

NOVEDADES EN EL SINDROME DE EHLERS-DANLOS

Dra. Rosario Sánchez Martínez

Unidad multidisciplinar de enfermedades de baja prevalencia.

Servicio de medicina interna

Hospital general universitario de Alicante

JORNADA DE LA ESTRATEGIA DE ENFERMEDADES MINORITARIAS DE LAS
ILLES BALEARS. CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN ENFERMEDADES MINORITARIAS
4 Y 5 DE NOVIEMBRE DE 2021.

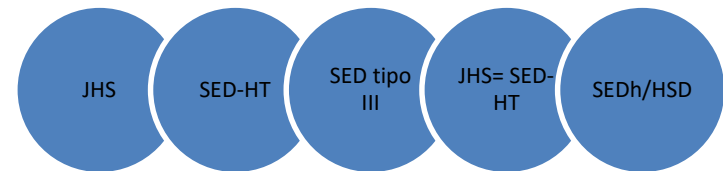
NOVEDADES EN LA NOMENCLATURA



Nomenclatura y Prevalencia síndrome de Ehlers-Danlos hipermobil

Box 1 An overview of the Ehlers-Danlos nomenclature

- ▶ Joint hypermobility per se is reasonably common and thought to be present in around 10% of the general UK population.⁴⁰
- ▶ The Brighton criteria were used to diagnose joint hypermobility syndrome (JHS) from 1998.⁴¹
- ▶ The Villefranche criteria were applied to confirm EDS-hypermobility type (EDS-HT) from 1997.⁴²
- ▶ Prior to the Villefranche criteria, the diagnosis EDS III was used to denote the hypermobile subtype of EDS.
- ▶ It was recognised over a number of years that JHS and EDS-HT were not distinct from one another.⁴³
- ▶ In March 2017, the International Consortium on the Ehlers-Danlos syndromes published a revised classification⁴⁴ naming two syndromes:
Hypermobile EDS (hEDS) which has narrowly defined criteria.
Hypermobility spectrum disorder (HSD) for those with some but not all the features of hEDS.
- ▶ Patients who have a diagnosis of EDS-HT or JHS will fall into one of these two new categories.
- ▶ Castori *et al* showed that patients may move from the HSD category into hEDS over time: they also emphasised that the approach to management and the prognosis in terms of disability are the same.⁴⁵ One may therefore conclude that health needs across these groups are similar.



- **Series históricas:** 1 in 5000 ED.
- **Serie Danesa :** 20 per 100000 ED. No incluido JHS (Kulas Søborg M-L, *et al. Rheumatology* 2017;56:478–7.)
- **120 per 100000** serie Danesa Cederlöf M. *BMC Psychiatry* 2016;16.
- **194.2 per 100 000** in 2016/2017 (Demmler JC, *et al. BMJ Open* 2019;9:e031365

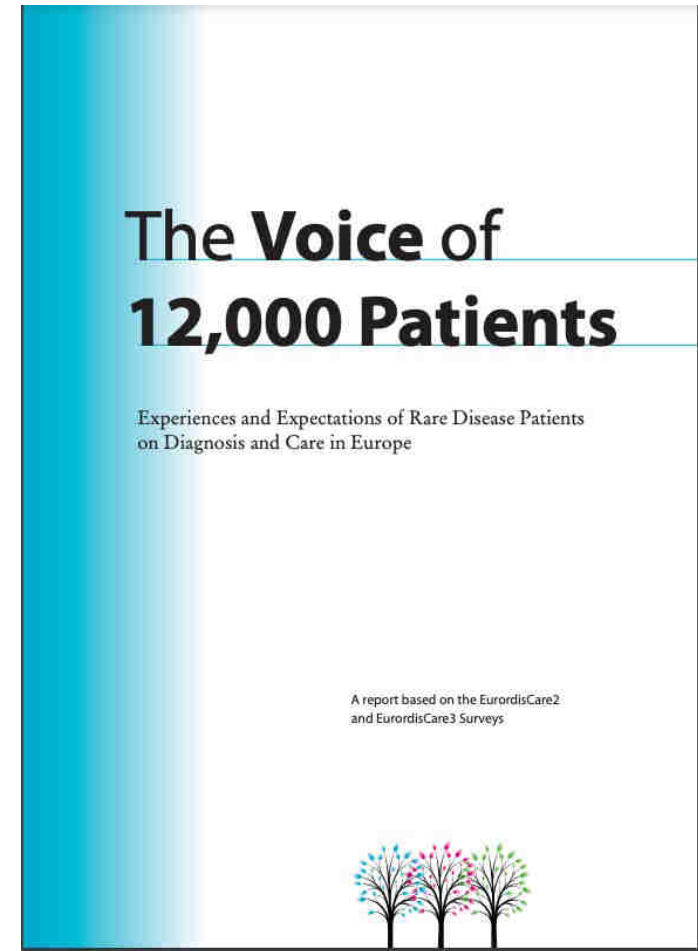
Demmler JC, *et al. BMJ Open* 2019;9:e031365.
doi:10.1136/bmjopen-2019-031365

Retraso diagnóstico

- Media de tiempo para diagnóstico 14 años
 - 25% retraso de 28 años.
- Diagnóstico erróneo 56% que conllevó un tratamiento inapropiado en el 70%.
- 86% cree que el retraso diagnóstico ha conllevado consecuencias negativas.

EURORDIS AKFF.

Establecer diagnóstico de EDS/HDS y sus diagnósticos diferenciales



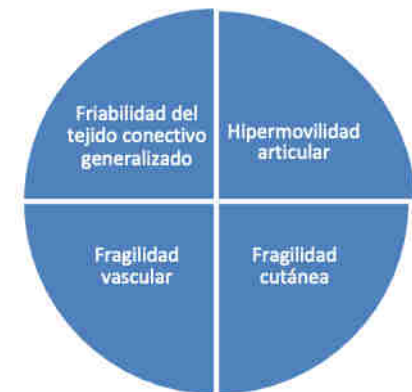
Síndrome de Ehlers-Danlos

TABLE I. Clinical Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes, Inheritance Pattern, and Genetic Basis

Clinical EDS subtype	Abbreviation	IP	Genetic basis	Protein
6	Arthrochalasia EDS	aEDS	AD	<i>COL3A1, COL1A2</i>
7	Dermatosparaxis EDS	dEDS	AR	<i>ADAMTS2</i>
8	Kyphoscoliotic EDS	kEDS	AR	<i>PLD1 FKBP14</i>
9	Brittle Cornea syndrome	BCS	AR	<i>ZNF469 PRDM5</i>
10	Spondylo dysplastic EDS	spEDS	AR	<i>B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13</i>
11	Musculocontractural EDS	mcEDS	AR	<i>CHST14 DSE</i>
12	Myopathic EDS	mEDS	AD or AR	<i>COL12A1</i>
13	Periodontal EDS	pEDS	AD	<i>C1R C1S</i>

IP, inheritance pattern; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; NMD, nonsense-mediated mRNA

- Síndrome vs entidad clínica compleja monogénica con afectación multisistémica y variabilidad clínica.
- Prevalencia: 1/10.000 - 1/25.000 (ED tipo IV: 5-10%)



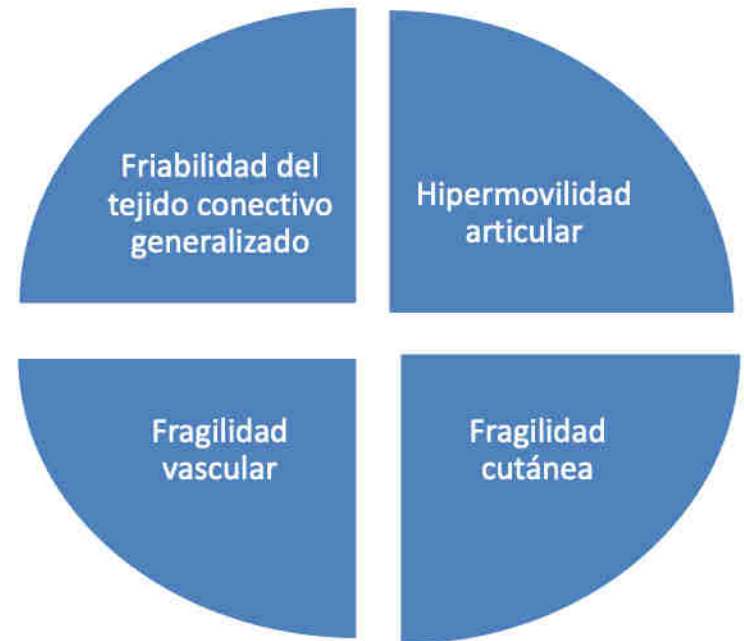
Criterios de ED tipo clásico

subtipo	Criterios mayores	Criterios menores
ED clásico	Hiperextensibilidad cutánea Cicatrices atróficas extensas HiperlaxitudFragilidad cutánea articular	Piel suave aterciopelada Fragilidad cutánea Pseudotumores moluscoides Esferoides subcutáneos Easy bruising y sangrados Complicaciones de la hipermobilidad articular Hernias o Manifestaciones de la extensibilidad y fragilidad de los tejidos (por ejemplo, hernia de hiato, prolapso anal en la infancia, insuficiencia cervical) [Complicaciones quirúrgicas (hernias post operatorias) Características faciales: Epicantus, exceso de piel alrededor de los párpados, aspecto acrogerico, cicatrices en la frente dilatadas. Historia familiar de primer grado
Criterios mínimos sugestivos	- Criterios mayor 1 de hiperextensibilidad cutánea o cicatrices atróficas más - otro criterio mayor(2): Hipermobilidad articular - y/o al menos tres criterios menores	

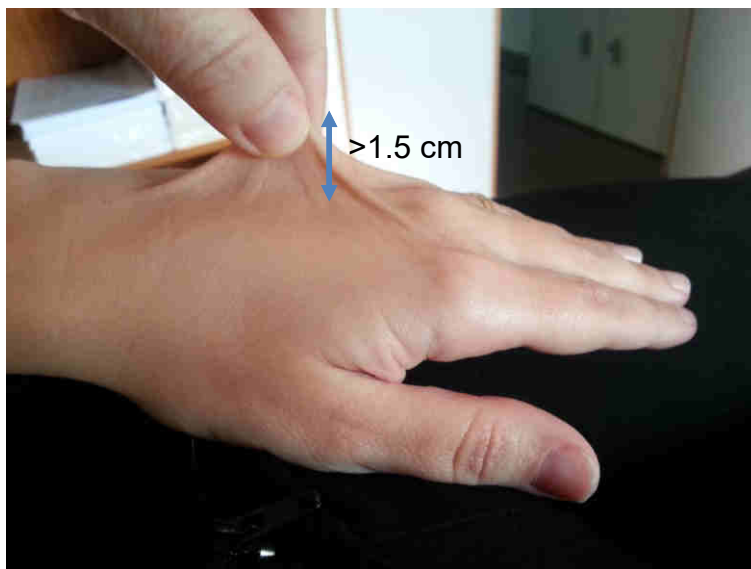
AM J Med Genet 2017

ASPECTOS EN EL DIAGNOSTICO

- DEFINICION DE CRITERIOS DE HIPERLAXITUD ARTICULAR Y CUTANEA
- DEFINICION DE FENOTIPOS
 - FENOTIPO SISTEMICO ASOCIADO A HIPERLAXITUD
- HERRAMIENTAS DIAGNOSTICAS, INFORMÁTICAS AYUDA EN EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
- ESTUDIOS GENÉTICOS



Criterios de Hiperelasticidad cutánea



La elasticidad de la piel debe ser medida pellizcando la superficie volar en la zona media del antebrazo, se considera hiperextensible, si es posible su extensión:

- 1.5 cm en parte distal de antebrazo y dorso de la mano
- 3 cm en el cuello, codos y rodillas

(Remvig et al 2009)



Criterios clínicos de hiperlaxitud

Criterios de Beighton (1973): 4/9

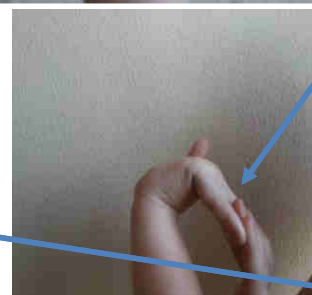
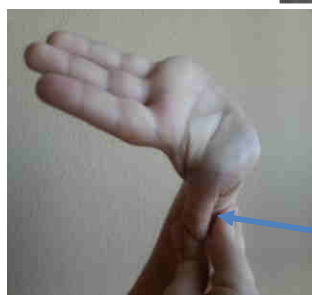
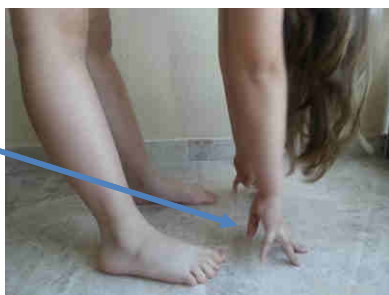
Hiperextensión activa de los codos que sobrepase los 10° (un punto para cada mano).



Hiperextensión de las rodillas que sobrepase los 10° (un punto para cada pierna)

Criterios clínicos de hiperlaxitud

Flexión del tronco hacia delante, con las rodillas en extensión, de modo que las palmas de las manos se apoyen sobre el suelo



Dorsiflexión pasiva 5° dedo $>90^\circ$ (un punto cada mano)

Aposición pasiva de los pulgares a la cara flexora del antebrazo un punto para cada mano.

Beighton. Annals of the Rheumatic diseases 1973;32(5).413-418

Fotos propias del autor

Criterios clínicos de hiperlaxitud

Criterios de Brighton

Criterios mayores:

Beighton >4/9

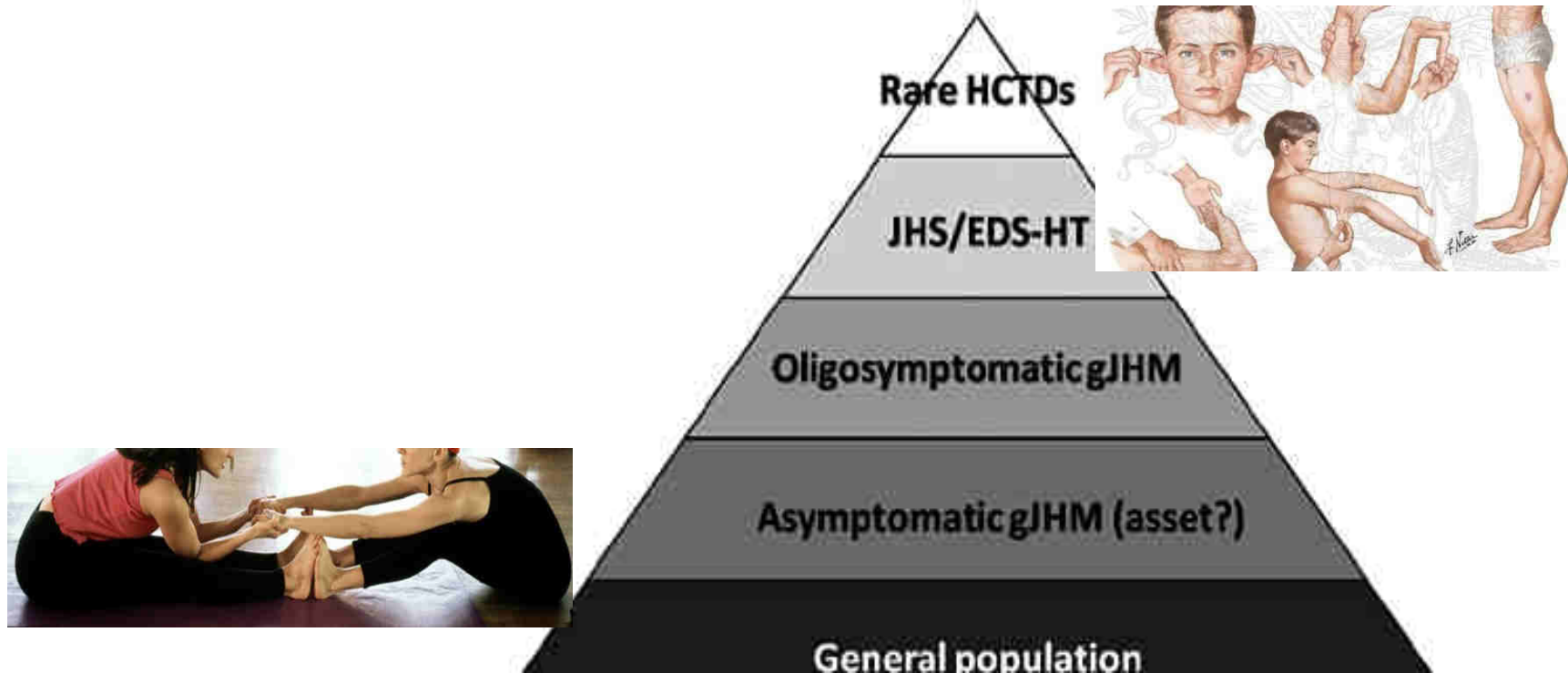
Artralgias >3 meses de cuatro o más articulaciones

Criterios menores:

- Beighton de 1, 2 o 3 en >50 años
- Artralgias > tres articulaciones o dolor en espalda (> tres meses), o espondilosis, espondilólisis/listesis.
- Dislocación/subluxación en más de una articulación o en una articulación en más de una ocasión.
- Tres ó mas lesiones en tejidos blandos (epicondilitis.....)
- Hábito marfanoide
- Piel anormal:
- Oculares: párpados caídos o miopía o hendidura palpebral antimongoloide.
- Venas varicosas o hernias o prolapso uterino o rectal.

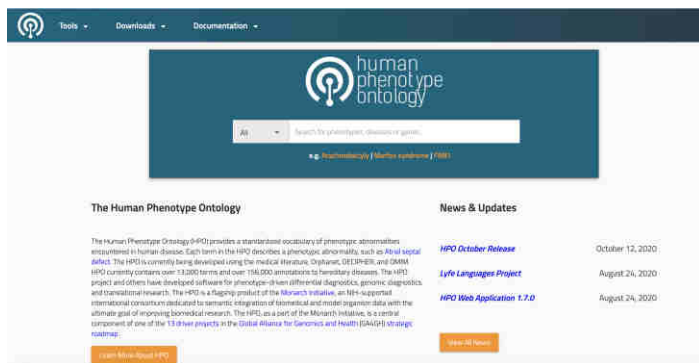
Grahamme et al 2000 y modificaciones posteriores Tinkle 2009

Hiperelasticidad articular ≠ Ehlers-Danlos

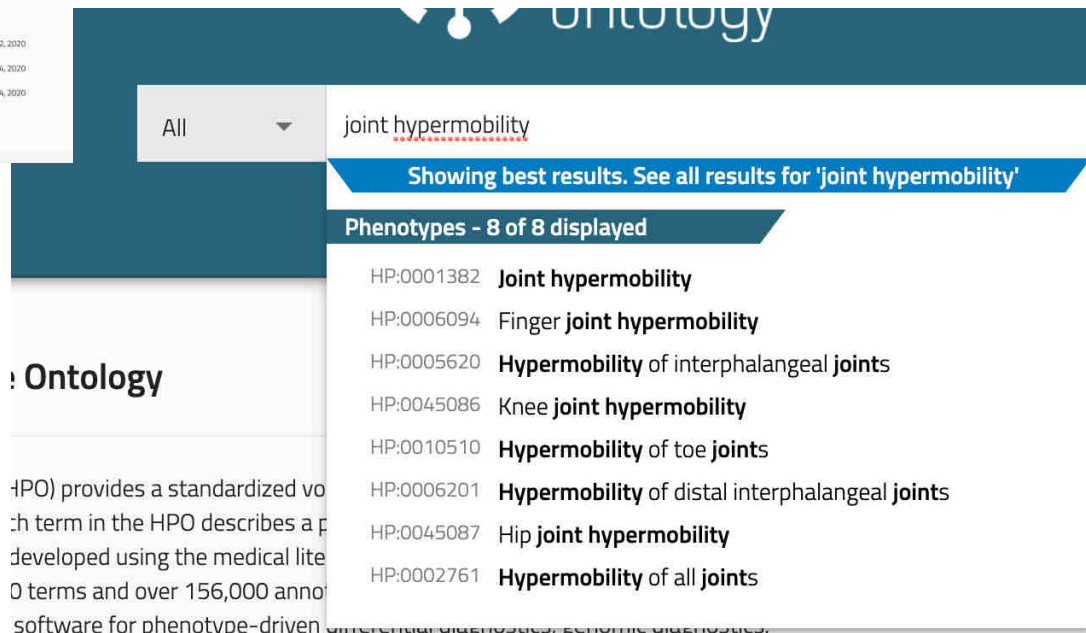


Castori. Am Journal med Genetics 2015; 169C 1-5

The Human phenotype ontology

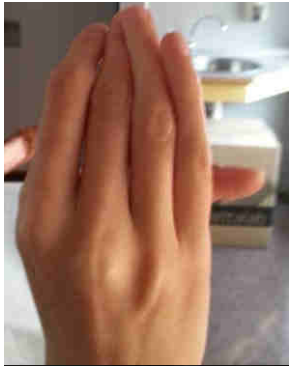


339 enfermedades y 276
Genes asociadas a
hiperlaxitud articular

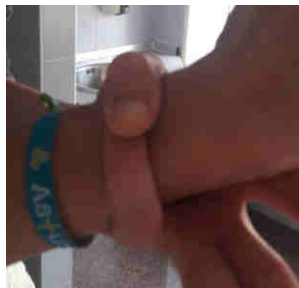


The Human phenotype ontology

Arachnodactilia



Signo de Thumb (Signo del pulgar)



Signo de Wrist (Signo de la muñeca)

Arachnodactily HP:0001166

Abnormally long and slender fingers ("spider fingers")

Synonyms: Long, slender fingers, Spider fingers, Long slender fingers

Cross References: MSH:D054119, SNOMEDCT_US:62250003, UMLS:C0003706

Export Associations

Disease Associations		Gene Associations
Disease Id	Disease Name	Associated Genes

153 enfermedades y 82 genes

Manifestaciones clínicas comunes con otras enfermedades y con población sana



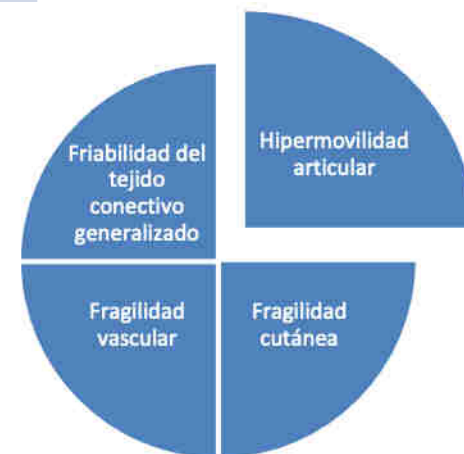
FENOTIPO SINDROME HIPERLAXITUD ARTICULAR



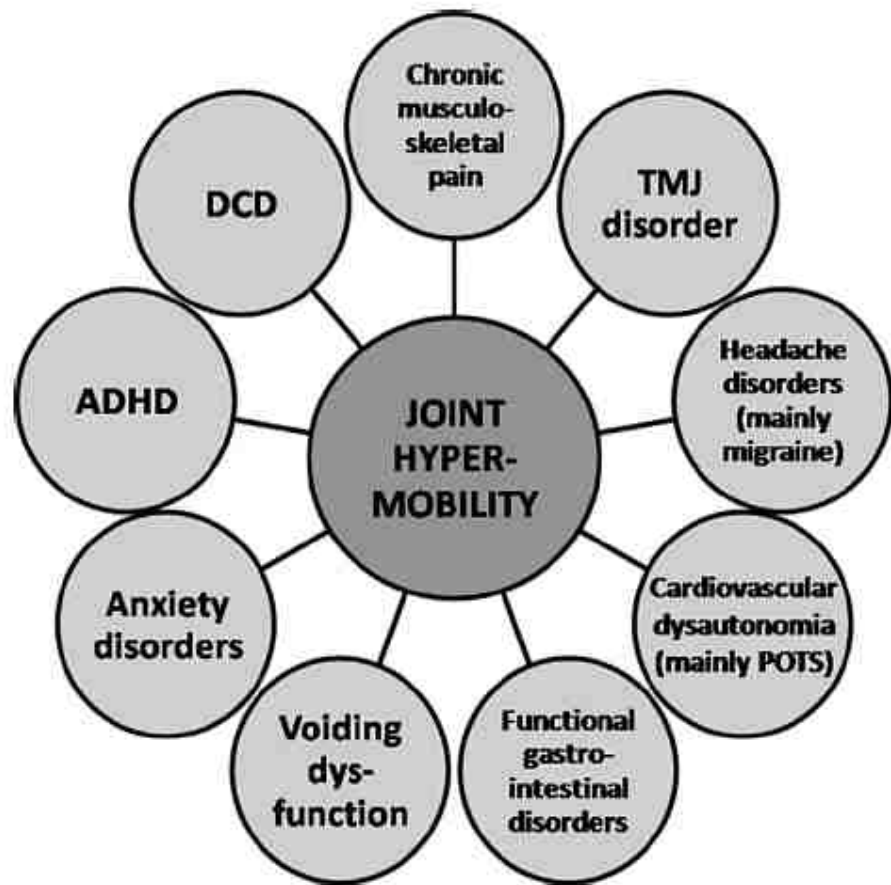
SIGNOS	SINTOMAS
HIPERLAXITUD ARTICULAR HIPERLAXITUD CUTÁNEA HABITO MARFANOIDE Historia previa de: LUXACIONES Y ESGUINCES FRACTURAS DE REPETICION	DERIVADOS DE LA AFECTACIÓN OSTEOARTICULAR: DOLOR OSTEO-ARTICULAR DOLOR MUSCULAR DERIVADOS DE LA AFECTACIÓN MULTISISTÉMICA



- Antecedentes familiares
- Fenotipo determinado/diagnostico diferencial



Fenotipo sistémico asociado a hiperlaxitud articular



Castori. Am Journal med Genetics 2015; 169C 1-5

Paradigma fenotipo Hiperlaxitud: ED tipo hipermobil

subtipo	Criterios 1: Hiperlaxitud articular	Criterio 2: Dos o más de los siguientes (A-C)	Criterio 3
ED hipermobil AM J Med Genet 2017 El diagnostico clínico actual precisa de la existencia simultanea del criterio 1, 2 y 3.	<u>Beighton 4-6/9</u> <u>5PQ</u> <u>Hiperlaxitud otras articulaciones</u>	Hallazgos A (> 5): 1. Piel suave y aterciopelada. 2. Hiperextensibilidad cutánea++ 3. Estrías inexplicables 4. Papulas piezogenicas 5. Hernias multiples y recurrentes 6. Cicatrices atróficas al menos en dos sitios. 7. Prolapso de suelo pélvico, rectal, .. 8. Apiñamiento dental y paladar alto o estrecho 9. Arachnodactilia, 10. envergadura de brazos de 1.05 11. Prolapso de valvula Mitral 12. Z-score RAo>.2 Hallazgos B: historia familiar Hallazgos C: complicaciones musculoesqueléticas (>1): 1. Dolor musculoesquelético en dos o más extremidades, que se repiten diariamente por al menos 3 meses 2. Dolor crónico y generalizado > 3m 3. Luxaciones articulares recurrentes o franca Inestabilidad articular	Ausencia de fragilidad inusual de la piel, Exclusión de otros trastornos reumatológicos Exclusión de diagnósticos alternativos.
ED hiperlaxitud Villafranche Am Jmed Genet 1988;77:31-37	Criterios mayores: Hiperextensibilidad y piel suave y fina y Hiperlaxitud articular Criterios menores: Luxaciones articulares recurrentes, olor crónico en piernas y articular Historia familiar		

Características clínicas del SED tipo hiperlaxitud: Espectro clínico hiperlaxitud

Mucocutáneas	Piel medianamente extensible. Piel suave y aterciopelada. Estrías. Cicatrices atroficas Keratosis pilaris. Hernias. Esclera azul ligera. Gingivitis. Frenulum lingual hipoplasico. Easy bruising Resistencia a anestésicos locales	Beighton et al., [1998] Castori, [2012] Castori, [2013] Castori et al., [2015] Wiesmann et al., [2014]
Osteoarticular	Hipermobilidad articular generalizada. Dislocaciones y lesiones de tejidos blandos recurrentes. Disfunción articulación temporomandibular. Dolor crónico generalizado. Dolor croonico/recurrente no inflamatorio osteoritis precoz. Miofascial. miopatía	Beighton et al., [1998] Levy, [2004] Castori et al., [2010a]
Ortopédico	Palador arqueado, pie plano, pectum excavatum no quirúrgico, escoliosis media, hipercifosis dorsal , hiperlordosis lumbar, genu, hallux, cubito valgo, asimetría menor en MMII y otras áreas del cuerpo, osteopenia no postmenopausica Hábito marfanoide.	Beighton et al., [1998] Grahame et al., [2000] Gulbahar et al., [2006] Castori, [2012]
Uroginecológico	Dismenorrea, meno/metrorragia. prolapso pelvico. Dispareunia, incontinencia urinaria	Castori 2012
Ocular	Miopía , estrabismo, ptosis parpebral	Castori 2012

Características clínicas del SED tipo hiperlaxitud: Espectro clínico hiperlaxitud

Muscular	Hipotonía en grado medio, mialgias recurrentes y calambres, fibromialgia, dolor miofascial, contracciones musculares involuntarias, potencia muscular reducida (raro)	Castori, [2012] Voemans et al., [2009]
-----------------	--	---

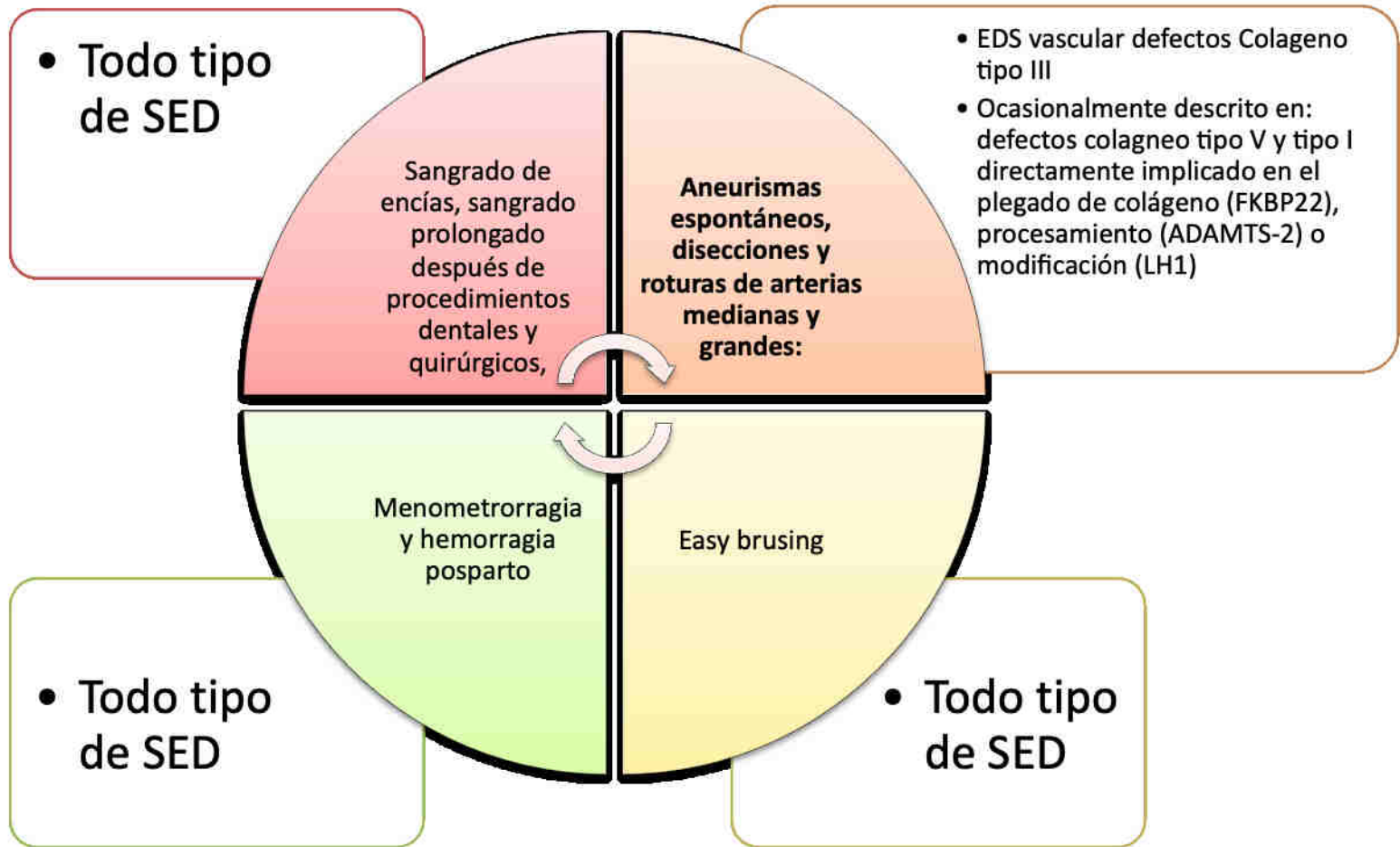
Gastrointestinal	Alteraciones estructurales Alteraciones funcionales: Gran impacto en la calidad de vida Disfagia, ERGE, dispepsia, intestino irritable estreñimiento crónico	Castori et al., [2010] Danese et al., [2011] Dordoni et al., [2013] Zarate et al., [2010] Castori et al. (2015)
-------------------------	--	--

Cardiovascular	Regurgitación valvular con afectación hemodinámica media, <u>prolapso de válvula mitral</u> insuficiencia, varices, progresión lenta de dilatación del arco aórtico , fenómeno de Raynaud/ acrocianosis/ livedo reticularis	Atzinger et al., [2011] Camerota et al., [2014] De Wandele et al., [2014]
-----------------------	--	--

Neuropsiquiátrico	Síndrome de fatiga crónica, trastornos en el sueño, alteración en la memoria y la concentración, cefaleas y migrañas, parestesias recurrentes, disautonomía cardiovascular (síndrome de taquicardia postural paroxística, hipotensión neuromediada, ansiedad, pánico y miedo, depresión, trastorno obsesivo compulsivos	Rombaut et al., [2010] Castori, [2012] Granata et al., [2013] De Wandele et al., [2014] Neilson et al., [2014] Pasquini et al., [2014]
--------------------------	--	---

Colombi et al. Am J Of Medical Genetic 2015;169C:6–22

Fragilidad vascular en el SED

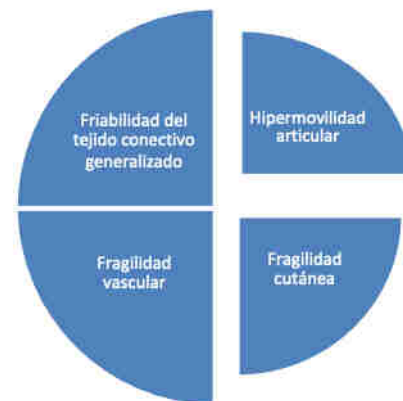


FENOTIPO SINDROME HIPERLAXITUD VASCULAR



Signos y síntomas del aparato locomotor que pueden hacernos pensar en una Enfermedad minoritaria” FENOTIPO HIPERLAXITUD ARTICULAR

SIGNOS	SÍNTOMAS
HIPERLAXITUD ARTICULAR DISTAL POCA LAXITUD CUTÁNEA/ CICATRICES PAPIRACEAS/PIEL ACROGERICA Historia previa de: HEMATOMAS MUSCULARES FRACTURAS DE REPETICION COMPLICACIONES QUIRURGICAS COMPLICACIONES VASCULARES OCULARES	COMPLICACIONES VASCULARES NEUMOTORAX DIGESTIVAS OBSTETRICAS Menos síntomas hiperlaxitud arti sistémicos asociados a la misma



Complicaciones vasculares en pacientes jóvenes con agregación familiar



- Antecedentes familiares
- Fenotipo determinado/diagnostico diferencial
OTRAS ENFERMEDADES CON AFECTACION VASCULAR (HABITO MARFANOIDE)

Paradigma fenotipo hiperlaxitud vascular: Síndrome de Ehlers - Danlos tipo vascular

Criterios mayores

Rotura o disección arterial sin aneurismas
Rotura intestinal
Rotura uterina
Historia familiar de ED IV o mutación previa
Fistula carotido cavernosa

Minimos criterios para el diagnóstico

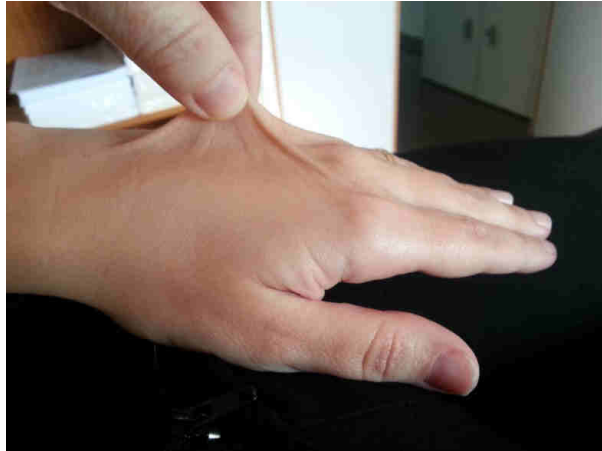
- Historia familiar de:
 - Ruptura arterial o disección <40 años
 - Inexplicable ruptura del colon sigmoide
 - neumotórax espontáneo+ hallazgos sugerentes de EDIV
- Pacientes con varios hallazgos menores.
- Precisa confirmación molecular por la importante implicación del diagnóstico.

Am J Med Genet 1998;77:31-7

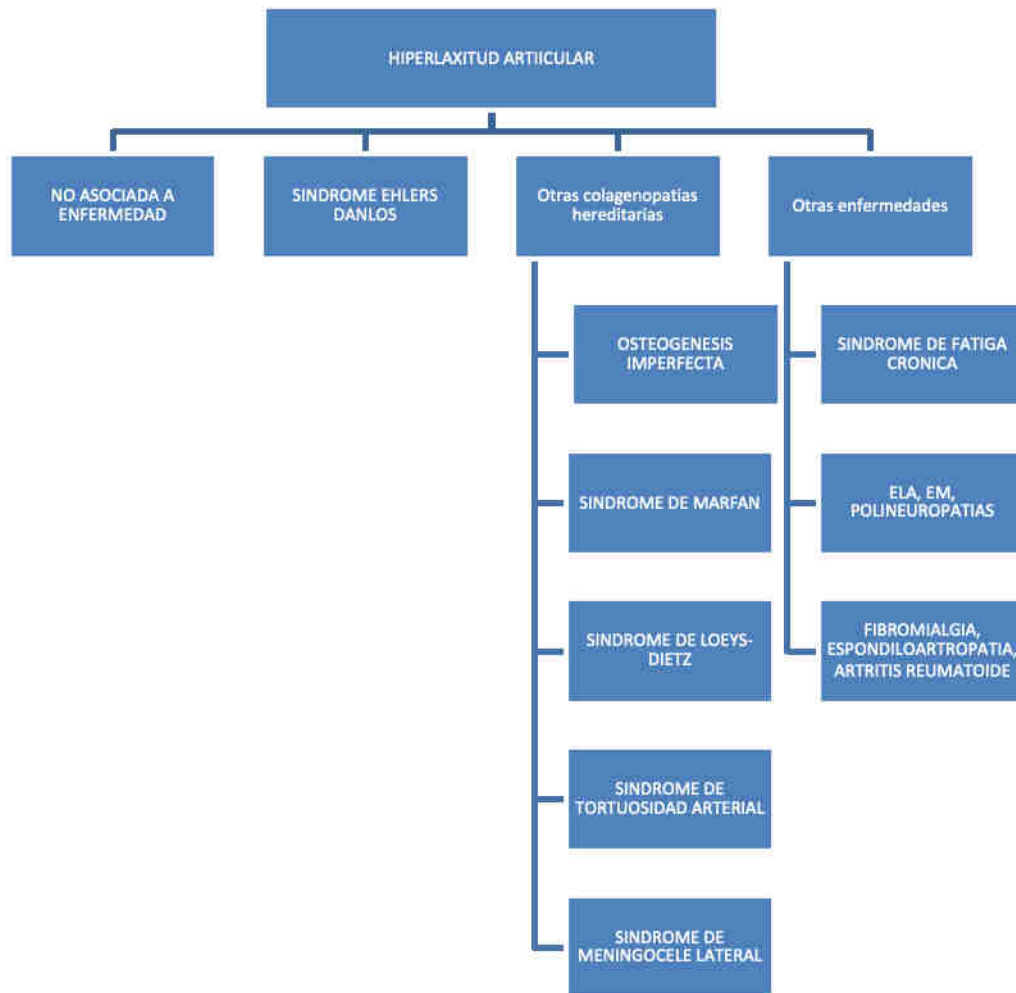
Am. J Med Genet 2017

Criterios menores

Piel fina y translúcida (abdomen y pecho).
Hematomas espontáneos o ante mínimo traumatismo
Dismorfia facial
Acrogeria (sobre todo en manos)
Hiper-mobilidad de articulaciones pequeñas
Rotura tendón o muscular
Aparición temprana de varicosidades
Keratocono
Neumotorax/hemothorax
Luxación congénita de caderas
Talipes equinovarus
Recesión gingival y fragilidad capilar



Diagnostico diferencial de Síndrome de Ehlers-Danlos



Diagnóstico diferencial

Sospecha diagnóstica hiperlaxitud articular:
Hiperlaxitud asociada o no a enfermedad

Si sospecha de Hiperlaxitud patológica:

Despistaje de Ehlers-Danlos: No todos los subtipos son iguales
1º Diferenciar clínicamente las formas más comunes de SED (hiperlaxitud/clásico) y las más graves (Vascular).

2º Aplicar criterios clínicos diagnósticos

3º **Estudio genético:** dirigido o panel NGS si imposible de diferenciar.

Realizar despistaje con otras enfermedades del colágeno que también pueden presentar hiperlaxitud/ y con la hiperlaxitud familiar benigna:

Fenotipo habito marfanoide

Perfil enfermedad aneurismática/ SED vascular

- NGS
- Paneles genéticos
- Exoma clínico
- Exoma completo

ESTUDIOS GENETICOS

<i>Maester. Ann Cardiothorac Surg 2017;6(6):582-594</i>	Síndrome de Ehlers-Danlos (EDS)	Características clínicas principales	Herencia y genes afectados
Grupo A Desórdenes de la estructura primaria y el procesamiento del colágeno	EDS clásico # 130000 # 130010	Hiperextensibilidad de la piel, hiper movilidad articular	AD: COL5A/COL5A2
	EDS vascular # 130050	Piel fina/translúcida, apariencia facial característica, fragilidad vascular	AD: COL3A1
	EDS tipo artrocalasia # 130060 # 617821	Hiper movilidad articular severa, dislocación congénita de cadera, hiperextensibilidad de la piel	AD: COL1A/COL1A2
	EDS tipo dermatosparaxis # 225410	Fragilidad extrema de la piel, hiper movilidad articular leve, características faciales	AR: ADAMTS2
	EDS cardíaco-valvular # 225320	Defectos cardíacos valvulares severos, hiper movilidad articular, hiperextensibilidad de la piel	AR: COL1A2
Grupo B Desórdenes del plegamiento y entrecruzamiento del colágeno	EDS cifoescoliotico # 225400 # 614557	Cifoesciosis, laxitud articular, hipotonía muscular	AR: PLOD1/FKBP14
Grupo C Desórdenes de la estructura y función de la miomatriz	EDS similar al clásico # 606408	Hiper movilidad articular, hiperextensibilidad de la piel, fácil equimosis	AR: TNXB
	EDS miopático # 616471	Hipotonía/atrofia muscular, contracturas articulares proximales, hiper movilidad articular distal	AD / AR: COL12A1
Grupo D Desórdenes de la biosíntesis del glicosaminoglicano	EDS espondilodisplásico # 130070 # 615349	Corta estatura, hipotonía muscular, extremidades arqueadas	AR: B4GALT7/B3GALT6
	EDS musculocontractural # 601776 # 615539	Contracturas congénitas, características faciales, fragilidad/hiperextensibilidad de la piel	AR: CHST14/DSE
Grupo E Desórdenes de la vía del complemento	EDS periodontal # 130080 # 617174	Periodontitis severa, falta de adherencia gingival, placas pretibiales	AD: C1R/C1S
Grupo F Desórdenes de procesos intracelulares	EDS espondilodisplásico # 612350	Corta estatura, hipotonía muscular, extremidades arqueadas	AR: SLC39A13
	Síndrome de córnea frágil # 229200 # 614170	Córnea fina, queratocono, queratoglobos, esclerótica azul	AR: ZNF469/PRDM5
Indeterminado	EDS hipermóvil % 130020	Hiper movilidad articular, hiperextensibilidad de la piel, piel aterciopelada	AD: ?

Estudios genéticos para el diagnóstico SED

- **Estudio dirigido/Paneles NGS** que incluyan diferentes subtipos según clínica.
 - Hiperlaxitud: COL5, COL1, COL3, TNXB....
 - Fenotipo vascular: FBN1, TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, SMAD3, ACTA2, MYLK, ACTA2, MYH11 and COL3A1, SLC2A10, COL1A1(EDS VIIA y B, Artrocalasia, ED forma valvular, OI tipo I, II,III,IV, Clásico con propensión a rotura arterial)
- **Otras técnicas:** MLPA, exoma clínico.
- **Exoma completo:** Estudios investigación SED hiperlaxitud/ búsqueda otras vías moleculares.
- **Análisis de cultivo de fibroblastos cutáneos:** Electroforesis de proteínas -> Déficit cualitativo o cuantitativo del colágeno tipo III

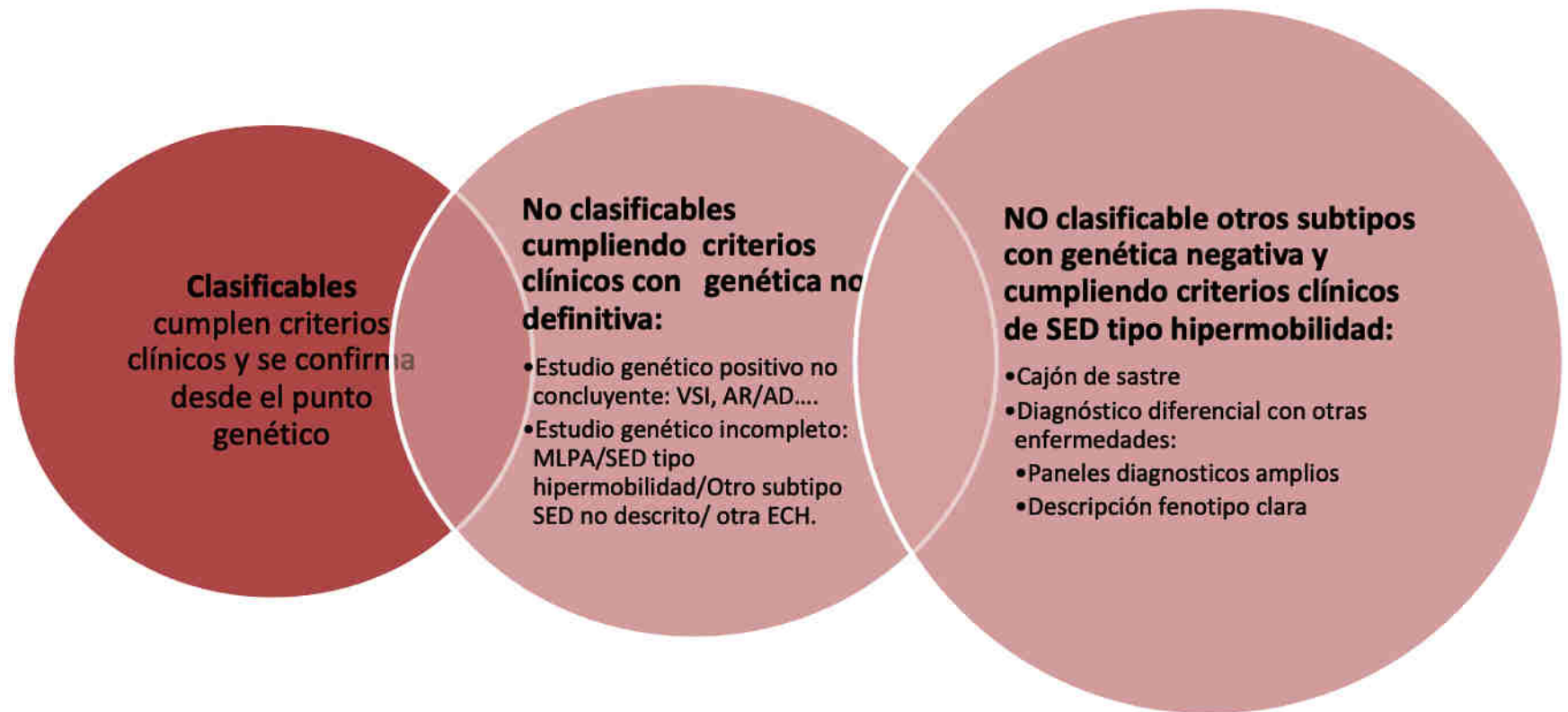
Dalgleish R. Nucleic Acids Res 1998

Pepin M et al. N Engl J Med 2001 Feb 1;344(5):392

Campana et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2015) 10:9

NOVEDADES EN SUBTIPOS/ NUEVOS SUBTIPOS

Clasificar lo inclasificable: E. Colágeno hereditaria con hiperelasticidad articular



Received: 11 October 2019 | Revised: 27 November 2019 | Accepted: 28 November 2019

DOI: 10.1111/cge.13683



ORIGINAL ARTICLE

CLINICAL
GENETICS

WILEY

COL1-related overlap disorder: A novel connective tissue disorder incorporating the osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome overlap

Silvia Morlino¹ | Lucia Micale² | Marco Ritelli³ | Marianne Rohrbach⁴ |
Nicoletta Zoppi³ | Anthony Vandersteen⁵ | Sara Mackay⁵ | Emanuele Agolini⁶ |
Dario Cocciadiferro⁶ | Erina Sasaki⁷ | Annalisa Madeo⁸ | Alessandro Ferraris¹ |
Willie Reardon⁷ | Maja Di Rocco⁸ | Antonio Novelli⁶ | Paola Grammatico¹ |
Fransiska Malfait⁹ | Tommaso Mazza¹⁰ | Alan Hakim¹¹ | Cecilia Giunta¹² |
Marina Colombi³ | Marco Castori²

MUTACIONES EN EL COL1A1: fenotipo asociado

Enfermedades asociadas a mutaciones del COL1

1. Clasificación SED 2017 de variantes asociadas a mutaciones del COL1

SED clásico :(cvEDS, OMIM #225320), cadenas $\alpha 1(I)$ and $\alpha 2(I)$ chains of collagen I(ie, COL1A1 and COL1A2).

- COL1A1-cEDS con 3 residuos recurrentes de arginina propensión fragilidad arterial
- Otras formas de Col1A1 sin afectación vascular

SED Artrocalasia: COL1A1 o COL1A2.

SED Cardio-valvular AR COL1A2

2. Osteogénesis imperfecta

Transtornos de superposición asociado al COL1

Síndrome de superposición OI/EDS overlap: cinica SED + Col1 + No cumple criterios otros subtipos

TABLE 3 Proposed criteria for molecular testing in index patients with suspected COL1-related overlap disorder

Diagnostic criteria

Major criteria

1. Blue sclerae
2. Flatfeet with valgus deformity of the hindfoot
3. Generalized joint hypermobility according to age (Juul-Kristensen et al., 2017)
4. Significantly soft and doughy, and/or hyperextensible skin

Minor criteria

1. Dolichostenomelia (arm span/height ratio > 1.05; in adults only)
2. Hearing loss
3. Short stature (<2 SD)
4. Two or more atrophic (non-papyraceous) scars
5. Two or more fractures in the pre-pubertal age
6. Two or more joint dislocations
7. Two or more injuries and/or ruptures of ligaments, tendons and/or muscles

Exclusion criteria

1. Congenital fractures
2. Dentinogenesis imperfecta
3. Molluscoid pseudotumors
4. Papyraceous scars^a
5. Pre-pubertal fracture rate > 1.00
6. Progressive/severe heart valve disease
7. Platyspondyly
8. Stable or progressive long bone deformities

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Recomendaciones terapéuticas fenotipo hiperlaxitud no vascular



- **Mismo manejo que en población general con algunas excepciones:**
 - Manejo piel:
 - Recomendaciones protección articular/ rehabilitación
 - Complejo manejo del dolor: evitar tanto exceso como defecto de intensidad analgésica
 - Recomendaciones cirugías y anestesia : suturas cuidadosas,
 - Disautonomía
- **Necesidad de evaluación consulta especializada/ coordinación asistencial.**
- **Diferenciar si asociados a su enfermedad de base:**
 - Evitar pruebas complementarias innecesaria
 - Descartar otros diagnósticos no asociados
- **Descartar datos de fenotipo hiperlaxitud-vascular.**

Síndrome de Ehlers–Danlos tipo vascular. Manejo en urgencias

Accidentes arteriales:

☒ síndrome doloroso torácico y abdominal.

☒ manipulación vascular, arteriografías, vías centrales sin control ecográfico...

Perforación intestinal

☒ evitar colonoscopia

Complicaciones obstétricas

Accidentes respiratorios

neumotórax/ neumomediastino

Fístula carótidocavernosa`

☒ exoftalmos pulsátil, soplo, quemosis

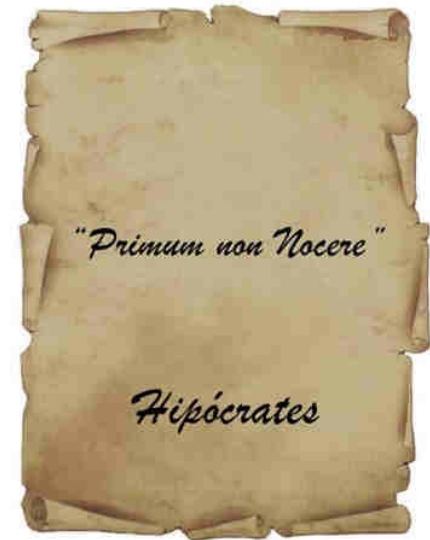
The screenshot shows the Orphanet website interface. At the top, there are language options: Idiomas: FR | EN | **ES** | DE | IT | PT | NL. The main header features the Orphanet logo and the tagline "Las enfermedades raras son minoritarias, pero sus pacientes numerosos". Below this, there is a section titled "Guías de actuación de emergencia" (Emergency action guidelines). The text under this section states: "Las guías de emergencia son artículos escritos por profesionales y sometidos a revisión por pares. Pretenden guiar a los profesionales en situaciones de emergencia. Todavía no están disponibles en los seis idiomas de Orphanet ni para todas las enfermedades raras." A link is provided: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Emergency.php?lng=ES. At the bottom of the screenshot, there is a banner for "Urgencias" (Emergency) with the Orphanet logo and a red cross icon.

:: Síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV

<https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/UrgenciaEhlersDanlostipo4.pdf>

SED TIPO VASCULAR

- DESABASTECIMIENTO DE CELIPROLOL
- ESTUDIOS CON OTROS FÁRMACOS:
 - ARA2
 - Otros betabloqueantes
 - Nuevas moléculas



Manejo vascular cuidadoso
Solo cirugías imprescindibles

INICIATIVAS MULTIDISCIPLINARES

Mittal et al. *Orphanet J Rare Dis* (2021) 16:357
<https://doi.org/10.1186/s13023-021-01962-7>

Orphanet Journal of
Rare Diseases

POSITION STATEMENT

Open Access



The GoodHope Ehlers Danlos Syndrome Clinic: development and implementation of the first interdisciplinary program for multi-system issues in connective tissue disorders at the Toronto General Hospital

Nimish Mittal^{1,2,3,4*}, Daniel Santa Mina^{1,3,4}, Laura McGillis¹, Aliza Weinrib^{1,4,5}, P. Maxwell Slepian^{1,5}, Maxim Rachinsky^{1,4}, Stephanie Buryk-Iggers^{1,3}, Camille Laflamme¹, Laura Lopez-Hernandez¹, Laura Hussey¹, Joel Katz^{1,4,5,13}, Lianne McLean¹, Dmitry Rozenberg^{1,6}, Louis Liu^{1,7}, Yvonne Tse^{1,7}, Colleen Parker^{1,7}, Arnon Adler^{1,8}, George Charames¹, Robert Bleakney⁹, Christian Veillette¹⁰, Christopher J. Nielson¹⁰, Sandra Tavares¹, Stephanie Varriano¹, Juan Guzman^{1,11}, Hanna Faghfoury^{1,12} and Hance Clarke^{1,4,13}

Abstract

Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) are a heterogeneous group of genetic connective tissue disorders, and typically manifests as weak joints that subluxate/dislocate, stretchy and/or fragile skin, organ/systems dysfunction, and significant widespread pain. Historically, this syndrome has been poorly understood and often overlooked. As a result, people living with EDS had difficulty obtaining an accurate diagnosis and appropriate treatment, leading to untold personal suffering as well as ineffective health care utilization. The GoodHope EDS clinic addresses systemic gaps in the diagnosis and treatment of EDS. This paper describes a leap forward—from lack of awareness, diagnosis, and treatment—to expert care that is tailored to meet the specific needs of patients with EDS. The GoodHope EDS clinic consists of experts from various medical specialties who work together to provide comprehensive care that addresses the multi-systemic nature of the syndrome. In addition, EDS-specific self-management programs have been developed that draw on exercise science, rehabilitation, and health psychology to improve physical and psychosocial wellbeing and overall quality of life. Embedded into the program are research initiatives to shed light on the clinical presentation, underlying mechanisms of pathophysiology, and syndrome management. We also lead regular educational activities for community health care providers to increase awareness and competence in the interprofessional management of EDS beyond our doors and throughout the province and country.

Keywords: Ehlers Danlos Syndrome, Hypermobility spectrum disorders, Connective tissue disorders, Diagnosis and treatment

Conclusiones



sanchez_rosmar@gva.es

1. NOMENCLATURA DIAGNOSTICA MAS CLARA.
2. ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS BASICOS:-
 - **Manifestaciones clínicas típicas**
 - **Diferenciar clínicamente** las formas más comunes de Ehler- Danlos (hiperlaxitud/clásico) y las más graves
 - **Estudio genetico**
3. DESARRROLLO DE HERRAMIENTAS ELECTRONICAS DE AYUDA DIAGNOSTICA
4. REVOLUCION DIAGNOSTICA SECUNDARIA A LA BIOLOGIA MOLECULAR/DESCUBRIMIENTO CARACTERIZACION NUEVOS SUBTIPOS. Secuenciacion masiva por fenotipo/ estudios proteomicos
5. Y EL FUTURO... DESARROLLO DE NUEVOS FARMACOS, Y TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS.