

INTRODUCTIE TOT EDS EN HSD

PROF. DR. FRANSISKA MALFAIT

CENTRUM MEDISCHE GENETICA GENT

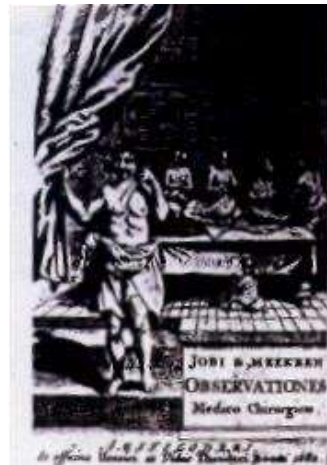
- Referentiecentrum for Erfelijke Bindweefselaandoeningen
 - Ehlers-Danlos syndromen
 - Marfan syndroom en familiale thoracale aorta aneurysma syndromen (FTAA)
 - Osteogenesis imperfecta
 - Andere zeldzame botdysplasieën en erfelijke bindweefselaandoeningen zoals Pseudoxanthoma Elasticum (PXE) en Cutis laxa syndromen
- **Multidisciplinair team** voor de diagnose, management en opvolging van mensen die door deze aandoeningen worden getroffen



EHLERS-DANLOS SYNDROMEN

- Een groep erfelijke aandoeningen met enkele gemeenschappelijke klinische kenmerken
- Variabel in ernst: tussen de verschillende types, maar ook binnen eenzelfde familie

Een beetje geschiedenis



“Een rekkelyke Spanjert”
“Of a Soft-Skinned Spaniard”

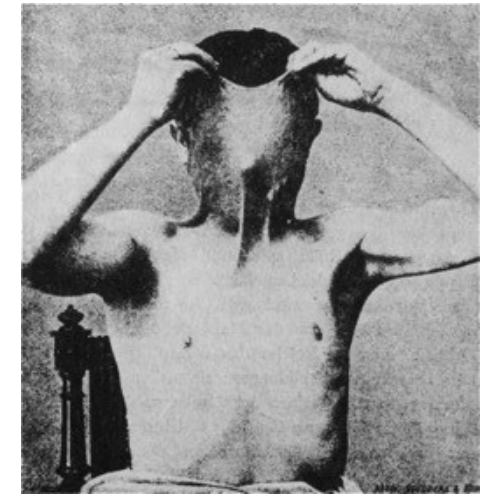
Job Janszoon van
Meek'ren
(1611-1666)



The Elastic Lady



The Elastic Skin Man
(1880)



The India Rubber Man

Een beetje geschiedenis...



Alexandr Nicolaevich Chernogubov

two patients with velvety, thin and hyperextensible skin, scar formation and extreme joint mobility with subluxations

1891



Edvard Ehlers

presents a 21-yr student with “cutis laxa”, a marked tendency to hemorrhages and loose-jointedness

1901



Henri-Alexandre Danlos

presents a boy with thin, hyperextensible and fragile skin

1908

HOOFDKENMERKEN

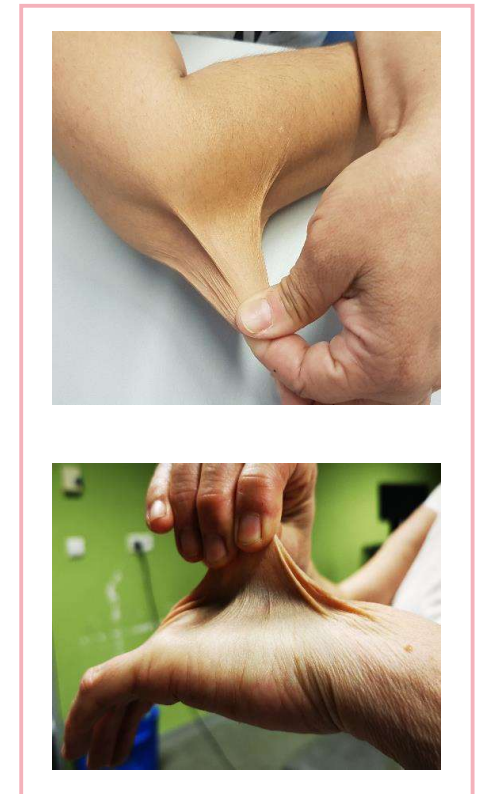
Atrofische littekens



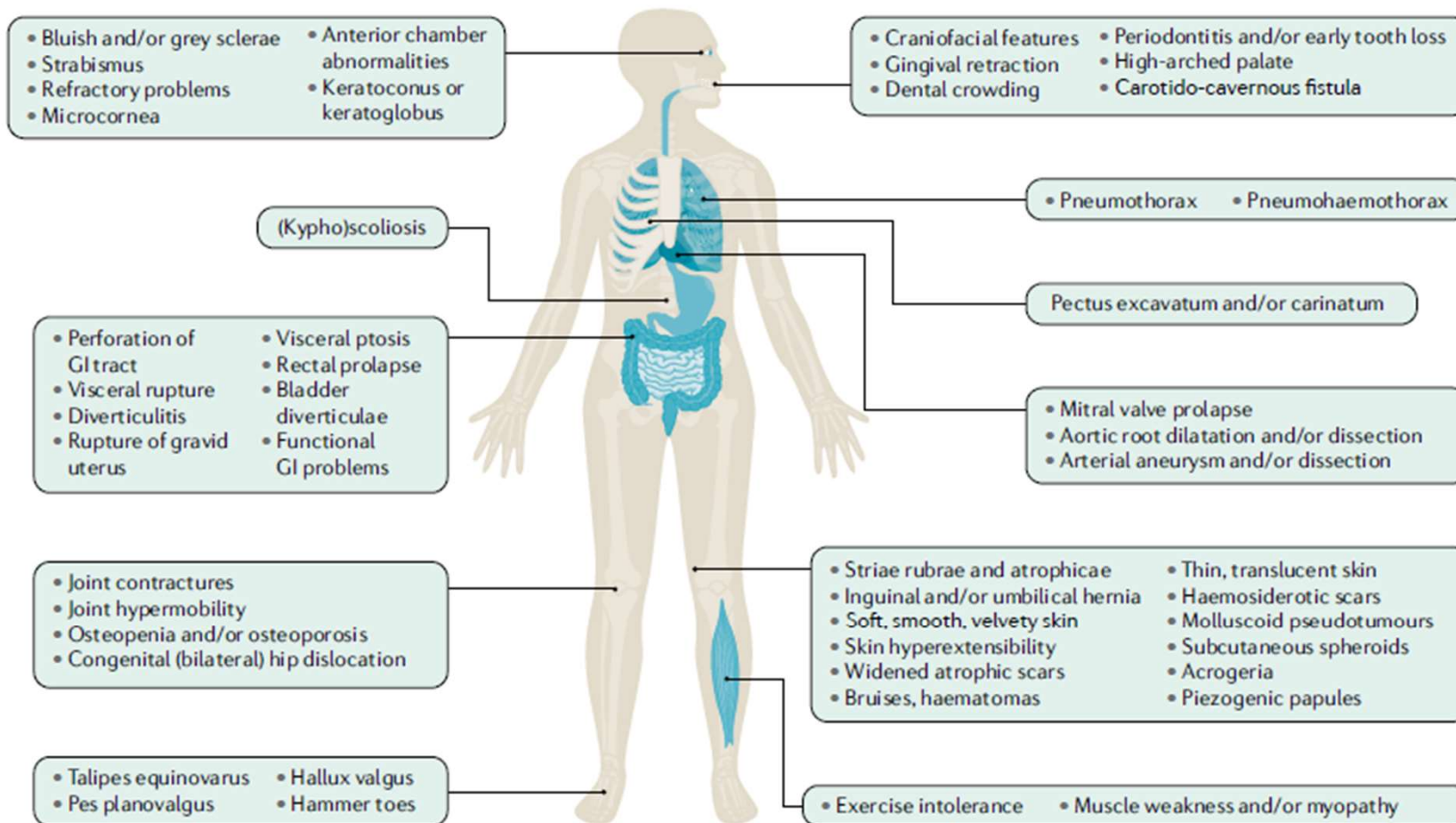
Gewrichtshypermobiliteit



Huid hyperextensibiliteit



EDS: MEER DAN HUID EN GEWRICHTEN



EDS: VOORBEELDEN



Lysyl hydroxylase 1



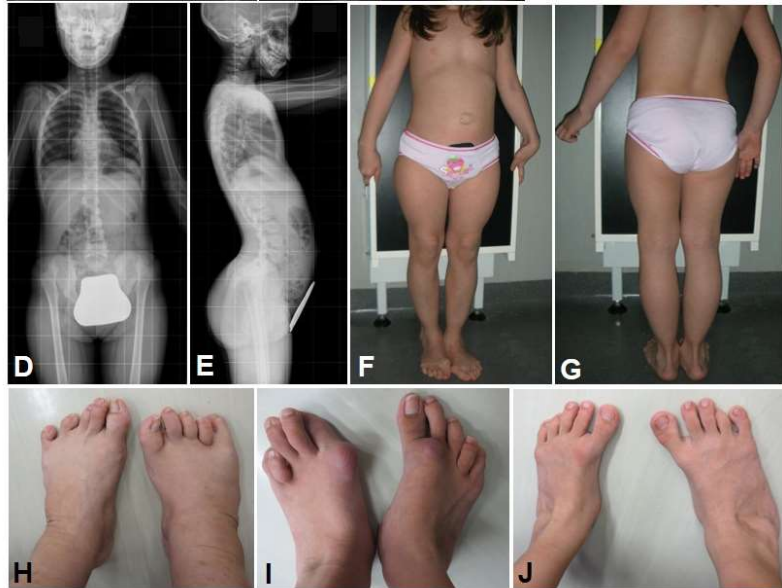
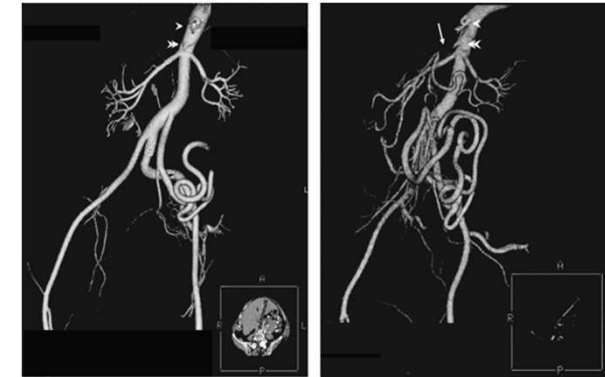
Type V collagen



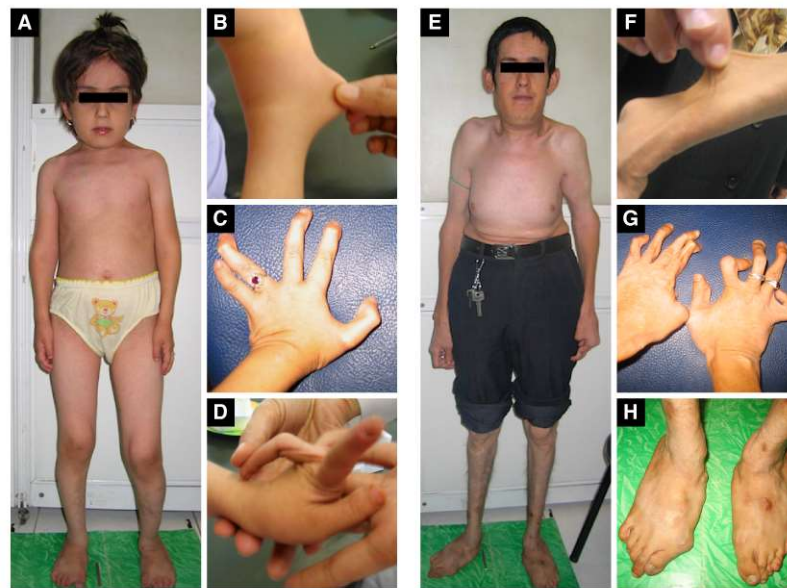
FKBP22



LH1



Type I collagen



Galactosyltransferase II



Giunta C et al. A cohort of 17 patients with kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome caused by biallelic mutations in FKBP14: expansion of the clinical and mutational spectrum and description of the natural history. *Genet Med.* 2018;20(1):42-54.

FKBP22

VILLEFRANCHE CLASSIFICATIE

Type	Gene	Protein	IP
Classical	<i>COL5A1</i> <i>COL5A2</i>	Type V procollagen	AD
Hypermobility	?	?	AD
Vascular	<i>COL3A1</i>	Type III procollagen	AD
Kyphoscoliosis	<i>PLOD1</i>	Lysyl hydroxylase 1	AR
Arthrochalasis	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	Type I procollagen (processing defect)	AD
Dermatosparaxis	<i>ADAMTS2</i>	Procollagen I N-proteinase	AR

Post-Villefranche: meer dan collageen!

A RECESSIVE FORM OF EHLERS–DANLOS SYNDROME CAUSED BY TENASCIN-X DEFICIENCY

Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome (Former EDS Type VIB) and Adducted Thumb Clubfoot Syndrome (ATCS) Represent a Single Clinical Entity Caused by Mutations in the Dermatan-4-sulfotransferase 1 Encoding *CHST14* Gene

Franciska Malfait^{1*}, Delfien Syx¹, Philip Vliumens¹, Sofie Symoens¹, Sheela Nampoothiri², Trieb Hermans-Lê³, Lut Van

Loss of dermatan sulfate epimerase (DSE) function results in musculocontractural Ehlers–Danlos syndrome

Thomas Müller^{1,†}, Shuji Mizumoto^{4,†}, Indrajit Suresh^{5,†}, Yoshie Komatsu⁴, Julia Vodopituz⁶, Munis Dundar⁷, Volker Straub⁸, Arno Lingenhel², Andreas Melmer³, Silvia Lechner², Johar

REPORT

Defective Initiation of Glycosaminoglycan Synthesis due to *B3GALT6* Mutations Causes a Pleiotropic Ehlers-Danlos-Syndrome-like Connective Tissue Disorder

Fransiska Malfait^{1,7,*}, Ariana Kariminejad^{2,7}, Tim Van Damme¹, Caroline Gauche³, Delfien Syx¹, Faten Merhi-Soussi³, Sandrine Gulberti³, Sofie Symoens¹, Suzanne Vanhauwaert¹, Andy Willaert¹, Bita Bozorgmehr², Mohamad Hasan Kariminejad², Nazanin Ebrahimiadib⁴, Ingrid Hausser⁵, Ann Huysseune⁶, Sylvie Fournel-Gigleux³ and Anne De Paepe¹

2017 INTERNATIONALE EDS CLASSIFICATIE

	EDS subtype	Inheritance pattern (AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive)	Associated genes
1	Classical (cEDS)	AD	<i>COL5A1, COL5A2</i> (rarely <i>COL1A1</i>)
2	Classical-like (clEDS)	AR	<i>TNXB</i>
3	Cardiac-valvular (cvEDS)	AR	<i>COL1A2</i>
4	Vascular (vEDS)	AD	<i>COL3A1</i> (rarely <i>COL1A1</i>)
5	Hypermobile (hEDS)	AD	Unknown
6	Arthrochalasia (aEDS)	AD	<i>COL1A1, COL1A2</i>
7	Dermatosparaxis (dEDS)	AR	<i>ADAMTS2</i>
8	Kyphoscoliotic (kEDS)	AR	<i>PLOD1, FKBP14</i>
9	Brittle cornea syndrome (BCS)	AR	<i>ZNF469, PRDM5</i>
10	Spondylodysplastic (spEDS)	AR	<i>B4GALT7, B3GALT6,</i> <i>SLC39A13</i>
11	Musculocontractural (mcEDS)	AR	<i>CHST14, DSE</i>
12	Myopathic (mEDS)	AD/AR	<i>COL12A1</i>
13	Periodontal (pEDS)	AD	<i>C1R, C1S</i>

- 13 types
- Klinische criteria
- Definitieve diagnose steunt op genetisch defect, behalve voor hEDS (en HSD)



HYPERMOBIEL TYPE EDS en HYPERMOBILITY SPECTRUM DISORDERS

'OUDE' DEFINITIES VAN HYPERMOBIELE EDS EN HYPERMOBILITEITSSYNDROOM

Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility (EDS-HT) (Villefranche criteria, 1997)

Villefranche criteria (EDS-HT)
Major criteria
Beighton score $\geq 5/9$
Skin involvement (hyperextensibility and/or smooth, velvety skin)
Minor criteria
Recurring joint dislocations
Chronic joint/limb pain
Positive family history

Joint hypermobility syndrome (JHS) (Graham et al, 2000)

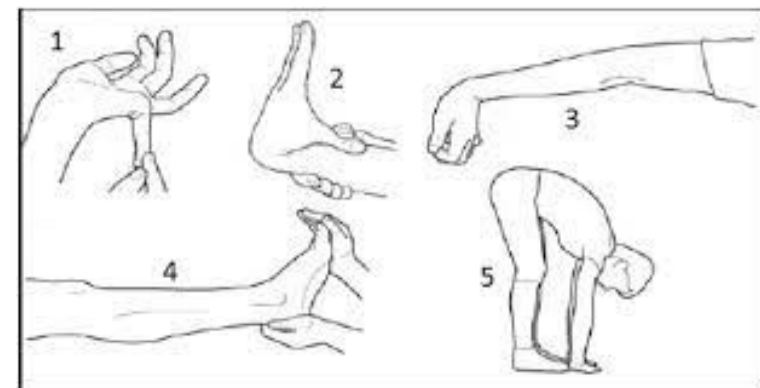
Brighton criteria (JHS)
Major criteria
Beighton score $\geq 4/9$
Arthralgia for > 3 months in > 4 joints
Minor criteria
Beighton score of 1-3
Arthralgia in 1-3 joints
History of joint dislocations
Soft tissue lesions > 3
Marfan-like habitus
Skin striae, hyperextensibility, or scarring
Eye signs, lid laxity
History of varicose veins, hernia, visceral prolapse

Grote overlap → hEDS en JHS werden door elkaar gebruikt → veel verwarring

NIEUWE DIAGNOSTISCHE CRITERIA VOOR HEDS

1. Veralgmeende hypermobiliteit

- Wordt bepaald aan de hand van de Beighton score, maar ook andere gewrichten worden geëvalueerd als nodig
- Is leeftijdsafhankelijk
- Indien niet meer aanwezig: screening naar 'historische' hypermobiliteit



NIEUWE DIAGNOSTISCHE CRITERIA VOOR HEDS

1. Veralgemeende hypermobiliteit

2. Tenminste 2/3 van de volgende

- Tenminste 1 eerste graadsverwant die onafhankelijk voldoet aan (nieuwe!) hEDS criteria
- Musculoskeletale manifestaties
 - Musculoskeletale **pijn** in tenminste twee ledematen, tenminste 3 maanden dagelijks optredend
 - Chronische wijdverspreide **pijn** ≥ 3 maanden
 - Recurrente **gewrichtsluxaties** of instabiliteit zonder voorafgaand trauma
- Huid/fascia/bindweefselmanifestaties (volgende slide)

3. Exclusie van andere EDS types of andere genetische aandoeningen die met hypermobiliteit gepaard gaan

HUID/FASCIA/BINDWEEFSEL MANIFESTATIES

- Fluweelzachte huid
- Milde huidhyperextensibiliteit
- Onverklaarde striemen
- Recurrente of multiple navel- en/of liesbreuken
- Multiple dunne littekens
- Onverklaarde verzakking van inwendige organen bij kinderen, mannen of vrouwen voor de bevalling
- Dental crowding en hoog smal verhemelte
- Ofwel
 - Positive wrist sign (Steinberg sign)
 - Positive thumb sign (Walker sign)
- Armspan-tov-lengte ≥ 1.05
- Mitraalklepprolaps (MVP)
- *Aorta dilatatie*

Weefselfragiliteit

Marfanoïde kenmerken

Tenminste 5 van deze symptomen dienen aanwezig te zijn

Hypermobile Ehlers Danlos 2017 Diagnostic Criteria (Malfait et al, 2017)

Criteria: All 3 must be met			
CRITERION 1: GJH Must meet Beighton Score for age		CRITERION 2: At least 2 features must be present	
Age	Beighton Score	Feature A: Systemic manifestations of CTD (need ≥ 5)	Feature B: Family history (1 or more first-degree relatives must meet criteria)
Prepubescent or adolescent	≥ 6	<ol style="list-style-type: none"> 1. Unusually soft/velvety skin 2. Mild skin hyperextensibility 3. Unexplained striae distensae/rubrae 4. Bilateral piezogenic papules of heel 5. Recurrent/multiple abdominal hernia 6. Atrophic scaring in ≥ 2 sites 7. Pelvic floor, rectal, and/or uterine prolapse in children, men or nulliparous women 8. Dental crowding <u>and</u> high or narrow palate 9. Arachnodactyly 10. Arm span-to-height ≥ 1.05 11. Mitral valve prolapse 12. Aortic root dilatation with Zscore $> +2$ 	<p>Feature C: MSK Complications (need ≥ 1)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MSK pain in ≥ 2 limbs, recurring daily for ≥ 3 months 2. Chronic widespread pain for ≥ 3 months 3. Recurrent joint dislocations or frank joint instability, in the absence of trauma (a or b) <ol style="list-style-type: none"> a. ≥ 3 atraumatic dislocations in same joint or ≥ 2 more atraumatic dislocations in two different joints occurring at different times b. Medical confirmation of joint instability at two or more sites not related to trauma
Pubescent up until age 50	≥ 5		
Over age 50	≥ 4		
Patients with AJs	BS 1 point under age requirements AND a positive SPQ		
CRITERION 3: All 3 prerequisites must be met			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Absence of unusual skin fragility. 2. Exclusion of other heritable and acquired connective tissue disorders. In patients with an acquired connective tissue disorder, additional diagnosis of hEDS requires meeting both Features A and B of Criterion 2. Feature C of Criterion 2 cannot be counted in this situation. 3. Exclusion of alternative diagnoses that may also include joint hypermobility by means of hypotonia and/or connective tissue laxity. 			
GJH generalized joint hypermobility, AJL acquired joint limitations, BS Beighton Score, SPQ Five-Point Questionnaire, CTD connective tissue disorder, MSK musculoskeletal, hEDS hypermobile EDS			

Andere aandoeningen die met hypermobiliteit gepaard kunnen gaan

1. *Andere erfelijke bindweefselaandoeningen*

- Marfan Syndroom, Osteogenesis imperfecta, Stickler syndroom, ...

2. *Andere genetische aandoeningen*

- Erfelijke botaandoeningen
- Erfelijke spieraandoeningn (Myopathieën)
- Rasopathieën
- Kabuki syndrome
- Fragile X syndroom ea syndromale aandoeningen die met ID gepaard gaan
- ...

3. *Andere niet-genetische oorzaken*

- Rheumatische aandoeningen, bv reumatoïde artritis
- ...

Mensen met hypermobiliteit en geassocieerde problemen (luxaties, pijn, instabiliteit enz), die:

- *Niet* voldoen aan hEDS criteria
- *Niet* voldoen aan criteria voor andere types van EDS of andere erfelijke bindweefselaandoeningen
- *Geen* andere genetische of niet-genetische oorzaak hebben van gewrichtshypermobiliteit

Krijgen nu de diagnose van [Hypermobility Spectrum Disorder \(HSD\)](#)

Het 'landschap' van hypermobiliteit

Hypermobiliteit

Het 'landschap' van hypermobiliteit

Asymptomatische hypermobiliteit

Hypermobiliteit in de gezonde populatie
geen onderliggend syndroom

Oorzaak → vele genen samen + omgeving



'Syndromale hypermobiliteit'

1. Erfelijke bindweefselaandoeningen

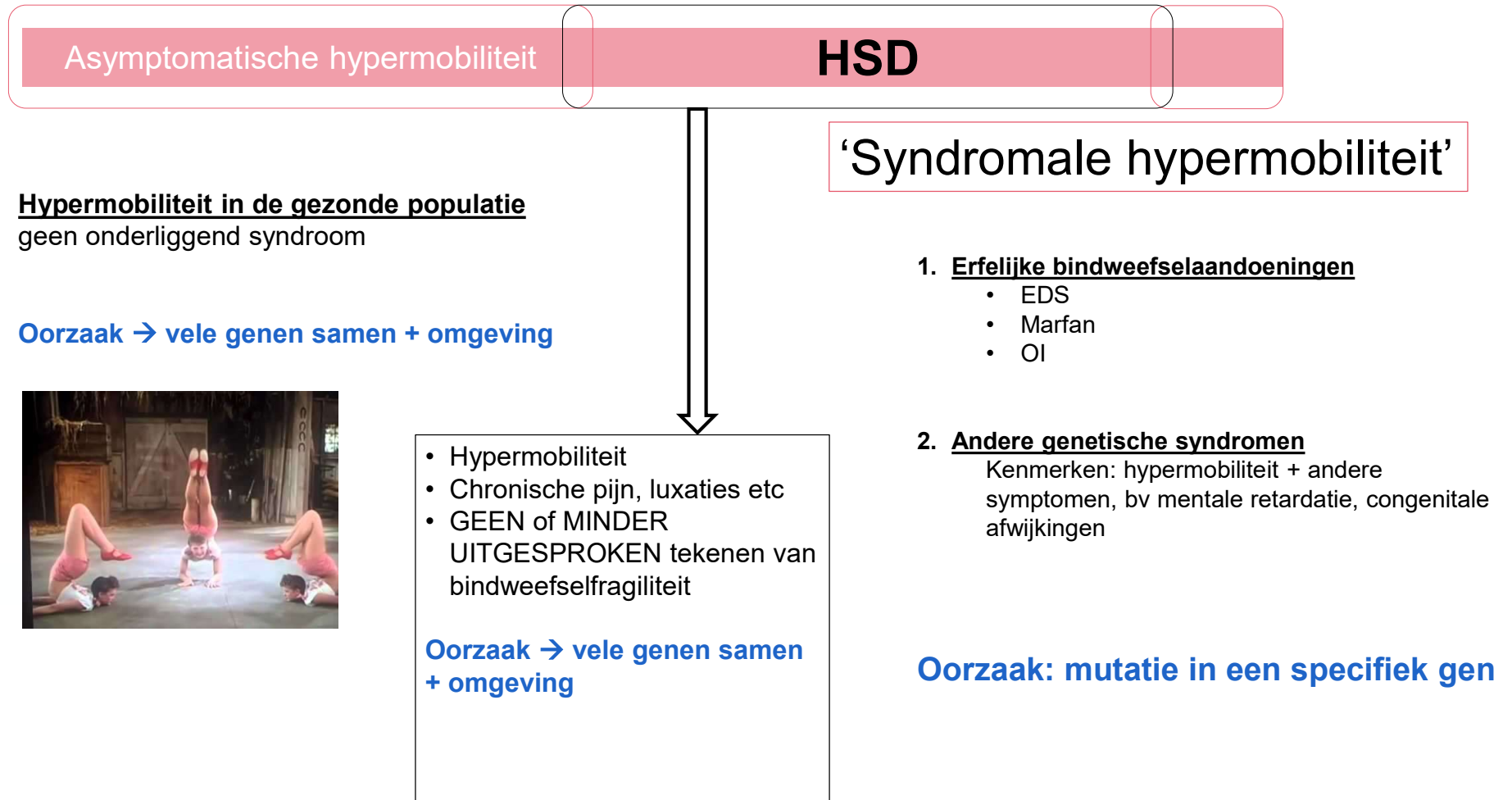
- EDS
- Marfan
- OI

2. Andere genetische syndromen

Kenmerken: hypermobiliteit + andere symptomen, bv mentale retardatie, congenitale afwijkingen

Oorzaak: mutatie in een specifiek gen

Het 'landschap' van hypermobiliteit



NIET-SKELETALE MANIFESTATIES DIE VAAK AANWEZIG ZIJN IN ASSOCIATIE MET HEDS EN HSD

- Functionele gastro-intestinale problemen (spastisch colon, irritable bowel syndroom, gastroparese)
- Bloedrukproblemen: orthostatische hypotensie, POTS (Posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom)
- Mast cell activatiesyndroom
- Dysautonomia: palpities, overmatig zweten, flauwvallen
- Overmatige vermoeidheid
- 'Brain Fog'
- Functionele urogenitale problemen: urineverlies, blaasontstekingen, ...
-

NIET-SKELETALE MANIFESTATIES DIE VAAK AANWEZIG ZIJN IN ASSOCIATIE MET HEDS EN HSD

- Oorzakelijk verband met EDS of HSD niet gekend
- Frequentie van voorkomen bij hEDS en HSD niet gekend
- Niet bestudeerd of het voorkomt bij andere types EDS

→ Actueel niet opgenomen in de diagnostische criteria voor hEDS of HSD

- Klachten kunnen zeer invaliderend zijn en grote impact hebben op levenskwaliteit.
- Bij diagnose hEDS of HSD dient er wel aandacht aan besteed te worden

HET POLIKLINISCH EDS-TEAM @CMGG

Prof. Dr. Fransiska Malfait



Dr. Tim Van Damme



Assistent in opleiding Medische Genetica

Lies Rombaut,
kinesitherapeute



Inge De Wandele,
kinesitherapeute



Sabine Hellemans
psycholoog



Els Rutten
Genetisch counselor



DIAGNOSTISCHE UITWERKING

- **Anamnese en klinisch onderzoek**
Tekenen van bindweefselfragiliteit in tenminste twee systemen
- **Familiale anamnese**
Argumenten voor mendeliaanse overerving
- **Bijkomende onderzoeken (waar nodig)**
Afhankelijk van de klinische bevindingen
bv echo cor, radiografieën, botdensitometrie,...
- **Doorverwijzing naar medische genetica voor moleculaire uitwerking**
Voor alle EDS types, behalve hEDS, wordt een moleculaire bevestiging van de klinische diagnose aangemoedigd

WAAROM MOLECULAIRE BEVESTIGING?

- **Genetische counselling**: Bevestigt overervingspatroon en specifiek subtype, belangrijk om risico voor familieleden of (toekomstige) kinderen in te schatten
- Identificatie van onderliggende mutatie geeft mogelijkheid tot uitvoeren van **prenatale diagnostiek en/of pre-implantatie genetische diagnostiek**
- Belangrijk voor opvolging en **management** (type-specifieke risico's en aanbevelingen)
- Belangrijk voor (toekomstig) wetenschappelijk onderzoek (stratificatie ptn, genotype-fenotype correlaties etc)

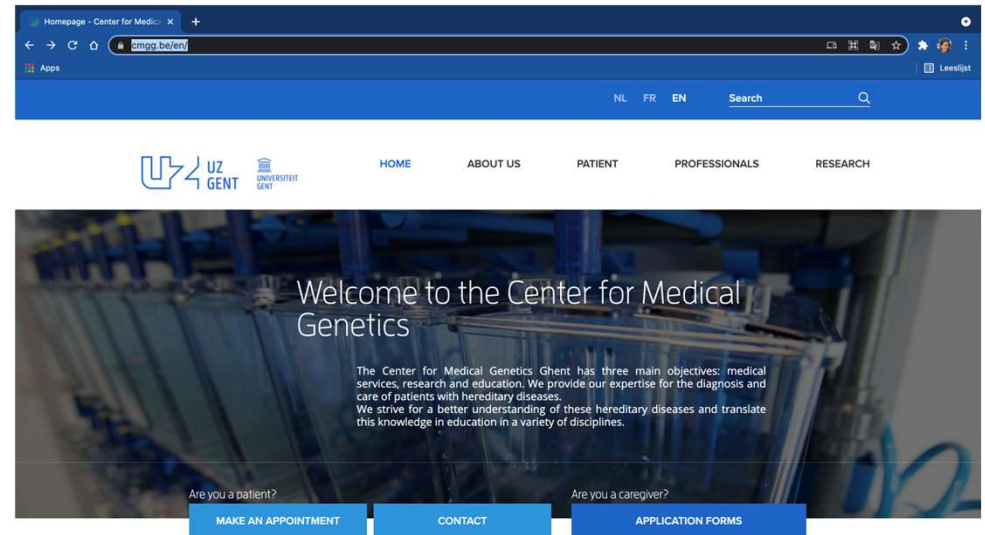
MOLECULAIRE DIAGNOSE: HOE?

Next-generation sequencing van genpanels:

- EDS gen panel
- FTAA gen panel
- Skeletdysplasie gen panel
- Erfelijke bindweefselaandoening gen panel
- ...

TAT ongeveer 4 maanden

www.cmgg.be



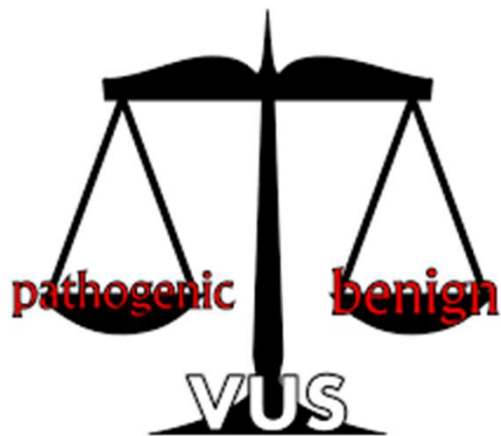
RESULTAAT GENETISCH ONDERZOEK

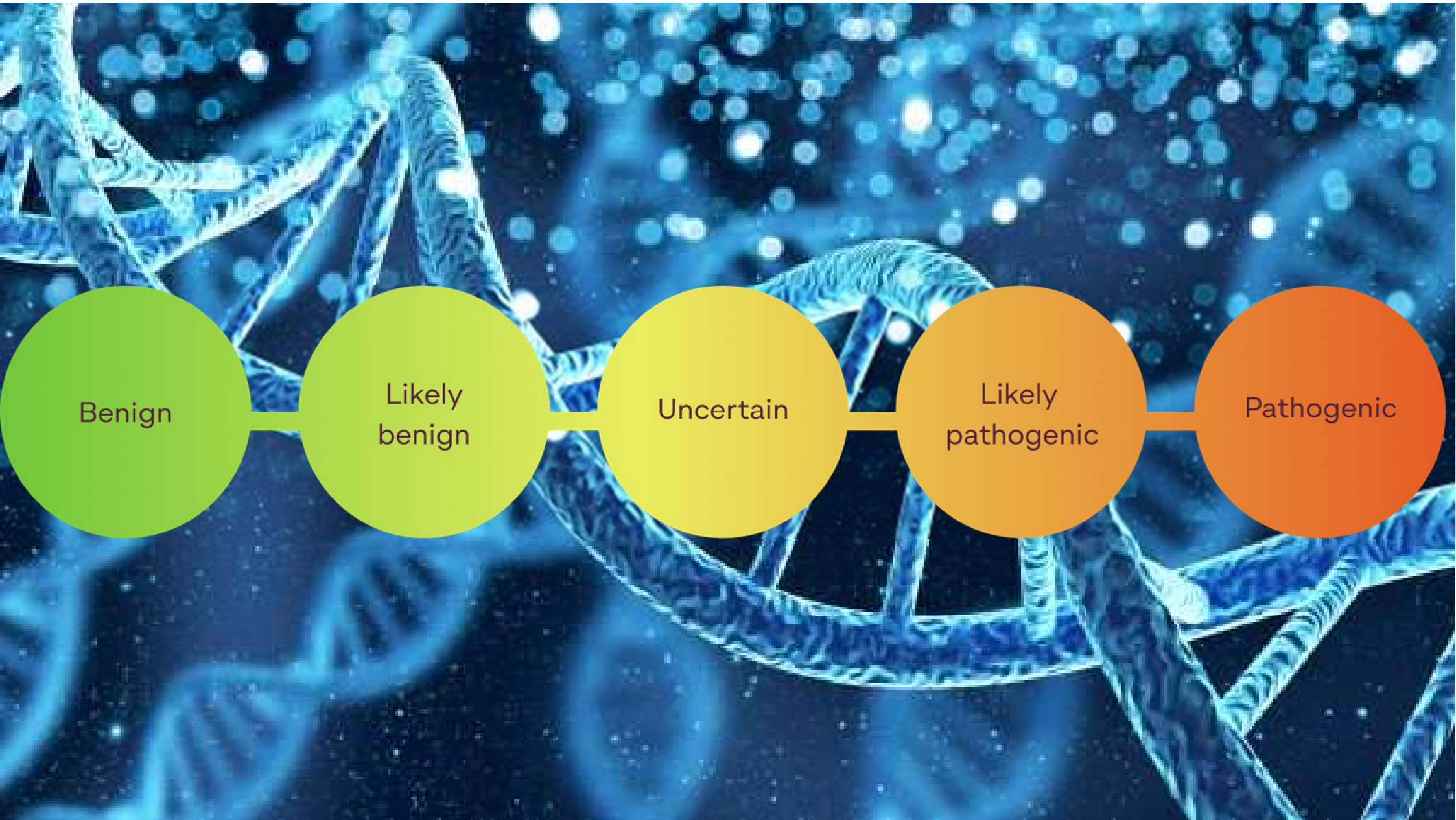
Een mutatie is een verandering in de DNA sequentie die de werking/functie/hoeveelheid van een eiwit verandert

- Ofwel tgv een fout wanneer DNA gecopieerd wordt
- Ofwel tgv omgevingsfactoren zoals UV licht, luchtvervuiling etc,

RESULTAAT GENETISCH ONDERZOEK

Variant van ongekende betekenis (VUS: Variant of unknown significance): variante versie van een gen, die gevonden wordt door genetische sequencing, waarvan de betekenis voor de gezondheid van het organsime NIET GEKEND is.





WAT RAPPORTEREN WE?

1. Class 4/5 variants (likely pathogenic/pathogenic)

- Clinically relevant variants are reported
- Carriership variants are not reported

1. Class 1/2 variants (benign/ likely benign) are never reported

2. Class 3 variants (unknown significance) are not reported, however, in certain cases they should be reported **if it's clinically relevant:**

- '*de novo*' variants
- variants associated with X-linked recessive disorders
- heterozygote variants associated with autosomal dominant disorders
- homozygous variants associated with autosomal recessive disorders

RESULTAAT GENETISCH ONDERZOEK

Strategieën om de betekenis van een VUS verder te exploreren



Additional studies

- Family studies
- Literature research
- Public databases
- Functional studies on skin biopsies
- (Urine analysis)

Diagnostisch traject - bij aanmelding voor een erfelijke bindweefselaandoening

Verwijzer

Medische vragenlijst aanvragen & invullen

Tel secretariaat - 09 332 36 03
Email secreteriat - info.cmgg@uzgent.be

Klinisch geneticus CMGG UZG

Evaluatie medisch dossier

Argumenten erfelijke bindweefselaandoening

Onvoldoende info: teleconsult genetic counselor

Geen / onvoldoende argumenten

Consultatie klinisch geneticus

- Bevraging medische & familiale voorgeschiedenis
- Klinische evaluatie
- Aanvullende onderzoeken - indien nodig (echo cor, biochemische analyse, oftalmologisch onderzoek, ...)

Argumenten erfelijke bindweefselaandoening

Geen / onvoldoende argumenten

Genetisch onderzoek

Bevestiging erfelijke bindweefselaandoening

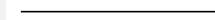
Geen / onvoldoende argumenten

Follow-up

Verwijzing

Hypermobiliteit

Arts-specialist met specialisatie in het musculoskeletaal stelsel



Follow-up traject - bij een bevestigde erfelijke bindweefselaandoening

Genetic counsellor

Fysiek consult

Telefonisch opvolgconsult

Jaarlijkse FU

Attesten:

- Attest zeldzame aandoening

Omkadering patiënt:

- Begeleiding bij samenstelling multidisciplinair zorgteam
- Contact patiëntenverenigingen

Wetenschappelijk onderzoek:

- Opname in EDS registry
- Informeren over lopende studies

Begeleiding en informatie bij aanvragen

- Hulpmiddelen & aanpassingen ADL (VAPH)
- Rolstoel (erkend multidiscipl. reval. centr.)
- Werkondersteuning (VOP)
- Ondersteuning dagelijkse leven & werk (thuishulp, poetshulp, hulphond, ...)
- Persoonlijk zorgbudget
- Uitkeringen & tegemoetkomingen

Kinesitherapeut

Consult 1

Evaluatie

- Medische voorgeschiedenis
- Laxiteitsscreening
- Motor control screening

Ifv. E-pathologie

Consult 2

Advies

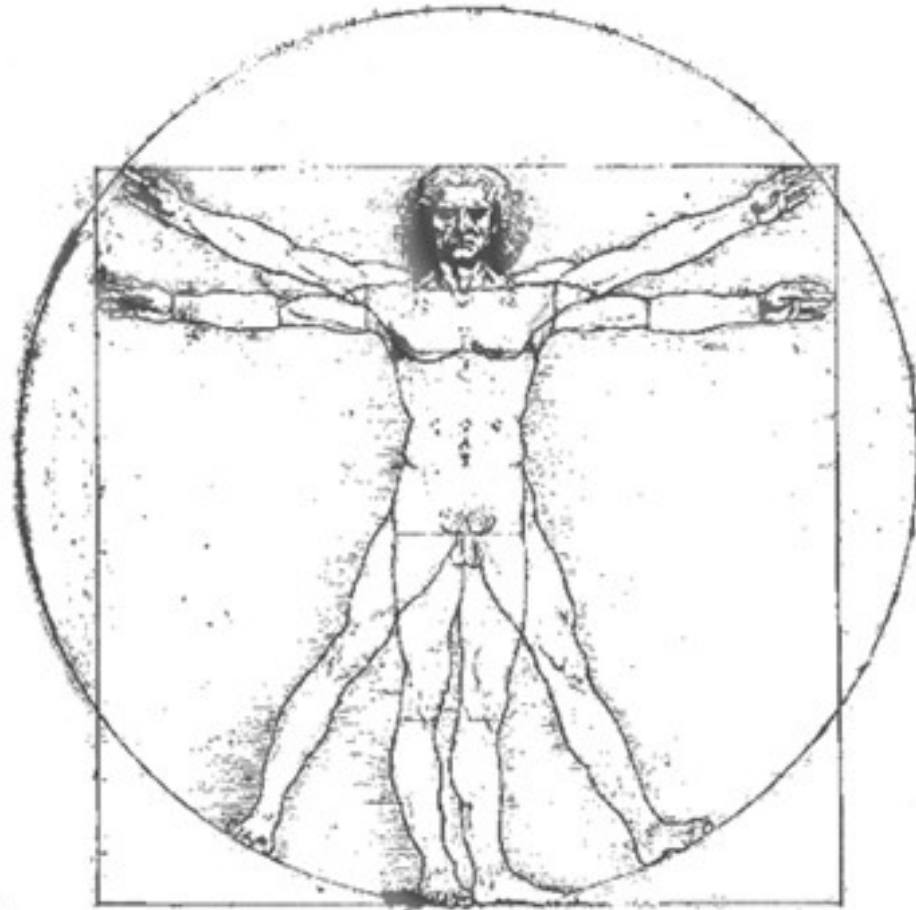
- Manuele therapie
- Myofasciale therapie
- Oefentherapie
- Braces & splints
- Sport

Verwijzing naar nodige zorgverstrekkers

Arts-Kine-Counsellor

Jaarlijkse FU

Follow-up traject - bij een bevestigde erfelijke bindweefselaandoening



Multidisciplinaire zorg

HET EDS ONDERZOEKSTEAM

Fransiska Malfait



Preklinisch (laboratorium)

Delfien Syx

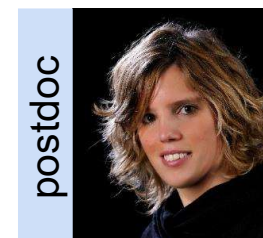


Karolien Aelbrecht



Klinisch

Lies Rombaut



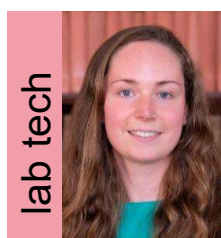
Inge De Wandele



Griet De Smet



Zoë Malfait



Robin Vroman



Ruben Vanlerberghe



Jana De Troyer



Marlies Colman

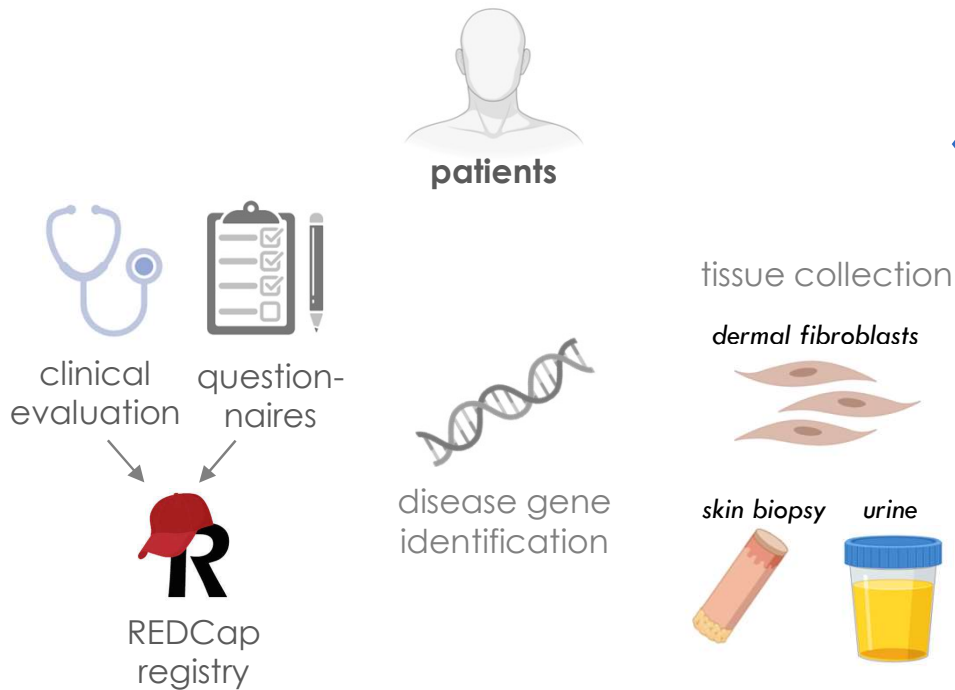


Deborah Wille

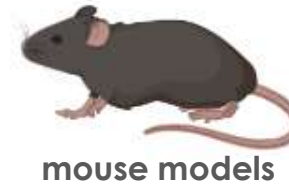


Ehlers-Danlos syndromes

clinical research



preclinical research



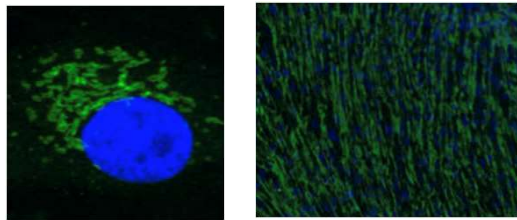
phenotypic characterization

- Unravel molecular basis
- Document natural history
- Establish genotype-phenotype correlations
- Elucidate pathophysiological mechanisms

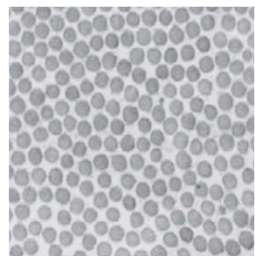
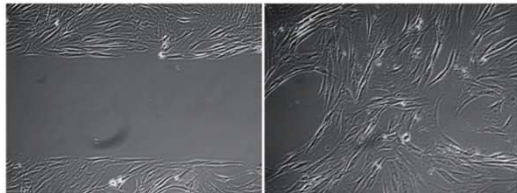
TECHNIEKEN

fibroblasts & skin biopsies

immunohistochemistry



wound healing assays

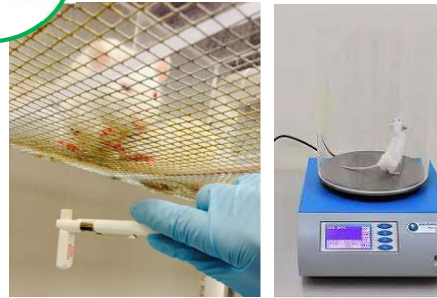


transmission electron microscopy

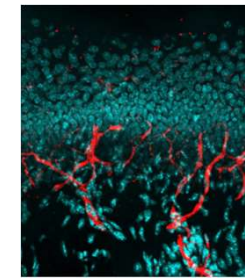
collagen ultrastructure



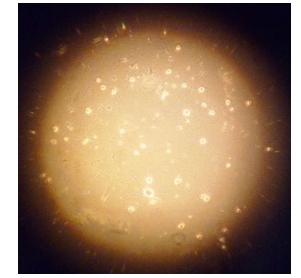
mouse



pain-related behavior



histology

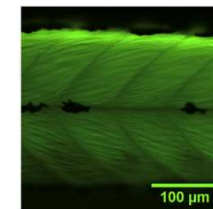


neuron cultures

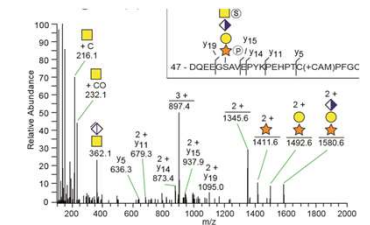


zebrafish

general swimming behavior



immuno-stainings



glycomics
(collab with G. Larsson and S. Mizumoto)

MALFAIT LAB

[Research](#) [Team](#) [Publications](#) [Collaborators & Funding](#) [News](#) [Contact](#)



FUNDING

MALFAIT LAB

[Research](#) [Team](#) [Publications](#) [Collaborators & Funding](#) [News](#) [Jobs](#) [Contact](#)



Partners





3. Informatie & educatie

Voor patiënten

- 3-maandelijke infosessie - samenwerking AZ-Sint Lucas Gent & UZ Gent
- Presentaties voor de nationale & internationale patiëntenverenigingen

Voor artsen

- ECHO workshops international EDS society
- Nationale & Internationale symposia
- Manama Genetica: 1 les over erfelijke bindweefselaandoeningen

Voor kinesitherapeuten

- Basisopleiding Ugent: 3 lessen over erfelijke bindweefselaandoeningen (1Ma, 2Ma)
- Postgraduaatsopleiding ACREHAB Ugent
- ECHO workshops international EDS society
- Nationale & Internationale symposia

Nuttige links & informatie

Contactgegevens secretariaat CMGG UZ Gent

- Aanvraag medische vragenlijst bij aanmelding voor vermoeden van een erfelijke bindweefselaandoening
- Tel: 09 332 36 03
- Email: info.cmgg@uzgent.be

Website CMGG UZ Gent

- Website CMGG UZ Gent: <https://www.cmgg.be/>
- Aanvraagformulier genetisch onderzoek:
<https://www.cmgg.be/nl/zorgverlener/formulieren/aanvraagformulieren>


Wetenschappelijk onderzoek erfelijke bindweefselaandoeningen CMGG UZ Gent


- <https://www.malfaitlab.org/>

Diagnostiek EDS & HSD

- Diagnostiek EDS: Malfait et al. 2017: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28306229/>
- Diagnostiek HSD: Castori et al. 2017: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28145606/>
- Diagnostische criteria hEDS: <https://www.ehlers-danlos.com/heds-diagnostic-checklist/>

Nuttige links & informatie

 **Diagnostic Criteria for Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome (hEDS)**
This diagnostic checklist is for doctors across all disciplines to be able to diagnose EDS

 Distributed by The Ehlers-Danlos Society


Patient name: _____ DOB: _____ DOV: _____ Evaluator: _____

The clinical diagnosis of hypermobile EDS needs the simultaneous presence of all criteria, 1 and 2 and 3.

CRITERION 1 – Generalized Joint Hypermobility

One of the following selected:

≥6 pre-pubertal children and adolescents
 ≥5 pubertal men* and women* to age 50
 ≥4 men* and women* over the age of 50

Beighton Score: ____/9 

If Beighton Score is one point below age- and sex-specific cut off, two or more of the following must also be selected to meet criterion:

Can you now (or could you ever) place your hands flat on the floor without bending your knees?
 Can you now (or could you ever) bend your thumb to touch your forearm?
 As a child, did you amuse your friends by contorting your body into strange shapes or could you do the splits?
 As a child or teenager, did your shoulder or kneecap dislocate on more than one occasion?
 Do you consider yourself "double jointed"?

CRITERION 2 – Two or more of the following features (A, B, or C) must be present

Feature A (five must be present)

Unusually soft or velvety skin
 Mild skin hyperextensibility
 Unexplained striae distensae or rubrae at the back, groins, thighs, breasts and/or abdomen in adolescents, men or pre-pubertal women without a history of significant gain or loss of body fat or weight
 Bilateral piezogenic papules of the heel
 Recurrent or multiple abdominal hernia(s)
 Atrophic scarring involving at least two sites and without the formation of truly papyraceous and/or hemosideric scars as seen in classical EDS
 Pelvic floor, rectal, and/or uterine prolapse in children, men or nulliparous women without a history of morbid obesity or other known predisposing medical condition
 Dental crowding and high or narrow palate
 Arachnodactyly, as defined in one or more of the following:
(i) positive wrist sign (Walker sign) on both sides, (ii) positive thumb sign (Steinberg sign) on both sides
 Arm span-to-height ratio ≥1.05
 Mitral valve prolapse (MVP) mild or greater based on strict echocardiographic criteria
 Aortic root dilatation with Z-score >+2

Feature A total: ____/12

Feature B

Positive family history; one or more first-degree relatives independently meeting the current criteria for hEDS

Feature C (must have at least one)

Musculoskeletal pain in two or more limbs, recurring daily for at least 3 months
 Chronic, widespread pain for ≥3 months
 Recurrent joint dislocations or frank joint instability, in the absence of trauma

CRITERION 3 – All of the following prerequisites MUST be met

1. Absence of unusual skin fragility, which should prompt consideration of other types of EDS
2. Exclusion of other heritable and acquired connective tissue disorders, including autoimmune rheumatologic conditions. In patients with an acquired CTD (e.g. Lupus, Rheumatoid Arthritis, etc.), additional diagnosis of hEDS requires meeting both Features A and B of Criterion 2. Feature C of Criterion 2 (chronic pain and/or instability) cannot be counted toward a diagnosis of hEDS in this situation.
3. Exclusion of alternative diagnoses that may also include joint hypermobility by means of hypotonia and/or connective tissue laxity. Alternative diagnoses and diagnostic categories include, but are not limited to, neuromuscular disorders (e.g. Bethlem myopathy), other hereditary disorders of the connective tissue (e.g. other types of EDS, Loeys-Dietz syndrome, Marfan syndrome), and skeletal dysplasias (e.g. osteogenesis imperfecta). Exclusion of these considerations may be based upon history, physical examination, and/or molecular genetic testing, as indicated.

Diagnosis: _____

*Sex assigned at birth. Currently, we do not have data to provide specific additional guidance to individuals on changes in joint hypermobility following treatments that alter sex hormone levels.

• Diagnostische criteria hEDS:

<https://www.ehlers-danlos.com/heds-diagnostic-checklist/>

• Diagnostiek EDS: Malfait et al. 2017:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28306229/>

Malfait F et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):8-26.

• Diagnostiek HSD: Castori et al. 2017:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28145606/>

Castori M et al. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):148-157.