancia nuclear magnética es muy útil cuando se sospecha un aneurisma cerebral. Se solicita también en casos excepcionales para mayor estudio articular, y en forma ocasional se ha encontrado derrame articular. La cintigrafía es útil en el diagnóstico del SHAB, como nosotros lo hemos comprobado (trabajo en preparación, con la colaboración de Medicina Nuclear de Clínica Arauco). Orienta al diagnóstico al mostrar precozmente positividad en las articulaciones afectadas. Este compromiso suele ser de múltiples articulaciones. Es inespecífica y se deben descartar otras patologías articulares.

Es importante hacer notar que estos enfermos pueden tener sinovitis e incluso derrame articular, debido a la inestabilidad de las articulaciones, aunque esto es poco frecuente. De haber líquido sinovial, éste es de tipo I, no inflamatorio.

Recientemente el diagnóstico se ha facilitado con la aparición del **Criterio de Brighton**. Se había detectado que el **Score de Beighton** (10), que se usó por muchos años, era insuficiente, ya que sólo consideraba algunas articulaciones y no las complicaciones debidas a fragilidad de otros tejidos. El Criterio de Brighton incluye y amplía el antiguo Score de Beighton, lo que hace que el diagnóstico de SHAB sea ahora más fácil. **Es fundamental conocer bien estos criterios** para el diagnóstico preciso de estas afecciones.

Score de Beighton (10). Sirve para determinar el grado de hipermovilidad articular. Actualmente se le usa como parte del Criterio de Brighton. Para tener un Score de Beighton positivo se requiere tener 4 puntos o más de un total de 9 (por ejemplo, dos codos y dos rodillas hipermovibles):

1. Hiperextensión de los codos de más de 10°.
2. Tocar en forma pasiva el antebrazo con el pulgar, teniendo la muñeca en flexión.
3. Extensión pasiva de los dedos o extensión del dedo meñique a más de 90° (signo de Gorling). Este se usa como *screen test*, o lo que es equivalente, la hiperextensión de los dedos a 90° o más.
4. Hiperextensión de las rodillas de 10° o más (*genu-recurvatum*).
5. Tocar el suelo con la palma de las manos al agacharse sin doblar las rodillas, actualmente o en el pasado. Esto es posible gracias a la hipermovilidad de las caderas (no de la columna, como podría creerse).

CRITERIO DE BRIGHTON

Consta de criterios mayores y menores (13):

Criterios mayores

1. Un score de Beighton de 4 o mayor de 4, sobre un máximo de 9 (tanto sea en la actualidad o en el pasado).
2. Artralgias de más de tres meses de duración en cuatro o más articulaciones.

Criterios menores

1. Puntuación de Beighton de 1, 2 o 3, de 9 posibles (en mayores de 50 años este criterio es positivo aunque sea 0 de 9).
2. Artralgias de 1 a 3 articulaciones (durante más de tres meses) o dolor de espalda (de tres meses o más) o espondilosis, o espondilolisis/listesis.
3. Dislocación/subluxación en más de una articulación, o en una articulación en más de una ocasión.
4. Tres o más lesiones en tejidos blandos (por ej., epicondilitis, tenosinovitis o bursitis).
5. Hábito marfanoide (alto, delgado, relación envergadura/altura mayor de 1,03; relación segmento superior/inferior menor de 0,89, aracnodactilia (signo de Steinberg/muñeca positivo).
6. Piel anormal: estrías, hiperextensibilidad, piel delgada, cicatrices papiráceas.
7. Signos oculares: párpados caídos o miopía o hendidura palpebral antimongólica.
8. Venas varicosas o hernias o prolapso uterino o rectal.
9. Prolapso de la válvula mitral (diagnóstico ecocardiográfico).

Se diagnosticará síndrome de laxitud articular ante la presencia de 2 criterios mayores, o de 1 mayor y 2 menores o 4 criterios menores. Dos criterios menores serán suficientes cuando exista un familiar de primer grado que inequívocamente padezca del síndrome.

SHAB se excluye por la presencia del Síndrome de Marfan o del Síndrome de Ehlers-Danlos, excepto el Síndrome de Ehlers-Danlos Hiper movilidad, llamado anteriormente EDS tipo III, tal como se le define en los criterios de Ghent 1996 y de Villefranche 1998 (14).

El criterio mayor 1 y el menor 1 se excluyen mutuamente, igual que lo hacen los criterios mayor 2 y menor 2.

Nota: Es fundamental que los reumatólogos y traumatólogos conozcan y usen estos criterios, en forma rutinaria, al examinar a sus enfermos. Les sugiero tener una copia de ellos a mano, como también, los criterios diagnósticos del Ehlers-Danlos Vascular (EDS tipo IV) y del Síndrome de Marfan, ya que es la única forma de hacer el diagnóstico correcto.

Diagnóstico diferencial

Es importante diferenciar el SHAB de:

a) Cualquier otra causa de artralgas, como las que se observan en el lupus eritematoso diseminado, artritis reumatoídea, pelvispondiloartropatías, gota, reumatismo palindrómico, hidrartrosis intermitente, reumatismos de partes blandas, fibromialgia, etc.

El **diagnóstico diferencial con la Fibromialgia** es importante, ya que es posible que algunos enfermos erróneamente diagnosticados como Fibromialgia tengan SHAB. Conuerdo con Ehrlich (15), quien postula que la Fibromialgia no es un diagnóstico y que esta "terminología injustificada" no debe usarse. Es preciso reconocer que los puntos dolorosos son exactamente los sitios de entesis, tendinitis y bursitis. Yo creo que actualmente se incluye en el diagnóstico de Fibromialgia a enfermos con Reumatismo Psicogénico y a enfermos con SHAB. Es necesario identificar estos últimos y darles un diagnóstico más preciso. Los enfermos con Reumatismo Psicogénico se caracterizan por la gran carga emocional con que describen sus dolencias. Para ellos "el dolor es terrible", "incapacitante", "difícil de sobrellevar", "me desgarran las carnes", "es como gusanos que me roen los músculos", etc. La localización del dolor es vaga y no precisa, como es en el caso de los puntos dolorosos.

Diagnóstico diferencial con la Fatiga Crónica. Recientemente, Barron ha asociado la Fatiga Crónica a la Hiperlaxitud Articular (16). Otro autor, Afari, sostiene que existe evidencia de que la Fatiga Crónica es de carácter familiar y de que sería distinta de otros desórdenes psiquiátricos (17). Incluso Bulbena ha rela-

cionado la angustia a la Hiperlaxitud (18). Si la persona amanece agotada, agobiada, es probablemente debido a depresión. Si amanece bien y se agota a mediodía: "se me acaban las pilas", es probable que se trate de Disautonomía, secundaria a SHAB. Esta por lo general se asocia a historia de mareos, lipotimias, hipotensión arterial e intolerancia por el frío. El Tilt Test es una técnica útil en el diagnóstico de la Disautonomía.

b) Formas clásicas de alteraciones hereditarias de la fibra colágena:

1. Ehlers-Danlos (14)
2. Síndrome de Marfan (19).
3. Osteogénesis Imperfecta (20).

1. Ehlers-Danlos (EDS). Antes se describían 10 tipos de EDS. Ahora se le ha reclasificado en 6 tipos bien definidos, todos ellos caracterizados por hiper movilidad de las articulaciones, piel elástica y frágil. Pueden tener tendencia a los hematomas, esguince de los tobillos, crujidos y dolores articulares, especialmente de manos y muñecas, además de compromiso, a veces grave, de otros tejidos y sistemas.

De ellos nos interesan el:

a) **EDS Hiperlaxo** (llamado **EDS Tipo III**). Para la mayoría de los autores **es lo mismo que el Síndrome de Hiperlaxitud Articular Benigno**. Es muy frecuente, predomina la laxitud articular, pero hay que recordar que no siempre esta laxitud es generalizada, a veces es sólo parcelar, por lo que puede pasar inadvertida.

b) **EDS Vascular o Equimótico** (llamado también **EDS Tipo IV**) (21). Es poco frecuente, uno en 5.000 personas. **Es grave**, por lo que **es necesario hacer el diagnóstico precozmente**, ya que se puede asociar a ruptura de órganos, como pulmón, colon, útero grávido y problemas cardiovasculares. Debido a la fragilidad capilar se caracteriza por la presencia de hematomas. En los problemas cardiovasculares destacan el prolapso de la válvula mitral y condiciones más graves, como aneurismas cerebrales, disecciones y rupturas arteriales e incluso muerte súbita. **Este tipo de EDS por lo general es poco laxo. Estos enfermos tienen sólo hiperlaxitud de las pequeñas articulaciones de las manos.** Como tienen también fragilidad de la mayoría de los tejidos pueden coexistir otras complicaciones, como problemas de columna, várices, hemorroides, hernias, escoliosis, pie plano, tendencia a la artrosis y osteoporosis a temprana edad, etc. Además de los problemas vasculares, ya descritos, estos enfermos se caracterizan por tener: piel delgada que transparenta las venas. Pueden tener una **facies típica de EDS tipo IV:** cara triangu-

lar, ojos hundidos (ojerosos), labio superior fino y falta de tejido adiposo de la cara. También pueden hacer ruptura de tendones o músculos, várices precoces, neumotórax espontáneo y recesión de las encías. Para el diagnóstico clínico es importante la existencia de una historia familiar de complicaciones arteriales o de ruptura de órganos. **El diagnóstico se puede confirmar** en otros países **por métodos bioquímicos**, para lo cual se requiere una biopsia de la piel, o por **tests de genética molecular** (análisis de DNA), para lo que se necesita una muestra de sangre. A partir de la biopsia de la piel se hace un cultivo de fibroblastos y luego mediante gel electroforesis se estudia la producción anormal de Procolágeno tipo III. Estos exámenes son caros, US\$ 1.000 y US\$ 2.000, respectivamente.

Criterio diagnóstico de Ehlers-Danlos Vascular o Equimótico (Ex tipo IV) (14):

- a) Signos mayores:**
- Piel delgada y transparente (se ven las venas).
 - Aneurismas, disección arterial o ruptura arterial, intestinal o uterina.
 - Hematomas espontáneos, frecuentes.
 - Cara con características típicas (cara triangular, ojos como hundidos, labio superior delgado, falta de tejido adiposo de la cara, etc.).

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

- b) Signos menores:**
- Manos avejentadas.
 - Hipermovilidad de pequeñas articulaciones de los dedos.
 - Ruptura de tendones o músculos.
 - Pie equino varo.
 - Várices precoces.
 - Fístulas arteriovenosas.
 - Neumotórax espontáneo.
 - Recesión de las encías.
 - Historia familiar de muerte súbita de algún familiar cercano joven, sin causa aparente.

Por lo general estos enfermos son poco laxos, y pueden presentar solamente facilidad para hiperextender los dedos.

2. Síndrome de Marfan. Es otra enfermedad hereditaria de la fibra colágena, **potencialmente grave**, que requiere diagnóstico precoz, ya que algunas complicaciones graves se pueden prevenir. Es poco frecuente, uno en 10.000 personas (22). Se conocen 137 mutaciones del gen de la Fibrillina, que es el responsable del Síndrome de Marfan y que se encuentra ubicado en el cromosoma 15. Se trata de personas altas, delgadas, con una envergadura superior en 8 cm a la altura y una distancia pubis suelo mayor en 5 cm a la distancia pubis-cabeza (vértex). Tienen hiperlaxitud articular. En la segunda década de la vida puede aparecer una dilatación asintomática de la aorta, la que progresa lentamente y suele causar la muerte, en caso que no se trate. En ocasiones hay disección y/o ruptura de la aorta. Puede producir neumotórax espontáneo. Es frecuente que tengan ectopia lentis, miopía y/o desprendimiento de la retina. Son frecuentes los problemas articulares, de ligamentos y de huesos, incluyendo la osteoporosis. Se asocia a escoliosis, *pectum excavatum*, dolores de espalda por hiperlordosis y/o ectasia dural, entre otros. Aparece como un rasgo familiar, ya que varios familiares pueden tener estas características, en mayor o menor grado. Es importante no confundir a algunas personas altas con hiperlaxitud (marfanoides) con los Marfanos verdaderos. Los marfanoides son muy frecuentes y tienen mejor pronóstico. El diagnóstico del Síndrome de Marfan es clínico y se confirma sólo si existen las características típicas del aparato locomotor, asociadas a las alteraciones oculares o del compromiso cardiovascular, ya descritas.

3. Osteogénesis Imperfecta. Es otra enfermedad hereditaria de la fibra colágena que se caracteriza por tener osteoporosis severa y **gran tendencia a las fracturas**. Tienen escleras azules. Es muy poco frecuente, uno en 100.000 personas. Se conocen 200 mutaciones genéticas de esta enfermedad (20).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? Arch Dis Child February 1999; 80:188-191.
2. Grahame R. Hypermobility Syndrome. En: Rheumatology. Second Edition. Edited by: Kipplel JH and Dieppe PA. Vol. II. London: Mosby 1997; 51:1-6.
3. Larsson L-G, Baum J, Muldolkar GS, Kollia GD. Benefits and disadvantages of joint hypermobility among musicians. N Engl J Med 1993; 329:1079-82.
4. Grahame R. Editorial: Time to Take Hypermobility Seriously (in Adults and Children). Rheumatology 2001; 40:485-491.
5. Guma M, Olivé A, Holgado S, Casado E, Roca J, Forcada J, Duró JC, Tena X. Una estimación de la laxitud articular en la consulta externa. Rev Esp Reumatol 2001; 28:298-300.

6. Grahame R y Bird HA. British consultant rheumatologists perceptions about the hypermobility syndrome: a national survey. *Rheumatology* 2001; 40:560-3.
 7. Grahame R. Clinical conundrum: how often, when and how does joint hypermobility lead to osteoarthritis? *Br J Rheumatol* 1989; 28:320.
 8. Bird HA, Tribe CR, Bacon PA. Joint hypermobility leading to osteoarthritis and chondrocalcinosis. *Ann Rheum Dis* 1978; 37:203-211.
 9. Rowe PC, Barron DF, Calkins H, Maumenee Tong PY, Geraghty MT. Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *The J of Ped* 1999; 135:494-499.
 10. Beighton PH, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973; 32:413-18.
 11. Sánchez HY. Síndrome de Hiper movilidad Articular. *Reumatología* 2001; 17(2):74-80.
 12. Dolan AL, Arden NK, Grahame R, Spector TD. Assessment of bone in Ehlers-Danlos syndrome by ultrasound and densitometry. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:630-3.
 13. Grahame R. Brighton Diagnosis Criteria for the Benign Joint Hypermobility Syndrome. *Br J Rheumatol* 2000; 27:1777-79.
 14. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos Syndromes: Revised Nosology. Villefranche 1977. *Am J Med Gen* 1998; 77:31-37.
 15. Ehrlich GE. Fibromialgia is not a diagnosis: comment on the editorial by Crofford and Clauw. *Arthritis Rheum* 2003 (Jan); 48(1):276; author reply 277.
 16. Barron DF, Cohen BA, Geraghty MT, Violand R, Rowe PC. Joint hypermobility is more common in children with chronic fatigue syndrome than in healthy controls. *J Pediatr* 2002 (Sep 6); 141:421-5.
 17. Afari N y Buchwald D. Chronic Fatigue Syndrome: a review. *Am J Psychiatry* 2003 (Feb); 160(2):221-36.
 18. Bulbena A, Duró JC, Mateo A, Porta M, Vallejo J. Joint hypermobility syndrome and anxiety disorders. *Lancet* 1988; 2:694.
 19. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz R. Revised Criteria for the Marfan Syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62:417-26.
 20. Byers P. Osteogenesis Imperfecta. En: *Connective Tissue and its Heritable Disorders*. Edited by Royce P, Steinmann B. New York: Wiley-Liss and Sons 1993:317-350.
 21. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos Syndrome Type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000; 342:673-680.
 22. Pyeritz R. The Marfan Syndrome. En: *Connective Tissue and its Heritable Disorders*. Edited by Royce P, Steinmann B. New York: Wiley-Liss and Sons; 1993; 437-468.
-