

JORNADA DE RESIDENTES DE GENÉTICA CLÍNICA.

LA HABANA 2021.



SÍNDROME DE EHLERS DANLOS, A PROPÓSITO DE UN CASO.

Autoras:

Dra. Amanda Alonso Valle (*) (Ponente)

Dra. Gretell Huerta Pérez (**)

Dra. Irina Ramírez Santos (***)

Dra. Belkis Candelaria Gómez (***)

(*) Doctora en Medicina. Residente de tercer año de Genética Clínica.

(**) Especialista en Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Máster en Asesoramiento Genético. Profesora Asistente. Hospital Pediátrico Docente Centro Habana.

(***) Especialista en Primer Grado en Medicina General Integral. Residente de tercer año de Genética Clínica.

Contacto en caso de ser necesario: Dra. Amanda Alonso Valle.

Email: alovalle.93@gmail.com

2021

“Año 62 de la Revolución”

RESUMEN:

Introducción: Los Síndromes de Ehlers-Danlos (SED) constituyen un grupo de trastornos hereditarios del tejido conectivo que comparten las características comunes de hiperextensibilidad cutánea, hipermovilidad articular y fragilidad tisular. La clasificación actual (2017) reconoce 13 subtipos (ver anexo 1). La gran mayoría están producidos por mutaciones en genes que codifican para las proteínas colágeno, aunque actualmente gracias a la secuenciación, se han identificado genes que no están involucrados en la biosíntesis y/o estructura del colágeno.

Objetivo: Reportar el caso de una paciente de 23 años con diagnóstico clínico de Síndrome Ehlers-Danlos tipo 1 o Clásico. Paciente femenina de 23 años de edad, remitida a consulta de Genética Clínica por el servicio de Reumatología, por quienes tiene seguimiento por Artritis Idiopática Juvenil desde los 9 años de edad, presenta además hipermovilidad articular, mala cicatrización (tendencia a los queloides) y antecedentes de hematomas, equimosis y petequias de fácil aparición. Hija de padres no consanguíneos de descendencia española. Al examen físico destaca la hiperlaxitud articular, piel fina, lisa, suave y aterciopelada, cicatrices con queloides y otras atróficas con aspecto de “papel de cigarro”.

Conclusiones: Se realizó la presentación del caso, resaltando la importancia del interrogatorio y el examen físico (método clínico) como herramientas principales de diagnóstico. Para la realización de la presentación de caso se utilizaron 10 referencias bibliográficas.

Palabras Clave: SÍNDROME EHLERS DANLOS// hiperlaxitud articular/

INTRODUCCIÓN:

Los síndromes de Ehlers-Danlos (SED) son un grupo de trastornos hereditarios del tejido conectivo que comparten las características comunes de hiperextensibilidad cutánea, hipermovilidad articular y fragilidad tisular. La incidencia de SED se estima de 1:5000, siendo la mayor prevalencia la del tipo con hipermovilidad que afecta a uno de cada 10000 a 15000 individuos. Las principales características del síndrome de Ehlers-Danlos clásico son articulaciones laxas y piel frágil que se cura con cicatrices peculiares de "papel de fumar"¹.

La "Nosología de Berlín" de 1988 reconoció 11 subtipos, definidos por números romanos, basados en hallazgos clínicos y en el modo de herencia. Con la dilucidación de las bases bioquímicas y moleculares de muchos de estos tipos de SED, se publicó en 1998 una clasificación revisada, la "Nosología de Villefranche"². Esta clasificación delineó seis subtipos, para los que se definieron criterios clínicos mayores y menores. Una suposición adyacente era que la mayoría, si no todos, de estos tipos de SED eran consecuencia de alteraciones en los genes del colágeno fibrilar o en los genes que codificaban los modificadores del colágeno.

Con la llegada de las prestaciones de secuenciación de próxima generación (NSG por sus siglas en inglés), las mutaciones se han identificado en una serie de nuevos genes, que no siempre están implicados en la biosíntesis y/o estructura del colágeno. Así que, la clasificación actual de los SED se basa en una clasificación internacional de 2017, que reconoce 13 subtipos de SED (Anexo 1)³.

SED criterios diagnósticos:

Criterios Mayores:

- Cuatro o más Criterios de Beighton.
- Artralgia más de 3 meses en 4 ó más articulaciones.

Criterios menores:

- Tres o menos criterios de Beighton.
- Artralgias en 1 a 3 articulaciones.

- Luxaciones articulares en más de una articulación y en más de una ocasión.
- Tres o más lesiones en tejidos blandos.
- Hábito marfanoide.
- Estrías, cicatrices o hiperextensibilidad de la piel.
- Alteraciones oculares.
- Varices, hernias o prolapso visceral.
- Prolapso de la válvula mitral.

Diagnóstico:

- 2 criterios mayores.}
- 1 criterio mayor + 2 criterios menores.
- 4 criterios menores.
- 2 criterios menores y un familiar con diagnóstico de SED.

SED tipo 1 o Clásico

Tiene un patrón de herencia autosómica dominante. Se ha documentado una gran heterogeneidad genética. Las principales alteraciones reportadas son al colágeno tipo V, codificado por los genes COL5A1 y COL5A2, así como alteraciones del colágeno tipo 1 como resultados de mutaciones del gen COL1A1⁴⁻¹⁰.

Sus criterios mayores son hiperextensibilidad de la piel⁴, cicatrices atróficas⁵ e hipermovilidad articular generalizada⁶.

Como criterios menores se consideran piel suave y aterciopelada, con tendencia a la equimosis⁷. La presencia de fragilidad de la piel o cicatrices traumáticas, pseudotumores moluscoides⁸, hernia (actual o histórica), pliegues epicánticos⁹. Las complicaciones de la hipermovilidad articular (por ejemplo, esguinces, luxación /subluxación, dolor, pie plano flexible); y los antecedentes familiares de un familiar de primer grado que cumpla con los criterios clínicos, son también criterios menores.

Los estudios moleculares son confirmatorios para un diagnóstico final ⁹.

Presentación del caso:

Paciente femenina de 23 años de edad, remitida a consulta de Genética Clínica, por el servicio de Reumatología por los cuadros continuos de artritis, hipermovilidad articular y referencia de manifestaciones hemorrágicas (hematomas, equimosis, petequias) de fácil aparición. Hija de padres no consanguíneos, universitarios, naturales de La Habana, pero de descendencia española.

Historia prenatal: antecedentes de retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) en el segundo trimestre de la gestación, alfafetoproteína en suero materno elevada (no recuerda el valor). En el tercer trimestre se le diagnostica oligoamnio y además hipertensión arterial, desde las 28 semanas de gestación, con cifras de 160/90 mmHg, para lo que tuvo tratamiento con Nifedipino (tab 10 mg) 1 tab cada 12 horas.

Historia perinatal: Llegó a un cuadro de toxemia gravídica, por lo que le tuvieron que realizar cesárea a las 36 semanas (según fecha de última menstruación). No presentó complicaciones al nacer.

Mensuraciones: Peso: 2024 gramos Talla: 50 cm.

Estuvo ingresada en el servicio de neonatología hasta que alcanzó el peso adecuado (2500 gramos).

Historia de la enfermedad actual: A los 7 meses de edad los padres notan que la paciente no se mantiene sentada, ni siquiera, con apoyo. Fue evaluada por ortopedia, los cuales diagnostican una displasia de cadera derecha (previo examen físico, donde notan asimetría de los pliegues de miembros inferiores) y confirmación mediante imagenología, comienza con tratamiento por rehabilitación por parte del servicio de fisioterapia. Logró la deambulacion aproximadamente a los 16 meses de edad.

A los 9 años de edad sufrió una fractura de tercio proximal de fémur izquierdo secundario a traumatismo por accidente automovilístico. Llama la atención a los padres que durante el tratamiento rehabilitatorio tuvo una segunda fractura en tallo verde, esta vez en el tercio distal del fémur izquierdo.

Luego de este evento comenzó con dolores articulares (involucraba varias articulaciones, y en ocasiones incluía más de una), duraba semanas y muchas

veces le incapacitaban para realizar actividades, para esto le indican tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y otros medicamentos para el alivio del dolor. Junto a estos eventos comienza con un cuadro gastrointestinal caracterizado por diarreas semi-pastosas, con flemas, que se relacionaban con los dolores articulares, por estos motivos comenzó su seguimiento por los servicios de Reumatología y Gastroenterología. Como parte del seguimiento por estas dos especialidades y luego del interrogatorio, examen físico y los complementarios pertinentes le diagnostican Artritis Idiopática Juvenil, Gastritis Crónica ligera eritematosa antral, Colitis eosinofílica e Hiperplasia linfoide en hilio terminal. Se le realizaron otros complementarios como Factor reumatoideo y Proteína C reactiva, resultando negativos.

A los 13 años de edad se realiza un electrocardiograma (ECG), como parte de estudio pre-operatorio (iba a ser operada de un nevo) y le diagnostican un prolapso de la válvula mitral ligero. Dicho estudio se repite a los 14 años, y en esta ocasión no se observa dicha alteración.

Se sigue desde pequeña por el servicio de oftalmología por antecedentes familiares de miopía. Actualmente tiene diagnóstico de:

- Miopía bilateral severa.
- Astigmatismo.
- Queratocono.
- Glaucoma.
- Uveitis (no infecciosa).

Refiere además el antecedente de hematomas, equimosis y petequias con facilidad y ante traumas mínimos. No epistaxis espontáneas. También refiere mala reacción ante el uso de anestésicos.

Antecedentes familiares (ver anexo 3):

Presenta una historia familiar compleja, ya que los miembros de la familia tanto por la línea materna como paterna tienen abundantes entidades nosológicas como antecedentes, destacaremos en este caso las que más nos ayudan a establecer el

diagnóstico presuntivo (SED), y también reflejaremos otros antecedentes que se consideró importante tener en cuenta para brindar un adecuado asesoramiento genético en un grupo de enfermedades que son de difícil manejo en todos los aspectos, como es el cáncer, y en el cual están involucrados múltiples factores, dentro de ellos, los genéticos.

Madre: Alteraciones visuales (glaucoma, astigmatismo), piel fina, hiperlaxitud articular, espina bífida.

Padre: miopía, Hipertensión arterial, Cardiopatía Isquémica.

Abuelo materno: cáncer de esófago, fumador, Bronquiectasia (desde niño).

Tío materno: Epilepsia, Dislipidemia, Aneurisma de la aorta (grande, calcificada, de localización en la región torácica). Cáncer de la base de la lengua, con metástasis a pulmón e hígado.

Tío segundo por vía materna: Fallecido muerte súbita a los 20 años de edad. Diagnóstico: Aneurisma cerebral.

Prima de la paciente por vía paterna: Osteosarcoma en región fronto-parietal (diagnosticado a los 3 años de edad). Trastorno afectivo bipolar.

Tía segunda por vía paterna: Historia de abortos espontáneos, una muerte fetal tardía y un hijo con retraso del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual.

Elementos encontrados al examen físico:

- a) Criterios de Beighton: 5/9
 - Dorsiflexión pasiva del 5to dedo que sobrepase los 90°. (2 puntos).
 - Hiperextensión de las rodillas que sobrepasa los 10 °. (2 puntos).
 - Flexión del tronco hacia adelante, con las rodillas en extensión, de modo que las palmas de las manos se apoyen sobre el suelo. (1 punto)
- b) Artralgias hasta 3 articulaciones, fibromialgia.
- c) 3 o más lesiones en tejidos blandos.
- d) Piel: delgada, fina, con abundantes estrías e hiperextensibilidad.
- e) Signos oculares: miopía y trastornos de la refracción.

- f) Tobillos valgo.
- g) Escoliosis, espina bífida.
- h) Cicatrices con formación de queloides y otras en forma de papel de cigarro.
- i) Prolapso de la válvula mitral (se indicó nuevamente ecocardiograma para corroborar diagnóstico).

Indicaciones realizadas:

- Ecocardiograma.
- Lámina periférica.
- Ultrasonografía abdominal (descartar aneurisma abdominal).
- Interconsulta con el servicio de Hematología (para evaluación de la paciente y para realizar pruebas de función plaquetaria).
- Remisión a la consulta de Genética y Cáncer (Hospital Oncológico de La Habana).
- Pendiente a Resonancia Magnética (para evaluar aorta torácica).

DISCUSIÓN:

La primera descripción del Síndrome de Ehlers-Danlos data de 1682 y se la debemos a Job Von Meekeren (1611-1666) un cirujano de Ámsterdam. El siguiente informe apareció en Moscú en 1891, donde el Dr. A. N. Tschernogobow presentó dos casos (un niño de 17 años y una mujer de 50). La aportación más importante de este autor fue que asoció las múltiples manifestaciones de estas personas, y dijo que eran debidas a un trastorno generalizado del tejido conectivo⁸⁻¹⁰.

Posteriormente en París (1899) Edward Ehlers presentó otro caso en una reunión de la Sociedad de Veneorología y Dermatología. El enfermo tenía hiperlaxitud articular y variados y múltiples problemas ortopédicos. Tenía la piel hiperextensible y había desarrollado lesiones pigmentadas sobre las prominencias óseas debido a traumatismos mínimos y también presentaba debido a los mismos una tendencia hemorrágica relativamente importante. Nueve años más tarde, en 1908 Henri-Alexandre Danlos, expuso otro caso. Afirmó que las lesiones sobre las prominencias óseas eran postraumáticas y que el paciente tenía un defecto inherente, que él denominó "cutis laxa". Frederich Parkes-Weber en un artículo publicado en el Diario de la Sociedad Británica de Dermatología propuso el nombre de síndrome de Ehlers Danlos para denominar a esta enfermedad⁸⁻¹⁰.

El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) comprende un conjunto de enfermedades congénitas del tejido conectivo, clínica y genéticamente heterogéneas. Se caracteriza por síntesis de colágeno anormal que afecta la piel, ligamentos, articulaciones, vasos sanguíneos y otros órganos causado por mutaciones en los genes que codifican para el colágeno fibrilar tipo I, III y V o para las enzimas comprometidas en la modificación post-translacional de dichos colágenos⁸⁻¹⁰.

En las últimas décadas se ha identificado un amplio espectro de subtipos y mutaciones de SED por medio de secuenciación de nueva generación de grupos de genes. Así, en 2017 un consorcio internacional de SED propuso una clasificación revisada con 13 subtipos. Dependiendo del subtipo específico y de aspectos individuales, los defectos son desde leves hasta amenazantes para la vida⁸⁻¹⁰.

La hipermovilidad articular, la extensibilidad y la hiperlaxitud como su forma extrema pueden producir daños articulares de diversa severidad. Junto a ellas, la fragilidad cutánea y la debilidad muscular fueron desde un inicio los elementos que distinguieron la clínica de estos pacientes⁸⁻¹⁰.

El subtipo clásico es el más frecuente, pues corresponde a 35% de los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos. Se hereda de forma autosómica dominante a través de mutaciones en los genes COL5A1 o COL5A2. Las mutaciones de novo son comunes, ya sea por translocaciones o sustitución de cisteína en los genes implicados que codifican para las cadenas de procolágeno, proa1 (V) o proa2 (V), respectivamente, que producen anomalías en el colágeno V⁸⁻¹⁰.

La enfermedad es habitualmente diagnosticada en niños pequeños, preescolares y escolares. Se aprecia retraso en la sedestación y en la marcha. Habitualmente existe una historia familiar positiva. 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. Estas lesiones son relativamente indoloras; los márgenes tienden a retraerse y curar despacio⁸⁻¹⁰.

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. La hiperlaxitud articular es otro de los elementos principales. El 38% de los casos también presentan problemas esqueléticos, donde se destacan la escoliosis, genu recurvatum, luxación congénita de cadera, pie plano, entre otras⁸⁻¹⁰.

Las manifestaciones hemorrágicas se encuentran en el tercer lugar de frecuencia del síndrome, precedido por la hipermovilidad articular y la hiperelasticidad de la piel. Pueden aparecer hematomas y equimosis con facilidad, y también pueden aparecer hemorragias espontáneas⁸⁻¹⁰.

Las afectaciones oculares también son frecuentes, siendo la ectopia del cristalino una de las más frecuentes, aunque es mucho más característica en el Síndrome Marfán⁸⁻¹⁰.

Para el diagnóstico de la enfermedad utilizamos los criterios clínicos mencionados anteriormente ya que los estudios confirmatorios desde el punto de vista molecular no están disponibles. También se debe hacer énfasis en la historia familiar, como una herramienta importante, que junto a la clínica del paciente y el examen físico permiten el diagnóstico.

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 observan⁸⁻¹⁰:

- Neurológicas:

Son raras. Se han descrito neuropatías del plexo braquial y lumbosacro por presiones anómalas propiciadas por la laxitud ligamentosa.

- Vasculares:

El tipo vascular se asocia a accidentes vasculares encefálicos por rupturas vasculares que son más frecuentes después de la adolescencia.

- a) Roturas arteriales mayores espontáneas o ante mínimos traumatismos.
- b) Formación de aneurismas intracraneales, en la aorta o arterias periféricas.
- c) Fístulas arteriovenosas carotidocavernosas o aorto-cava.

- Intestinales:

- a) Ectasia colónica
- b) Rotura del colon sigmoides.
- c) Rotura del recto.

d) Hemorragias digestivas

e) Hernias

f) Divertículos intestinales

- Cutáneas:

Las heridas en el síndrome de Ehlers-Danlos tienen una curación lenta originando cicatrización asimétrica, lo que produce cicatrices anchas, atróficas, delgadas, brillantes y con frecuencia hiperpigmentadas y surcadas por arrugas.

Dehiscencia de la herida. Es debida a la lenta curación de las heridas en el síndrome y a la dificultad de sutura de la piel como consecuencia de su fragilidad.

Actualmente no existe tratamiento curativo para la enfermedad (es sintomático), es por ello que lo más importantes son las medidas preventivas encaminadas a mejorar la calidad de vida de los pacientes y a evitar las complicaciones.

Terapia física y rehabilitación: para mejorar la estabilidad, el aumento del tono muscular y la resistencia.

Evitar los ejercicios de alto impacto ya que aumenta el riesgo de subluxaciones articulares agudas.

El tratamiento específico depende de si el paciente se encuentra en fase aguda o crónica de la enfermedad.

Conclusiones:

El Síndrome Ehlers-Danlos desde el punto de vista clínico y de calidad de vida, constituye un desafío creciente para todos los profesionales que se desempeñan en las diferentes áreas asistenciales de salud. La heterogeneidad de estas condiciones y las complicaciones asociadas, demandan de los trabajadores de la salud un manejo multidisciplinario que facilite el diagnóstico temprano, el manejo adecuado que aras de mejorar la calidad de vida de los pacientes y los cuidados necesarios para evitar las posibles complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. OMIM: Johns Hopkins University. 2019. Disponible en: <http://omim.org/entry/130000>. [Revisado 3 Mar 2021].
2. P Beighton et al. Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. American journal of medical genetics, 77(1), 31–37. [Internet].. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19980428\)77:1<31::aid-ajmg8>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19980428)77:1<31::aid-ajmg8>3.0.co;2-o). [Revisado 3 Mar 2021]
3. Malfait, F., Francomano, C., Byers, P., Belmont,, J., Berglund, B., Black, J., Bloom, L., Bowen, J. M., Brady, A. F., Burrows, N. P., Castori, M., Cohen, H., and 33 others. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am. J. Med. Genet. 175C: 8-26, 2017. [Internet]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.c.31552>. [Revisado 3 Mar 2021]
4. Atzinger CL, Meyer RA, Khoury PR, Gao Z, Tinkle BT. Cross-sectional and longitudinal assessment of aortic root dilation and valvular anomalies in hypermobile and classic Ehlers-Danlos syndrome. 2011. [Internet]. J Pediatr 158:826–830 e821. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.023>. [Revisado 3 Mar 2021]
5. Baumann M, Giunta C, Krabichler B, Ruschendorf F, Zoppi N, Colombi M, Bittner RE, Quijano-Roy S, Muntoni F, Cirak S. Mutations in FKBP14 cause a variant of Ehlers-Danlos syndrome with progressive kyphoscoliosis, myopathy, and hearing loss. 2012. [Internet]. Am J Hum Genet 90:201–216. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes11040420>. [Revisado 3 Mar 2021]
6. Ralovich, F. V., Kiss, N., Horváth, K., Kárpáti, S., & Medvecz, M. Up-to-date classification and multidisciplinary symptoms of Ehlers-Danlos syndromes. 2019. [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1556/650.2019.313>. [Revisado 3 Mar 2021]
7. Camerota F, Castori M, Celletti C, Colotto M, Amato S, Colella A, Curione M, Danese C. Heart rate, conduction and ultrasound abnormalities in adults with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type.

2014. [Internet]. Clin Rheumatol 33:981–987. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2618-y>. [Revisado 3 Mar 2021]
8. Dolan AL, Mishra MB, Chambers JB, Grahame R. Clinical and echocardiographic survey of the Ehlers-Danlos syndrome. 1997. [Internet]. Br J Rheumatol 36:459–462. Disponible en: <https://doi.org/101093/rheumatology/>. [Revisado 3 Mar 2021]
9. Meyer, K.J., Chan, C., Hopper, L. et al. Identifying lower limb specific and generalised joint hypermobility in adults: validation of the Lower Limb Assessment Score. 2017. [Internet]. BMC Musculoskelet Disord 18, 514. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1875-8>. [Revisado 3 Mar 2021]
10. Jessica M. Bowen Glenda J. Sobey Nigel P. Burrows. Ehlers–Danlos syndrome, classical type. 2017. [Internet]. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics Volume 175, Issue 1 p. 27-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31548>. [Revisado 4 Mar 2021]

ANEXO 1:

	SED Subtipo clínico	Abreviatura	PH	base genética	Proteína
1	SED Clásico	SEDc	AD	Frecuente: COL5A1, COL5A2 Raro: COL1A1 c.934c>T, p. (Arg312Cys)	Colágeno tipo V Colágeno Tipo I
2	SED Clásico II	SEDcl	AR	TNXB	Tenascina XB
3	SED Cardiacovalvular	SEDcv	AR	COL1A2 (mutaciones bialélicas que derivan en COL1A2 NMD y en una ausencia de cadenas de colágeno pro 2(1))	Colágeno Tipo I
4	SED Vascolar	SEDv	AD	Frecuente: COL3A1 Raro: COL1A1 c.934c>T, p. (Arg312Cys) c.1720c>T, p. (Arg574Cys) c.3227c>T, p. (Arg1093Cys)	Colágeno Tipo III Colágeno Tipo I
5	SED Hipermóvil	SEDh	AD	Desconocido	Desconocido
6	SED Artrocalasia	SEDa	AD	COL1A1, COL1A2	Colágeno Tipo I
7	SED Dermatoparaxis	SEEd	AR	ADAMTS2	ADAMTS-2
8	SED cifoescoliótico	SEdk	AR	PLOD FKBP14	LH1 FKBP22
9	Síndrome de córnea frágil	SCF	AR	ZNF469 PRDM5	ZNF469 PRDM5
10	SED Espondilodisplásico	EDSsp	AR	B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13	4GalT7 4GalT6 ZIP13
11	SED Musculocontractural	SEDmc	AR	CHST14 DSE	D4ST1 DSE
12	SED Miopático	SEDm	AD o AR	COL12A1	Colágeno Tipo XII
13	SED periodontal	SEDp	AD	C1R C1S	C1r C1s

PH: patrón de herencia; AD: Autosómico dominante; AR: Autosómico recesivo; NMD: Degradación del ARN mensajero mediada por mutaciones terminadoras.

La tabla muestra los diferentes tipos de SED, junto al patrón de herencia y los principales elementos desde el punto de vista de las bases genéticas.

ANEXO 2:

CRITERIOS DE HIPERLAXITUD ARTICULAR (BEIGHTON)

	Izquierdo	Derecho
1. Aposición del pulgar al antebrazo	1	1
2. Hiperextensión de rodilla más de 10°	1	1
3. Dorsiflexión del 5º dedo hasta 90°	1	1
4. Hiperextensión del codo más de 10°	1	1
5. Tocar con las palmas el suelo	1	
	TOTAL: 9 puntos	

La imagen muestra los criterios para determinar la presencia de hiperlaxitud articular. El diagnóstico clínico se realiza a través de un sistema de puntuación, se considera positivo si el individuo presenta 4 puntos o más (4/9).