

Καλοήθες Σύνδρομο Υπερελαστικότητας - Αρθρικής Υπερεκτασιμότητας

Ν.Γ. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΣ¹
Γ.Π. ΚΑΜΠΑΚΗΣ¹
Ι.Α. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο καλοήθους υπερελαστικότητας – αρθρικής υπερκινητικότητας αποτελεί μια χρόνια κλινική οντότητα που εκδηλώνεται με διάχυτο μυοσκελετικό πόνο, κόπωση, και πολλαπλές εκδηλώσεις από τα μαλακά μόρια και τις δομές του συνδετικού ιστού. Αν και παρατηρείται στο 5-38% του γενικού πληθυσμού, μπορεί να υποδιαγιγνώσκεται. Τα κριτήρια του Beighton χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση, ενώ η θεραπεία περιλαμβάνει αναλγητικά, εκπαίδευση των ασθενών για τροποποίηση της λειτουργικότητας των προσβληθέντων αρθρώσεων και ασκήσεις έκτασης και ενδυνάμωσης.

Ελληνική Ρευματολογία 2009, 20(1):29-35

Όροι ευρετηρίου: υπερελαστικότητα, υπερκινητικότητα, κριτήρια του Beighton

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο καλοήθους υπερελαστικότητας – αρθρικής υπερκινητικότητας (ΚΣΥ) χαρακτηρίζεται από σημαντική αύξηση του εύρους κίνησης των αρθρώσεων εξαιτίας της υπερελαστικότητας που εμφανίζουν τα συνδεσμικά και τενοντώδη ανατομικά μόρια που συμμετέχουν στην κατασκευή τους¹⁻³. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1967 από τους Kirk, Ansell και Bywaters⁴. Η διάγνωση του ΚΣΥ βασίζεται στα αναθεωρημένα κριτήρια του Beighton του 1998, και θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από τη γενικευμένη υπερελαστικότητα των αρθρώσεων (ΓΥΑ) η οποία απαιτεί μόνο σκορ 4 τουλάχιστον βαθμών Beighton στην κλίμακα υπερελαστικότητας.

Η επίπτωση της ΓΥΑ στο γενικό πληθυσμό εκτιμάται σε 10-30%⁵⁻⁸, ενώ σε ορισμένες ομάδες πληθυσμού, όπως χορευτές, μουσικούς

¹Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο
ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης
²Ρευματολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Καβάλας

και αθλητές τσίρκου, είναι σημαντικά υψηλότερο⁹⁻¹¹. Οι McConegmaack και συν.¹¹ σε ομάδα σπουδαστριών και επαγγελματιών μπαλαρίνων αποκάλυψαν υψηλότερη συχνότητα ΓΥΑ (OR=11) και ΚΣΥ (OR=3,9) στις σπουδάστριες έναντι των επαγγελματιών (OR=1,7), παρατήρησαν δηλαδή ελάττωση με την αύξηση της ηλικίας. Οι Gedalia και συν.¹² εκτίμησαν τη ΓΥΑ σε παιδιά σχολικής ηλικίας με αρθραλγίες στο 66%. Η επίπτωση του ΚΣΥ στο γενικό πληθυσμό εκτιμάται σε 5-38%^{1,5,13-15}. Στην Τουρκία, οι Egiogor και συν.¹⁶ βρήκαν ΚΣΥ στο 9,2% των πρωτοετών φοιτητών της Ιατρικής Σχολής. Στον Καναδά οι Hudson και συν.¹⁰ σε 378 διαδοχικής προσέλευσης ασθενείς του εξωτερικού τακτικού ρευματολογικού ιατρείου με πόνο από το μυοσκελετικό σύστημα βρήκαν ΚΣΥ στο 13%, ενώ στην Νέα Ζηλανδία οι Grahame και συν.¹⁷ σε πληθυσμό με καταγωγή από την Ευρώπη το εκτίμησαν σε 0,72%. Από άλλες μελέτες φαίνεται ότι σε πληθυσμιακές ομάδες από την Αφρική, την Ασία και τη Μέση Ανατολή το ποσοστό ΚΣΥ είναι υψηλότερο¹⁸⁻¹⁹. Οι γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό ΓΥΑ και ΚΣΥ συγκριτικά με τους άνδρες^{1,13,20-22}. Τα παιδιά και οι έφηβοι εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό (8,7-34%) συγκριτικά με τους ενήλικες^{1,23-28}.

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η κληρονομικότητα φαίνεται να παίζει ρόλο στην εμφάνιση του ΚΣΥ. Οι Hakim και συν.²⁹ μελετώντας τους διδύμους αδελφούς ασθενών με ΚΣΥ διαπίστωσε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό στους μονοζυγωτούς (60%) συγκριτικά με τους διζυγωτούς (36%) διδύμους. Σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες αναγκαίες για την κατασκευή και τη σταθεροποίηση των ινιδίων του κολλαγόνου όπως η φιμπριλίνη και η τενασκίνη-Χ (T-X)³⁰⁻³².

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζουν οι μεταλλάξεις και οι απαλείψεις στα γονίδια που κωδικοποιούν την T-X, μια εξωκυττάρια πρωτεΐνη που εντοπίζεται σε μυς, τένοντες, έλυτρα τενόντων, θυλάκους και στον έσω ελαστικό χιτώνα των αγγείων και συμμετέχει, με τη σύνδεσή της με την ιντεργκρίνη

ανβ3, στη σταθεροποίηση των ινών κολλαγόνου στα κύτταρα. Σε βιοψίες δέρματος ασθενών με ανεπάρκεια T-X καταδείχθηκαν διαταραχές στη δομή των ινών της ελαστίνης και των μικροϊνιδίων του κολλαγόνου³³. Οι Schalkwijk και συν.³¹ μελετώντας μέλη των οικογενειών ασθενών με σύνδρομο Ehlers-Danlos διαπίστωσαν την εμφάνιση ΓΥΑ χωρίς άλλες εκδηλώσεις του συνδρόμου, στο 45% αυτών που ήταν ετεροζυγώτες για ελλείμματα στα γονίδια της T-X. Οι Zweers και συν.^{32,33} αναφέρουν παρόμοιο ποσοστό χαμηλών επιπέδων θραύσματος της T-X σε ασθενείς με ΚΣΥ.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Στο Καλόηθες Σύνδρομο Υπερελαστικότητας και τη Γενικευμένη Υπερελαστικότητα των Αρθρώσεων μπορεί να παρατηρηθεί μεγάλος αριθμός εκδηλώσεων όπως:

I. ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

1. *Αρθραλγίες*, ιδιαίτερα μετά περιόδους έντονης φυσικής δραστηριότητας καθώς και *αρθρίτιδα* που πιθανόν να μιμείται τη ρευματοειδή αρθρίτιδα³⁴⁻³⁵.

2. *Τενοντίτιδες*, *τενοντοελυτρίτιδες*, *εξαρθρήματα* ή *υπεξαρθρήματα* συχνότερα στον ώμο ή στις κροταφογοναθικές αρθρώσεις, καθώς και *βλάβη του κοινού καταφυτικού πετάλου των στροφένων μυών του ώμου*^{1,36}.

3. *Χαλάρωση του μυοτενοντώδους υποστηρικτικού υποστρώματος του κοιλιακού τοιχώματος και του πνευλικού εδάφους* με συχνότερη την εμφάνιση *βουβωνοκίλης* και αυξημένο κίνδυνο *πρόπτωσης της μήτρας και του ορθού*. Οι γυναίκες με ΚΣΥ εμφανίζουν συχνότερα *ακράτεια ούρων* (60% έναντι 30%) και *κοπράνων* συγκριτικά με γυναίκες ίδιας ηλικίας (23% έναντι 0%)^{37,38}.

4. *Ελάττωση της ισχύος των καμπτήρων και εκτεινόντων μυών του γόνατος καθώς και προσβολή της ιδιοδεκτικής λειτουργίας των αρθρώσεων*^{39,40}.

II. ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΑΛΛΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

1. Δέρμα: Υπερελαστικότητα, τάση για εμφάνιση

ραβδώσεων και έντονη ουλοποίηση μετά ακόμη και από ελαφρό τραυματισμό¹.

2. Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα: Επεισόδια ζάλης, προκαρδίων παλμών, ναυτίας, αισθήματος ότι «αδειάζει το κεφάλι», διάρροιας^{1,41}.

3. Αγγεία: Αγγειοκινητικές διαταραχές που θυμίζουν φαινόμενο Raynaud^{5,25} και απόφραξη των ωλένιων αρτηριών⁴².

4. Ψυχική Σφαίρα: Φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΚΣΥ εμφανίζουν συχνότερα άγχος, πανικό και αγοραφοβία σε σχέση με το γενικό πληθυσμό⁴³⁻⁴⁷. Οι Ercolani και συν.⁴³ συγκρίνοντας 30 ασθενείς με ΓΥΑ με 25 υγιείς μάρτυρες αναφέρουν υψηλότερο ποσοστό άγχους, υποχονδρίασης, συναισθηματικών διαταραχών και υπερεθιστικότητας. Οι Martin-Santos και συν.⁴⁷ μελετώντας ασθενείς με διαταραχές άγχους, ασθενείς με άλλες ψυχιατρικές διαγνώσεις και υγιείς μάρτυρες διαπίστωσαν υψηλότερο ποσοστό ΓΥΑ στην πρώτη ομάδα συγκριτικά με τις υπόλοιπες (67,7%, 10,1% και 12,5%, αντίστοιχα). Στατιστικά υψηλότερο ποσοστό άγχους σε γυναίκες και άνδρες με ΓΥΑ αναφέρθηκε και από τους Bulbena και συν.⁴⁵

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ

Ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον εμφανίζει η συσχέτιση του ΚΣΥ και της ΓΥΑ με:

1. Την *πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας* (ΠΜΒ). Στη μελέτη των Grahame και συν.⁴⁸ διαπιστώθηκε μεγαλύτερη επίπτωση σε ασθενείς με ΚΣΥ, ενώ στη μελέτη των Yazici και συν.⁴⁹ βρέθηκε υψηλότερο ποσοστό ΓΥΑ σε άτομα με πρόπτωση μιτροειδούς συγκριτικά με άτομα χωρίς πρόπτωση (46% έναντι 12%).

2. Την *ινομυαλγία* και το *σύνδρομο χρόνιας κόπωσης*. Σε 378 διαδοχικής προσέλευσης ρευματολογικούς ασθενείς βρέθηκε υψηλότερο ποσοστό ΓΥΑ σε ασθενείς με ινομυαλγία συγκριτικά με ασθενείς χωρίς ινομυαλγία (30% έναντι 8%).¹⁰ Επίσης υψηλότερο ποσοστό ΓΥΑ βρέθηκε σε ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες (20,6% έναντι 4,3%).⁵⁰ Οι ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης και

ΓΥΑ πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια του ΚΣΥ σε ποσοστό 58,9%.

3. Το *σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα*. Οι Aktas και συν.⁵¹ αναφέρουν στατιστικά ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του ΚΣΥ και του συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα, θεωρώντας το ΚΣΥ ως προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης του.

4. Την *μείωση της οστικής μάζας*. Ενώ οι Dolans και συν.⁵² σε 716 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διαπίστωσαν ΓΥΑ μόνο σε μία (0,14%), και σε γυναίκες με αυξημένη ελαστικότητα (σκορ Beighton >1) διαπίστωσαν αύξηση κατά 3% της οστικής πυκνότητας στο ισχίο, οι Gulbahar και συν.⁵³ διαπίστωσαν στατιστικά χαμηλότερη οστική πυκνότητα στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΚΣΥ συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες και κατά 1,8 φορές αύξηση του κινδύνου σημαντικής ελάττωσης της οστικής μάζας.

5. Την *οστεοαρθρίτιδα* (ΟΑ). Δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών σχετικά με το κατά πόσο η ΓΥΑ και το ΚΣΥ σχετίζονται με την ανάπτυξη ΟΑ⁵⁴⁻⁵⁷. Οι Dolans και συν.⁵² στη μελέτη Chingford σε 716 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αναφέρουν ότι το μεγαλύτερο εύρος κίνησης των αρθρώσεων εμφανίζει μάλλον προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη ΟΑ. Οι Kraus και συν.⁵⁷ αναφέρουν ότι ΓΥΑ κατά την παιδική ηλικία συνοδεύεται από αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης ΟΑ στις εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις των χεριών.

6. Την *οσφυαλγία*. Σε μια μικρή μελέτη ασθενών με οσφυαλγία διαπιστώθηκε ΓΥΑ σε 3 από τους 17 άνδρες και 17 από τις 20 γυναίκες, χωρίς βλάβη του μεσοσπονδυλίου δίσκου ή της ανατομικής κατασκευής της οσφυϊκής μοίρας της, δηλαδή μια θετική συσχέτιση μεταξύ ΓΥΑ και οσφυαλγίας.⁵⁸

7. Την *δυσλειτουργία των κροταφογοναθικών αρθρώσεων* όπως αναφέρθηκε από τους Russek και συν.⁵⁹

8. Την *νόσο Crohn*. Οι Βουνοτριπίδης και συν.⁶⁰ αναφέρουν στατιστικά υψηλότερο ποσοστό ΚΣΑ σε ασθενείς με νόσο Crohn έναντι μαρτύρων (77,1% έναντι 25,4%). Αντίθετα, δε διαπίστωσαν στατιστικά υψηλότερο ποσοστό σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (35,7%).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στη διάγνωση της ΓΥΑ και του ΚΣΥ σημαντικά προσφέρουν το σκορ Beighton²⁰ και για το ΚΣΥ τα αναθεωρημένα το 1998 κριτήρια του Beighton²⁶.

I. Σύστημα Beighton 9 σημείων για την κλίμακα της υπερκινητικότητας των αρθρώσεων

- Σκορ: 1 βαθμός για κάθε πλάγιο του σώματος στην:
 - Παθητική διάταση της 5^{ης} ΜΚΦ ως τις 90°
 - Επαφή του αντίχειρα με την καμπτική επιφάνεια του αντιβραχίου
 - Υπερέκταση του αγκώνα $\geq 10^\circ$
 - Υπερέκταση του γόνατος $\geq 10^\circ$
- Σκορ: 1 βαθμός

Ο ασθενής μπορεί να φέρει σε επαφή τις παλάμες του με το δάπεδο κάμπτοντας τον κορμό με τα γόνατα σε έκταση.

 - Μέγιστο Σκορ: 9 βαθμοί

II. Διαγνωστικά κριτήρια Beighton αναθεωρηθέντα το 1998 για το ΚΣΥ

- Μείζονα κριτήρια
 - Beighton σκορ $\geq 4/9$ (τώρα ή στο παρελθόν)
 - Αρθραλγίες ≥ 4 αρθρώσεων για > 3 μηνών
- Ελάσσονα κριτήρια
 - Beighton σκορ 1,2 ή 3/9 σε άτομα ηλικίας > 50 ετών
 - Αρθραλγίες σε 1-3 αρθρώσεις ή οσφυαλγία διάρκειας > 3 μηνών, σπονδυλολίση ή σπονδυλόλυση ή σπονδύλωση
 - Εξάρθρωμα/υπεξάρθρωμα σε >1 άρθρωση ή σε 1 άρθρωση σε >1 επεισόδια
 - Ρευματισμός μαλακών ιστών σε >3 βλάβες (π.χ. επικονδυλίτιδα, τενοντοελυτρίτιδα, θυλακίτιδα)
 - Εμφάνιση που θυμίζει σύνδρομο Marfan, όπως υψηλό ανάστημα, λεπτόσωμος σωματότυπος, άνοιγμα χεριών / ύψος σώματος $> 1,03$, μήκος άνω/κάτω άκρων < 0.89 , αραχνοδακτυλία, θετικό σημείο Steinberg στον καρπό

- Δέρμα: ραβδώσεις, λεπτό δέρμα, ουλές που μοιάζουν με πάπυρο
- Μάτια: πρόπτωση βλεφάρων, αντιμογγλοειδή σχισμή, μυωπία
- Φλεβικοί κίρσοι, κήλη κοιλιακού τοιχώματος ή πρόπτωση ορθού / μήτρας.

Η διάγνωση του ΚΣΥ τίθεται με την παρουσία δυο μείζονων ή ενός μείζονος και δυο ελασσόνων ή τεσσάρων ελασσόνων κριτηρίων. Το μείζον κριτήριο 1 και το έλασσον 1 καθώς και το μείζον 2 και έλασσον 2 αλληλοαποκλείονται. Αν υπάρχει σίγουρη περίπτωση προσβολής συγγενούς πρώτου βαθμού τότε αρκούν δύο ελάσσονα. Παράλληλα πρέπει να αποκλειστεί τα σύνδρομα Marfan και Ehlers-Danlos (με εξαίρεση του τύπου III) σύμφωνα με τα κριτήρια Ghent 1996 και Villefrance 1998, αντίστοιχα.^{66,67}

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ιδιαίτερη σημασία έχει η δημιουργία καλής σχέσης μεταξύ του θεράποντα γιατρού και του ατόμου με την ΓΥΑ και το ΚΣΥ. Αρχικά συνιστάται να εξηγηθεί με απλά λόγια η φύση των καταστάσεων και η ευνοϊκή τους πρόγνωση, η ανάγκη αποφυγής δραστηριοτήτων που φέρουν τις αρθρώσεις σε κίνηση μεγάλου εύρους καθώς και η αποφυγή τραυματισμών.

Στη συνέχεια προέχει η δημιουργία, με τη βοήθεια φυσικοθεραπευτών, ενός προγράμματος αποκατάστασης με τη χρήση φυσικών μέσων θεραπείας και καταλλήλου προγράμματος ασκήσεων. Στην περίπτωση οξέος πόνου, συνήθως μετά τραυματισμό ή έντονη φυσική δραστηριότητα, συστήνεται η χορήγηση απλών αναλγητικών όπως παρακεταμόλης, η εφαρμογή θερμών ή ψυχρών επιθεμάτων, η ανάπαυση και, αν χρειασθεί, η εφαρμογή ναρθήκων⁶¹⁻⁶². Συστήνεται η αποφυγή δραστηριοτήτων που επιδεινώνουν τα συμπτώματα και η τροποποίηση της καθημερινής δραστηριότητας με για την αποφυγή κόπωσης. Η τελευταία αυξάνει τον κίνδυνο ταλαιπωρίας και τραυματισμού του μυοσκελετικού συστήματος. Συστήνεται επίσης η εφαρμογή ασκήσεων ενδυνάμωσης των γύρω

από τις αρθρώσεις μυών, ασκήσεων βελτίωσης της ιδιοδεκτικής λειτουργίας και της ισορροπίας καθώς και η εφαρμογή τεχνικών διάτασης των μυών που δεν υποβάλλουν σε φόρτιση ή έντονη διάταση τις αρθρώσεις. Η αντιμετώπιση αυτή βοηθάει σημαντικά τους ασθενείς^{40,63-65}.

ABSTRACT

Joint hypermobility syndrome (JHS)

Galanopoulos N.G., Papadopoulos I.A., Kampakis G.P

Outpatients department of Rheumatology, General Hospital of Alexandroupolis and Rheumatology Department, General Hospital of Kavala, Greece

The Joint hypermobility syndrome (JHS) is a chronic disorder manifested with widespread pain, fatigue, and fragility of the skin and the supportive connective tissues. The JHS is found in 5-38% of the general population but may be underdiagnosed by clinicians. The JHS is thought to be an inherited connective tissue disorder. The Beighton criteria are used to diagnose JHS. Treatment modalities include patient education, activity modification, stretching and strengthening exercises for the affected joints.

Hellenic Rheumatology 2009, 20(1):29-35

Key words: *joint hypermobility syndrome, Beighton criteria, patient education, activity modification*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Grahame R. Hypermobility Syndrome. In: Hochberg M.C, Silman A.J, Smolen J.S, Weinblatt M.E, Weisman M.H, eds. Rheumatology: Mosby, 2003.
- Sheon R.P. Clinical manifestations and treatment of the hypermobility syndrome. UpToDate 2009
- Simpson M.R. Benign Joint Hypermobility Syndrome: Evaluation, Diagnosis, and Management JAOA 2006;106:531-6
- Kirk J.A, Ansell B.M, Bywaters E.G. The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. Ann

- Rheum Dis 1967;26:419-25
- Al-Rawi Z.S, Al-Aszawi A.J, Al-Chalabi T. Joint mobility among university students in Iraq. Br J Rheumatol 1985; 24:326.
- Larsson L.G, Baum J, Mudholkar G.S, Srivastava D.K. Hypermobility: prevalence and features in a Swedish population. Br J Rheumatol 1993; 32:116
- Grahame R, Bird H. Hypermobility in New Zealand. Rheumatology (Oxford) 2003; 42:491
- Raskin R.J, Lawless O.J. Articular and soft tissue abnormalities in a "normal" population. J Rheumatol 1982;9:284
- Grahame R. Joint Hypermobility-not a circus act. Int J Clin Pract. 2000;54:314-5
- Hudson N, Starr M, Esdaile J, et al. Diagnostic associations with hypermobility in rheumatic patients. Br J Rheumatol 1995;34:1157-61
- McCormack M, Briggs J, Hakim A, et al. Joint laxity and the BHS in student and professional ballet dancers. J Rheumatol 2004; 31:173-8
- Gedalia A, Brewer EJ. Joint hypermobility in pediatric practice –a review. J Rheumatol. 1993;20:371-4.
- Jessee E, Owen D, Sagar K. The BHS. Arthritis Rheum 1980;23:1053-6
- Birrell F, Adebajo A, Hazelman B, et al. High prevalence of joint laxity in West Africans. Br J Rheumatol 1994; 33:56-9
- Seckin U, Sonel Tur B, Yilmaz O, Yagci I, Bodur H, Arasil T. The prevalence of joint hypermobility among high school students. Rheumatol Int 2005; 25:260-3
- Eyigor S, Ozdedeli S, Durmaz B. The prevalence of generalized soft tissue rheumatic conditions in Turkish medical students. J Clin Rheumatol 2008;14:65-8
- Grahame R, Bird H. Hypermobility in New Zealand. Rheumatology (Oxford) 2003;42:491
- Everman DB, Robin NH. Hypermobility syndrome. Pediatr Rev 1998; 19:111-7.
- Larsson LG, Baum J, Mudholkar GS, Kollia GD. Benefits and disadvantages of joint hypermobility among musicians. N Engl J Med 1993;329:1079-82.
- Beighton P, Solomon L, Soskolne C, et al. Articular mobility in an African population. Ann Rheum Dis 1973; 32:413-8
- Larsson L, Baum J, Mudholkar G. Hypermobility: features and differential incidence between sexes. Arth Rheum 1987; 30:1426-30

22. Jonsson H, Valtysdottir S, Kjartansson O, et al. Hypermobility associated with OA of the thumb base: a clinical and radiological subject of hand OA. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:540-3
23. van der Giessen LJ, Liekens D, Rutgers KJ, Hartman A, Mulder PG, Oranje AP. Validation of Beighton score and prevalence of connective tissue signs in 773 Dutch children. *J Rheumatol* 2001;28:2726-30
24. Vougiouka O, Moustaki M, Tsanakti M. Benign hypermobility syndrome in Greek schoolchildren. *Eur J Pediatr* 2000;159:628.
25. El-Garf AK, Mahmoud GA, Mahgoub EH. Hypermobility among Egyptian children: prevalence and features. *J Rheumatol* 1998;25:1003-5.
26. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000; 27:1777-9.
27. Gedalia A, Press J, Klein M, Buskila D. Joint hypermobility and fibromyalgia in schoolchildren. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:494-6.
28. Carter C, Wilkinson J. Persistent Joint Laxity and Congenital Dislocation of the Hip. *J Bone Joint Surg Br* 1964; 46:40-5.
29. Hakim, AJ, Cherkas, LF, Grahame, R, et al. The genetic epidemiology of joint hypermobility: a population study of female twins. *Arthritis Rheum* 2004;50:2640.
30. Magnusson SP. Viscoelastic properties and flexibility of the human muscle-tendon unit in benign joint hypermobility syndrome. *J Rheumatol*. 2001;28: 2720-5
31. Schalkwijk J, Zweers M, Steijlen P, et al. A recessive form of the E.D syndrome caused by TNX deficiency. *NEJM* 2001;345:1167
32. Zweers M, Steijlen P, Bristow J, et al. Haploinsufficiency of TNX is associated with hypermobile type of E.D syndrome. *Am J Hum Genet*. 2003;73:214
33. Zweers M, Van Vlijmen-Willems I, Van Kuppevelt T, et al. Deficiency of TNX causes abnormalities in dermal elastic fiber morphology. *J Invest Dermatol* 2004; 122:885-91
34. Mikkelsson MA. One year outcome of proadolescents with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1999; 26:674-82
35. Grahame R. How often, when and how Joint hypermobility leads to OA? *Br. Rheumatol* 1989;28:320
36. Adib N, Davies K, Grahame R, Woo P, Murray KJ. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:744-50.
37. Jha S, Arunkalaivanan A, Situnayake R. Prevalence of incontinence in women with BHS. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunction*. 2007;18:61-4
38. Arunkalaivanan A, Jha S, Morrison A, et al. Prevalence of urinary and faecal incontinence among female members of the HMSA. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29:126-8
39. Sabin N, Baskent A, Ugurlu H, et al. Isokinetic evaluation of knee extensor/flexor muscle strength in patients with hypermobile syndrome. *Rheumatol Int* 2008;28:643-8
40. Sabin N, Baskent A, Cakmac A, et al. Evaluation of knee proprioception and effects of proprioception exercise in patient with BHS. *Rheumatol Int* 2008;28:995-1000
41. Hakim AJ, Grahame R. Non-musculoskeletal symptoms in joint hypermobility syndrome. Indirect evidence for autonomic dysfunction? *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1194-5.
42. Haberhauer G, Feyertag J, Hanusch-Enserer U, Dunky A. Joint hypermobility syndrome and bilateral total occlusion of the ulnar arteries presenting as Raynaud's phenomenon. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:270-1.
43. Ercolani M, Galvani M, Franchini F, et al. BHS: psychological features and psychopathological symptoms in sample pain-free at evaluation. *Percept Mot Skills* 2008; 107:246-56
44. Bulbena A, Agulló A, Pailhez G et al. Is Joint Hypermobility Related to Anxiety in a Nonclinical Population Also? *Psychosomatics* 2004; 45:432-7
45. Bulbena A, Duró JC, Mateo A, Porta M, Vallejo J: Joint hypermobility syndrome and anxiety disorders (letter). *Lancet* 1988; 2:694
46. Gago J: Estudio de prevalencias y asociación de laxitud articular y trastornos ansioso-fóbicos en el medio rural (MD thesis). Barcelona, University Autónoma Barcelona, 1992
47. Martín-Santos R, Bulbena A, Porta M, Gago J, Molina L, Duró JC: Association between the joint hypermobility syndrome and panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:1578-83
48. Grahame R, Edwards JC, Pitcher D et al. A clinical and echocardiographic study of patients with hypermobility syndrome. *Ann Rheum Dis* 1981;40:541.

49. Yazici, M, Ataoglu, S, Makarc, S, et al. The relationship between echocardiographic features of mitral valve and elastic properties of aortic wall and Beighton hypermobility score in patients with mitral valve prolapse. *Jpn Heart J* 2004;45:447.
50. Nijs J, Aerts A, De Meirler K. Generalized joint hypermobility is more common in CFS than in healthy control subjects. *J Manipulative Physiol Ther* 2006; 29:32-9
51. Aktas I, Ofluoglu D, Albay T. The relationship between joint hypermobility syndrome and carpal tunnel syndrome. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1283-7
52. Dolan A, Hart D, Doyle D, et al. The relationship of joint hypermobility, BMD, and OA in the general population: the Chinford Study. *J Rheumatol.* 2003; 30:799-803
53. Gulbahar S, Sabin E, Baydar M, et al. Hypermobility syndrome increases the risk for low bone mass. *Clin Rheumatol.* 2006; 25:511-4
54. Jonsson H, Valtysdottir S, Kjartansson O et al. Hypermobility associated with OA of the thumb base: a clinical and radiological subject of hand OA. *Ann Rheum Dis* 1996;55:540-3
55. Scott D, Bird H, Wright V. Joint laxity leadinf to OA. *Rheumatol Rehabil* 1979;18:167-9
56. Acususo Diaz M, Collantes Estecez E, Sanchez Guujo P. Joint hyperlaxity and muscololigamentous lesions: study of a population of homogeneous age, sex and physical exertion. *Br J Rheumatol.* 1993;32:120-2
57. K Kraus, VB, Li, YJ, Martin, ER, et al. Articular hypermobility is a protective factor for hand osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2178.
58. Howes R.G, Isdale I.C. The loose back: an unrecognized syndrome. *Rheumatol Phys Med* 1971;11:72.
59. Russek L.N. Examination and treatment of a patient with hypermobility syndrome. *Phys Ther.* 2000;80:386-98
60. Βουνοτριπίδης Π. Ζέζος Π, Λυραντζόπουλος Ν και συν. Υψηλή επίπτωση της καλοήθους υπερελεστικότητας των αρθρώσεων σε ασθενείς με νόσο Crohn. *Ελληνική Ρευματολογία* 2008; 19:311-7
61. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77:31-7
62. Fisterbush A, progrund H. Hypermobile syndrome. *Pediatr Rev* 1998. 19; 111-7
63. Russek L. Examination and treatment of a patient with hypermobile syndrome. *Phys Ther.* 2000; 80:386-98
64. de Inocencio Arocena J, Ocaña Casas I, Benito Ortiz LB. Laxitud articular: prevalencia y relación con dolor musculoesquelético. [Joint hypermobility: prevalence and relationship with musculoskeletal pain.] *An Pediatr (Barc).* 2004; 61:162-6
65. Hall MG, Ferrell WR, Sturrock RD, Hamblen DL, Baxendale RH. The effect of hypermobility syndrome on knee joint proprioception. *Br J Rheumatol* 1995;34:121-5