

Síndrome de Hiper movilidad Articular.

Cómo Diferenciarlo de las Otras Alteraciones Hereditarias de la Fibra Colágena

Jaime Bravo S.
Deptos. de Reumatología
Hospital San Juan de Dios y Clínica Arauco

En relación a las Alteraciones Hereditarias de la Fibra Colágena (AHFC) clásicas, que incluyen el Ehlers-Danlos (EDS), el Síndrome de Marfan y la Osteogénesis Imperfecta (1), es de especial interés analizar el Síndrome de Hiper movilidad Articular (SHA). Actualmente se distinguen seis tipos de EDS, de los cuales nos interesan en esta oportunidad el EDS Hiper móvil o tipo III y el EDS Vascular o tipo IV. El SHA es para la mayoría de los autores (2) lo mismo que el EDS tipo III, el que es extremadamente frecuente, aunque poco diagnosticado (3). Parece ser una mutación genética de los anteriores, siendo una forma frustrada de ellos (2), con los cuales comparte síntomas similares. Como es de origen genético, algunas de sus manifestaciones se pueden detectar desde la niñez.

En el diagnóstico diferencial de las artralgias de niños y adultos se deben considerar las AHFC y, en especial, el SHA.

Es necesario en el recién nacido diagnosticar la displasia de cadera y en los niños tratar la escoliosis, pie plano y la hipotonía muscular. Es de gran importancia hacer el diagnóstico de SHA precozmente y evitar problemas posteriores, como tendinitis recurrentes y subluxaciones.

Puede ser la causa que explica la dificultad para comenzar a caminar, debido a la hipotonía muscular o a deformidades de los pies o rodillas. Puede explicar “dolores del crecimiento” y algunas artralgias inexplicadas de los niños.

Permite explicar casos que parecen maltrato infantil (4), debido a que presentan frecuentes hematomas, los que se deben a fragilidad capilar, causada por la falla del colágeno de los vasos sanguíneos.

El interés en hacer el diagnóstico diferencial se debe a que los pacientes con SHA son de evolución benigna; en cambio, los enfermos con EDS Vascular y con Síndrome de Marfan son potencialmente graves.

El hacer el diagnóstico de SHA permite tranquilizar al enfermo y a sus familiares. Al enfermo le ayuda el saber que hay una causa real para sus problemas y de que padece de una condición hereditaria frecuente.

Síndrome de Hiper movilidad Articular (SHA) (5)

Debido al aumento de su frecuencia en los últimos años, parece ser una enfermedad emergente. Constituye el 34% de los enfermos en nuestra consulta reumatológica. Se caracteriza por:

- Agilidad marcada en la niñez, “actos malabares”, “niños de goma”.
- Artralgias y “dolores de crecimiento”.
- Problemas de la articulación temporomandibular.
- Crujidos de las articulaciones.
- Tendinitis, bursitis, esguinces y subluxaciones recurrentes.
- Escleras celestes.
- Miopía, desprendimiento de la retina, astigmatismo y estrabismo.
- Piel pálida, laxa, delgada, frágil y que deja ver las venas. Hematomas y mala cicatrización. Telangectasias. Acrocianosis.
- Hábito marfanoide, algo desgarbados, con tendencia a la aracnodactilia.
- Dolor de espalda. hiperlordosis lumbar, discopatías.
- Prolapso de la válvula mitral. Arritmias.
- Várices, hemorroides.
- Hernias abdominales. Reflujo. Constipación. Colon irritable. Diverticulosis.

- Prolapso rectal o vaginal.
- Artrosis precoz.
- Osteoporosis precoz.
- Disautonomía (fatiga crónica, mareos, desmayos, hipotensión, intolerancia por el frío y por la altura).
- Malformaciones congénitas: escoliosis, displasia de cadera, pie plano laxo, rodillas rotadas, vértebra de transición, espina bífida oculta, anomalías de las orejas o nariz, costillas prominentes, pecho excavado o en quilla. En personas con pecho hundido nos obliga a buscar el prolapso de la válvula mitral, ya que se ha descrito su asociación hasta en el 65% de los casos (6).

Nos ayuda a entender por qué muchas personas tienen crujidos articulares. Estos pueden ser importantes y a veces la causa de la consulta. En el caso de la articulación temporomandibular, cuyo compromiso es frecuente, además de crujidos puede haber bruxismo, mala mordida y a veces subluxación.

Permite diagnosticar la causa de problemas extraarticulares recurrentes de tejidos blandos (7, 8), como tendinitis, bursitis, esguinces, subluxaciones, desgarrros musculares, ruptura de ligamentos o tendones e incluso fracturas, que son actualmente muy frecuentes en deportistas. El hecho de que las personas hipermovibles estén más expuestas a desarrollar estas lesiones ha sido observado por nosotros y publicado por Acauso-Díaz (9).

Explica la existencia de escleras celestes, piel delgada que transparenta las venas, estrías y mala cicatrización, que se deben a la alteración congénita del colágeno. Escleras celestes son normales en los niños hasta los 2 años de edad. En el SHA son frecuentes las escleras celestes en las mujeres, pero poco frecuente en los hombres. Con experiencia es posible graduar escleras celestes como leves, moderadas o marcadas.

Explica la causa del dolor de la columna de muchos jóvenes y adultos, debido a escoliosis o hiperlordosis lumbar. Otros, a temprana edad y por debilidad de los discos intervertebrales, presentan discopatías y aun hernias del núcleo pulposo. Además, es frecuente que el que ha tenido una discopatía en alguna región de la columna pueda tenerla en otra.

Un dolor precordial nos obliga a pensar en un infarto miocárdico, pero en estos enfermos un dolor de la parrilla costal puede deberse a costocondritis o Síndrome de Tietze, lo que permite tranquilizar al enfermo.

Permite sospechar y tratar la osteoporosis precozmente en enfermos con AHFC, la que se ve incluso en hombres jóvenes. Lo hemos visto en niñas desde los 13 años y en hombres desde los 38 años, sin síntomas.

Es necesario sí descartar otras etiologías. Sospecharla especialmente si hay familiares con osteoporosis, ya que es de carácter familiar. Es frecuente en personas con escoliosis.

La artrosis precoz debe hacernos pensar en la posibilidad de que el enfermo padezca de SHA, para su mejor manejo. En estos enfermos aparece a más temprana edad (10) y a veces es de evolución más rápida, debido al exceso de movilidad de las articulaciones y a la mala calidad del cartílago articular. Es frecuente que estos enfermos den como referencia el que sus madres tenían también artrosis de las manos. La mayoría de los autores está de acuerdo en que la Glucosamina con o sin Sulfato de Condrotina, tomada en dosis óptima y por años, disminuye la progresión de la artrosis (11, 12).

A algunos enfermos les provoca ansiedad la posibilidad de que el hacer algún ejercicio o deporte les produzca dolor. El dolor crónico recurrente, a veces de gran intensidad, puede en estos enfermos llegar a ser intolerable, lo que explica la depresión que existe en algunos casos. También puede existir ansiedad, fobias y crisis de pánico, como síntoma de la enfermedad misma. Bulbena ha encontrado que el gen de la crisis de pánico se localiza al lado del gen del SHA, en el cromosoma 15, y que pueden heredarse juntos (13).

En muchos casos, cansancio, somnolencia y fatiga crónica se deben a Disautonomía (14), la que es secundaria a la Alteración Hereditaria de la Fibra Colágena, y hay que diferenciarla de la Fibromialgia y Depresión. La Disautonomía es frecuente en estos pacientes y permite explicar la razón de tener intolerancia al frío, hipotensión, aumento de volumen de manos y pies, cefaleas, mareos e incluso desmayos. En la Disautonomía, debido a la distonía neurovegetativa, falla el tono de las venas y se produce hipotensión ortostática. La Disautonomía se puede confirmar a veces con el Tilt Test.

Algunos enfermos tienen síntomas que los refieren como “piernas nerviosas”, otros pueden tener dolor severo en la parte anterolateral de las piernas y algunos se quejan de manos y pies hinchados al amanecer o durante los períodos de inmovilidad. Mialgias y calambres son también causa de consulta. Para obviar las molestias de “piernas nerviosas”, son recomendables ejercicios de dorsiflexión de los pies y a veces usar medicamentos con magnesio para aliviar los calambres.

Como el Síndrome de Hipermovilidad Articular es un cuadro crónico, de difícil diagnóstico, con molestias generalizadas y puntos dolorosos y sin exámenes de laboratorio que lo confirmen, es fácil confundirlo con Fibromialgia. Los “puntos dolorosos” se deberían a entesitis, que es muy frecuente en estos enfermos. Nos parece que muchos enfermos rotulados como Fibromialgia, en realidad padecen de SHA.

En las AHFC tanto los exámenes de sangre de rutina como los inmunológicos son normales o negativos. El hacer el diagnóstico de SHA permite precisar la causa de las artralgiás, logrando descartar problemas reumatológicos más graves como el lupus, la artritis reumatoidea y la pelviespondilitis, entre otros. El pensar en ella evita consultas y exámenes innecesarios. El diagnóstico se ha facilitado con el Criterio de Brighton, validado por Grahame, y que es fácil de aplicar (1, 15).

Es necesario diferenciar los distintos tipos de AHFC debido a que el grado de complicación y pronóstico es variable. Revisaremos:

Ehlers-Danlos Vascular o EDS tipo IV (5)

Es menos frecuente (1 en 5.000 personas), pero es más grave. Constituye sólo el 7 % de nuestros enfermos con AHFC, pero hay que recordar que dentro de una misma familia es frecuente encontrar varios casos. Mayor información respecto a esta condición la hemos publicado anteriormente (1).

En el EDS Vascular es necesario, además (17):

- a) Recordar que antiguamente la mayoría de los autores consideraban la arteriografía contraindicada en estos enfermos. Actualmente no es recomendable y sólo debe hacerse si es imprescindible. En caso de tener que efectuarla, debe hacerla una persona experimentada y usar técnicas atraumáticas, empleando catéteres muy delgados. En todo caso, es preferible hacer estudios con Eco Doppler, Angio TAC o Angio Resonancia.
- b) Se deben evitar las punciones arteriales, pero de hacerlas, hay que preocuparse de que la compresión de la arteria sea más prolongada que de costumbre, para evitar sangramiento y hematomas.
- c) Alertar a los anestesiólogos de los posibles problemas al hiperextender la mandíbula y evitar los daños a los tejidos friables.
- d) Se deben evitar cirugías prescindibles y tener especial cuidado, ya que los tejidos y vasos sanguíneos son extremadamente frágiles. Hay tendencia a las hemorragias, a pesar de existir factores de la coagulación normales. Hay mayor tendencia a infecciones de las heridas. Son frecuentes la dehiscencia de suturas, mala cicatrización (a veces con queloides) y las hernias incisionales.
- e) En estos enfermos son muy frecuentes las várices severas, cuya cirugía es difícil y peligrosa, debido a la gran fragilidad de las venas.

El paciente con EDS Vascular debe informar a cada médico que consulte de que padece de esta afección, lo que hace riesgosos los estudios invasivos y procedimientos quirúrgicos. Además, le permite al médico estar alerta a posibles complicaciones. Es recomendable que estos enfermos usen un brazalete de alerta médica con este diagnóstico.

Es necesario que los médicos estén familiarizados con estas enfermedades y las busquen dirigidamente y que el diagnóstico lo hagan con anterioridad a las complicaciones, para evitar problemas graves que pueden ser fatales. Aunque es más benigno, hay que recordar que el SHA por lo general no se diagnostica, a pesar de ser muy frecuente en la consulta de reumatólogos y traumatólogos.

Síndrome de Marfan (18)

También es poco frecuente (1 en 10.000 personas) y puede tener complicaciones graves. Sigue siendo un diagnóstico clínico. Para mayor información, referimos al lector a un número anterior de esta revista (1).

Existen varios fenotipos característicos de AHFC:

De todo lo anterior se desprende que es posible que una observación cuidadosa permita orientar al diagnóstico de algunas de estas condiciones.

- a) **Fenotipo del Síndrome de Marfan.** Es por todos conocido. Se trata de personas extremadamente altas y delgadas, con extremidades muy largas (envergadura mayor que la altura), aracnodactilia, escoliosis a veces pronunciada, pectus excavatum o carinatum.
- b) **Fenotipo Marfanoide.** Semejante al Marfan, pero menos exagerado. Hombres altos, delgados, algo desgarbados, y mujeres altas y esbeltas, con cuello largo, pies grandes y delgados, dedos alargados. Pueden tener escoliosis, hiperlordosis lumbar y pectus excavatum. En la actualidad es muy frecuente en nuestros adolescentes. También lo es en el Reino Unido, donde Grahame (19) lo encuentra en el 30% de sus casos de SHA.
- c) **Fenotipo de SHA (o EDS tipo III).** Facie sugerente de SHA*: Escleras celestes, orejas atípicas: prominentes (aladas), parte superior más desarrollada, puntiagudas, en forma de riñón, chicas y sin lóbulo, hélix evertido, ante-hélix prominente, blandas, asimétricas, implantación baja, oreja operada. Alteración del cartílago de la nariz: leve aumento de la unión del hueso al cartílago nasal, nariz agui-

* Sugerido por el autor.

leña, desviación del tabique nasal, nariz operada. Piel suave, húmeda y transparente, con telangetasias y/o hematomas. Evidencia de hiperlaxitud articular, especialmente de manos y muñecas. Deformaciones de pies o rodillas. Escoliosis. Hiperlordosis. Pectus excavatum leve. Costillas prominentes. A veces este fenotipo incluye el hábito marfanoide, pero no siempre.

- d) **Facie típica de EDS Vascular (o EDS tipo IV).**
Cara triangular, ojos hundidos (ojerosos), labio superior fino, falta de tejido adiposo de la cara.

Osteogénesis Imperfecta (20)

Es extremadamente poco frecuente (1 caso en 100.000 personas). En esta condición, además de las características propias de las AHFC, se destacan primordialmente la osteoporosis severa, con fracturas múltiples, y las escleras azules.

IMPORTANCIA DEL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS AHFC

Es necesario precisar el diagnóstico, especialmente en los jóvenes, ya que en el Ehlers-Danlos Vascular (EDS-IV), el 25% de los problemas arteriales graves, a veces fatales, ocurren antes de los 20 años de edad y que el 80% de ellos ocurre antes de los 40 años (16).

A los deportistas y atletas de alto rendimiento es necesario evaluarlos con respecto al EDS Vascular y Síndrome de Marfan, para evitar las muertes súbitas que ocurren con ejercicios excesivos.

Es posible sospechar una complicación grave si se ha hecho el diagnóstico de Marfan o EDS Vascular (EDS-IV) con anterioridad. Hay que recordar que éstos son poco frecuentes, pero se deben sospechar en familiares de un afectado por el síndrome. En estos enfermos, por ejemplo, un dolor torácico agudo asociado a disnea debe hacer sospechar un neumotórax espontáneo. Este se puede producir tanto en el EDS Vascular, en el Marfan como también en marfanoides, aunque menos frecuentemente. Cefalea intensa debe hacer sospechar un aneurisma cerebral y si se confirma con angio-resonancia magnética o angio-TAC, debe ser tratado con embolización o cirugía para evitar su ruptura, la que puede producir hemiplejía (en el 25%) o ser fatal (en el 50%). El abdomen agudo en estos enfermos puede no ser una apendicitis, sino una ruptura arterial o intestinal. Embarazadas que tienen EDS Vascular pueden tener abortos, desprendimiento de la placenta y durante el parto desgarros perineales serios, hemorragias e incluso ruptura de útero grávido (16). En los jóvenes con Marfan, aún sin síntomas, se debe

estudiar la arteria aorta, que tiende a dilatarse lentamente y puede romperse después de algunos años si no se trata (21). Es importante, pues, precisar qué tipo de AHFC tiene el paciente, ya que algunos tipos como el EDS Vascular y el Marfan tienen tendencia a complicaciones graves. No es lo mismo ser marfanoide que padecer del Síndrome de Marfan, ya que estos últimos son potencialmente más graves.

El hecho de que este problema (SHA y AHFC) sea tan frecuente, aunque poco diagnosticado, no debe restarle importancia, "casi todos lo tienen", sino, por el contrario, debe hacernos buscar la causa de tan alta prevalencia y la manera de prevenirlo y tratarlo.

TRATAMIENTO DEL SHA

Aunque no hay todavía un tratamiento definitivo, ni específico, es posible disminuir el dolor, prevenir complicaciones que pueden ser graves, retardar, en lo posible, la artrosis y la osteoporosis y tratar la disautonomía.

El diagnóstico de AHFC nos debe hacer referir algunos de estos enfermos a fisiatras entrenados en el tema (19). Recomendamos evitar el exceso de movilidad de las articulaciones, en especial el hiperextenderlas (especialmente dedos, muñecas, codos, rodillas), lo que produce artralgias y tendencia a subluxaciones y artrosis precoz. El reposo articular es necesario sólo para el dolor agudo, para lo que se pueden usar férulas. En algunos casos se recomiendan vendas o férulas para dar una mayor estabilidad, en el caso de un trabajo excesivo de una articulación muy laxa. El tratamiento para prevenir lesiones se basa en fortalecer los tendones y músculos con ejercicios y terapia física. Aunque parezca poco apropiado, se recomienda que al ejercitar las articulaciones se les someta a un completo rango de movimiento. Se deben evitar los ejercicios y deportes violentos.

Es posible educar para prevenir lesiones músculo-esqueléticas. Dar consejos sobre qué deportes realizar y qué trabajos repetitivos evitar. Estas personas no deben realizar actividades de alto riesgo, como las artes marciales, el Kung Fu y kárate. Deben evitar deportes violentos como el rugby, fútbol, baloncesto, voleibol, patinaje en la tabla y en patines de tierra y hielo y a veces el tenis. No deben levantar objetos pesados ni hacer ejercicios de levantamiento de pesas. No hay problemas con natación, bicicleta corriente y estacionaria. El yoga, Pilates y Tai Chi son beneficiosos. Hay que proteger a los niños de lesiones recurrentes. Se puede orientar a los músicos a qué instrumentos dedicarse, ya que algunos de ellos pueden causar daño a ciertas articulaciones laxas (22). Si se sabe cuáles son las articu-

laciones más movibles, esto ayuda a determinar para cuál instrumento musical tendrán más aptitudes. Es sabido que Paganini y Rachmaninov tenían Síndrome de Marfan, de allí la gran habilidad de sus manos. Estas enfermedades no alteran la inteligencia. Abraham Lincoln tenía Marfan.

El hacer este diagnóstico permite dar consejos genéticos y de planificación familiar.

POSIBLES CAUSAS DE LA MUTACION GENETICA QUE PRODUCE EL SHA

Se sabe que el 50% de los casos de EDS Vascular se deben a herencia autosómica dominante, en que el gen mutante COL3A1 ha sido heredado de uno de los padres y el otro 50% se debe a nuevas mutaciones (23). También en el SHA, la causa de su alta prevalencia parece deberse a frecuentes mutaciones genéticas. Es necesario seguir investigando las causas que expliquen por qué las mutaciones de las AHFC son tan frecuentes. Es sabido que hay múltiples causas de malformaciones congénitas, las que por lo general actúan durante el primer trimestre del embarazo, como exposición a ciertos medicamentos o tóxicos, problemas metabólicos de la madre, mala nutrición, enfermedades virales como la rubéola y el sarampión.

Proponemos como posibles causas la combinación de:

- a) **Carencia de AF en el período periconcepcional.** El ácido fólico (AF) o vitamina B-9 es necesario para la síntesis de los aminoácidos que forman el ADN. Este es de primordial importancia en la correcta transferencia de los genes. Se le encuentra especialmente en frutas, vegetales (verduras verdes como espinacas y brócoli) y legumbres. El trigo sólo tiene pequeñas cantidades de folatos, los que son mal absorbidos por los humanos. El AF agregado a la harina es sintético y de mucha mejor absorción que los folatos naturales. Chile es el país mayor consumidor de pan en el mundo, sólo segundo después de Alemania. Al comer mucho pan se disminuye el porcentaje de "alimentos protectores", que son los que aportan hierro, AF y otras vitaminas; debido a esto se produjo una carencia de AF en la dieta de muchos pueblos y en especial en Chile.
- b) **La mayor frecuencia en mujeres chilenas de un polimorfismo del gen de la Metilentetra-dehidrofolato-reductasa (MTHFR)** parece ser otro factor, probablemente de mucha importancia, para explicar el porqué de la mayor frecuencia de estos problemas en Chile. Esta mutación al interferir con la acción del AF puede tener participación en

la génesis de malformaciones congénitas (Jugessur) (24). Es interesante notar que una mutación de esta enzima (polimorfismo C677T de la MTHFR), que reduce en 50% su actividad enzimática, produce un leve aumento de la homocisteína y una menor respuesta al AF. Según Nitsche (25) se presenta en el 40% de las mujeres en Chile y España, porcentaje que es superior a otros países, lo que haría en estas dos naciones que las malformaciones congénitas (MC) y especialmente los defectos del tubo neural (DTN) sean más frecuentes. Este polimorfismo genético hace que la persona requiera una mayor cantidad de folatos, por lo que hemos llamado a esta condición "folato resistencia".

Está comprobado que una ingesta baja de AF durante el embarazo, y desde tres meses antes (período periconcepcional), produce malformaciones congénitas (26). Nosotros hemos observado que la mayoría de los enfermos con SHA tienen MC, por lo que pensamos que es posible que la causa sea la misma para estos dos problemas. **Es nuestra teoría que la carencia de AF no sólo produce malformaciones congénitas, como los defectos del tubo neural, labio leporino, probablemente el Síndrome de Down y malformaciones de los riñones y vías urinarias, entre otros, sino también el Síndrome de Hiper movilidad Articular.** El mecanismo de producción de todas ellas sería a través de alteración del tejido colágeno, debido a mutaciones genéticas. Esta teoría necesita confirmación con estudios experimentales, pero, por ahora, es necesario corregir la carencia de AF en la dieta, que es un problema mundial de grandes proporciones. Son pocos los países en que por mandato legal se ha fortificado la harina de trigo.

En Chile se fortifica la harina de trigo con hierro y vitamina B, por disposición legal, desde los años 50. Ultimamente se ha dado un paso mayor, al fortalecerla con AF desde enero del 2000, con lo que se han disminuido en forma importante las MC. Cabe destacar el notable estudio chileno de la Dra. Cortés y colaboradores (27), quienes estudiaron los registros de 120.000 recién nacidos vivos y nacidos muertos de más de 400 GM antes y 120.000 después de la fortificación de la harina con AF y que mostró una reducción de la frecuencia de DTN del 43 %, resultado que es extremadamente significativo. Los DTN incluyen la espina bífida abierta, la anencefalia y el encefalocele. Los recién nacidos con anencefalia mueren en pocas horas, pero los con espina bífida abierta sobreviven con marcados problemas para toda la vida. Cabe señalar que más del 20% de los niños que se atienden en la Teletón tienen problemas neurológicos, que frecuentemente incluyen

parálisis debido a DTN, muchos de los cuales se podrían evitar. El costo de enriquecer la harina con AF en Chile es bajo. El costo de este procedimiento por un año es equivalente a tratar a un enfermo con DTN hasta los 18 años. Es evidente, pues, la conveniencia de la fortificación, que por lo demás no tiene contraindicaciones formales. En el mundo nacen 500.000 niños al año con DTN, cifras que son similares a lo que ocurría con la polio antes de ser erradicada.

El tubo neural se cierra el día 28 de la concepción, por lo que si no se ha tomado ácido fólico desde antes de esta fecha se llega atrasado y ya no es posible evitar el problema. Si se comen tres marraquetas de pan al día (240 GM) de harina enriquecida con AF, esto aporta 400 microgramos de AF, lo que sería suficiente, pero las mujeres en edad fértil por lo general no comen tanto pan y en la mayoría de los países la harina no se ha fortificado todavía. Sólo 35 de los 189 países del orbe tienen programas voluntarios o mandatorios de fortificación de la harina con AF. A pesar de que la harina está enriquecida en Chile, las embarazadas necesitan tomar tabletas de AF y lo necesitan desde tres meses antes de la concepción. **El ideal es que toda mujer en edad de concebir tome una tableta de ácido fólico de 1 mg todos los días durante toda su vida fértil.** Como el AF es una vitamina hidrosoluble, no se acumula, no tiene efectos secundarios, ni contraindicaciones e incluso es barato. En casos de historia de abortos, infertilidad o historia de malformaciones congénitas en embarazos anteriores, los obstetras recomiendan tomar una dosis más alta, 5 mg de ácido fólico diarios, durante el embarazo. Si se plantea dejar los anticonceptivos, habría que comenzar a tomar AF tres meses antes.

Si nuestra teoría es correcta, se podrán prevenir casos no sólo de DTN y algunas malformaciones congénitas, lo que ya está comprobado, sino también problemas del Síndrome de Hipermovilidad Articular, algunos de los cuales se manifiestan en la edad adulta, como la artrosis precoz y la osteoporosis precoz. Esto es homologable al hecho de que niños que nacen con menos de 2 kg de peso debido a mala alimentación de la madre o por problemas de la placenta (se excluyen los prematuros), tienden a desarrollar enfermedad cardiovascular, especialmente problemas coronarios, después de los 45 años de vida (28).

Es importante que la opinión pública conozca la importancia y la alta frecuencia de estos problemas y trate de evitar las posibles complicaciones. Hay que educar a las futuras madres, padres, profesores, entrenadores, kinesiólogos, médicos y psicólogos. La juventud debe tener prudencia al hacer ejercicios y comprender la necesidad de usar protectores en todos los deportes violentos.

Es necesario demostrar que estas alteraciones genéticas son muy frecuentes y de gran importancia, para que en un futuro cercano se les dé prioridad sobre otras enfermedades al planear terapias génicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bravo JF. Importancia de la hipermovilidad articular como causa frecuente de morbilidad, no sólo músculo-esquelética, sino también sistémica: criterios diagnósticos. *Reumatología* 2003; 19(1):33-38.
2. Beighton PH, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973; 32:413-18.
3. Grahame R y Bird HA. British Consultant Rheumatologists Perceptions About the Hypermobility Syndrome: a national survey. *Rheumatology* 2001; 40:560-3.
4. Wardinsky TD, Vizcarrondo FE, Cruz BK. The Mistaken Diagnosis of Child Abuse: a three year USAF Medical Center analysis and literature review. *Mil Med* 1995;160:15-20.
5. Beighton P, DePaepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos Syndrome: revised nosology, Villefranche, 1977. *Am J Med Gen* 1998; 77:31-37.
6. Saint-Mezard G, Chanudet X, Duret JC et al. Mitral Valve Prolapse and Pectus Excavatum. Expressions of Connective Tissue Dystrophy? *Arch Mal Coeur Vaiss* 1986; 79:431-34.
7. El-Shahaly HA y El Sherif AK. Is the Benign Hypermobility Syndrome benign? *Clinical Rheumatol* 1991; 10:302-07.
8. Hudson N, Fitzcharles M-A, Cohen M et al. The association of Soft Tissue Rheumatism and Hypermobility. *Br J Rheumatol* 1998; 37:382-86.
9. Acasuzo-Diaz M, Collantes-Estevéz E, Sanchez-Guijo P. Joint Hyperlaxity and Musculoligamentous Lesions: study of a population of homogeneous age, sex and physical exertion. *Br J Rheumatol* 1993; 32:120-22.
10. Grahame R. Clinical Conundrum: how often, when and how does joint hypermobility lead to osteoarthritis? *Br J Rheumatol* 1989; 28:320.
11. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC et al. Long-Term Effects of Glucosamine Sulphate in the Progression of Osteoarthritis: aleatory clinical study, controlled with placebo. *Lancet* 2001; 357:251-56.
12. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A Metaanalysis of Chondroitin Sulfate in the Treatment of Osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:205-11.
13. Bulbena A, Duró JC, Mateo A, Porta M, Vallejo J. Joint Hypermobility Syndrome and Anxiety Disorders. *Lancet* 1988; 2:694.
14. Rowe PC, Barron DF, Calkins H et al. Orthostatic Intolerance and Chronic Fatigue Syndrome Associated with Ehlers-Danlos Syndrome. *J Pediatr* 1999; 135:494-9.
15. Grahame R, Bird HA, Child A et al. The British Society for Rheumatology Special Interest Group on Heritable Disorders of Connective Tissue Criteria for the Benign Joint Hypermobility Syndrome. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of BJHS. *J Rheumatol* 2000; 27:1777-79.
16. 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.
17. Karkos DR, Prasad V et al. Rupture of the Abdominal Aorta in Patients with EDS. *Ann Vascul Surg* 2000; 14:274-7.
18. DePaepe A, Devereux RB, Dietz H et al. Revised Diagnostic Criteria for the Marfan Syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62:417-426.
19. Keer R y Grahame R. Hypermobility Syndrome: Recognition and Management for Physiotherapists. Edited by Butterworth & Heinemann 2003.
20. Byers P. Osteogenesis Imperfecta. In: Connective Tissue and its Heritable Disorders: Molecular, Genetic and Medical Aspects. Ed. by Royce P, Steinmann B. 2nd Edition. Wylie; 2002, pp.385-430.

21. Rosenborough GS y Williams GM. Marfan and other Connective Tissue Disorders: conservative and surgical considerations. *Semin Vasc Surg* 2000; 13:272-82.
 22. Larsson LG, Baum J, Mudholkar GS, Kollia GD. Benefits and Disadvantages of Joint Hypermobility among Musicians. *NEJM* 1993; 329:1079-82.
 23. Pepin MG y Byers PH. Ehlers-Danlos Syndrome, Vascular Type. *Gene Reviews Medline Searches*. Revision: April 6, 1999.
 24. Jugessur A, Wilcox AJ, Lie RT, Murray JC, Taylor JA et al. Exploring the Effects of Methylene-tetrahydrofolate Reductase Gene Variants C6771 and A1298C on the Risk of Orofacial Clefts in 261 Norwegian Case-Parent Triads. *Am J Epidemiol* 2003; 157:1083-91.
 25. Nitsche F, Alliende M, Santos JL, Pérez F, Santa María L, Hertrampf E, Cortés F. Frecuencia del polimorfismo C677T de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en mujeres chilenas madres de afectados con espina bífida y en controles normales. *Rev Méd Chile* 2003; 131:1399-04.
 26. Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RT. Periconceptional Use of Multivitamins and the Occurrence of Neural Tube Defects. *JAMA* 1988; 260:3141.
 27. Cortes F, Hertrampf E, Mellado C, Freire W, Castillo S, Erickson E. Impact of Wheat Flour Fortification with Folic Acid on the Frequency of Neural Tube Defects in Chile: preliminary results. *Rev Chil Pediatr* 2002; 73(6):644.
 28. Bassan H, Trejo LL, Kariv N, Bassan M et al. Experimental Intrauterine Growth Retardation Alters Renal Development. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:192-5.
-