



EDS DIAGNOSTIEK 2017

De weg naar een EDS- en HSD-diagnose begint met een onderzoek. Dit omvat meestal volgende fysieke tests:

- een beoordeling van hypermobiliteit met behulp van de Beighton score om te beoordelen hoe mobiel de gewrichten zijn;*
- een onderzoek naar abnormale littekens en het testen van de huid om te bepalen hoe deze aanvoelt en hoeveel deze uitrekt;*
- er zal waarschijnlijk naar uw medische geschiedenis worden gekeken om te zoeken naar aandoeningen en problemen die verband houden met EDS of HSD, en een bespreking van uw familie om te helpen bepalen of EDS of HSD is geërfd;*
- aanvullende tests die volgens de arts nodig zijn*

Als u denkt dat u, of iemand die u kent, een van de Ehlers-Danlos Syndromen (EDS) of hypermobiliteitsspectrumstoornissen (HSD) heeft, moet u uw arts vragen uw symptomen te vergelijken met de nieuwe diagnostische criteria.

Als bij een direct familielid één van de Ehlers-Danlos Syndromen of HSD is vastgesteld, is het belangrijk dat deze een medische evaluatie heeft als ze ook symptomatisch zijn en problemen ervaren. Als de diagnose vasculaire EDS is gesteld, moeten alle directe familieleden zo snel mogelijk worden getest.

De meeste artsen zouden EDS en HSD moeten kunnen diagnosticeren. Omdat de Ehlers-Danlos Syndromen echter genetische aandoeningen zijn, verwijzen huisartsen hun patiënten vaak door naar een geneticus.

Genetici hebben gespecialiseerde ervaring in het bepalen welke testen nodig zijn om EDS en HSD te onderscheiden van de meer dan 200 andere erfelijke bindweefselaandoeningen.

Vroege diagnose is belangrijk - voor iedereen

Op dit moment zijn EDS en HSD niet te genezen, maar wel te behandelen. Vroege diagnose is belangrijk. Wanneer patiënten en hun medisch team weten met welk type EDS of HSD ze te maken hebben, kunnen ze de juiste behandelings-, therapie- en levensstijlaanpassingen bepalen die nodig zijn om een gezond, gelukkig en productief leven op te bouwen.

Diagnose bepaalt type

Diagnose van een EDS-subtype komt door degene te vinden die het meest overeenkomt met de symptomen van de patiënt. Er zijn klinische criteria die helpen bij het stellen van de diagnose; uw tekenen en symptomen zullen worden afgestemd op de belangrijkste en minder belangrijke criteria om het subtype te identificeren dat het meest volledig past. Er is een aanzienlijke overlap in symptomen tussen de EDS-subtypes en de andere bindweefselaandoeningen, waaronder HSD, en er

is ook veel variabiliteit daartussen. Dus een definitieve diagnose voor alle EDS-subtypen – behalve hypermobiele EDS (hEDS) – vereist ook bevestiging door testen om de verantwoordelijke variant voor het gen dat in elk subtype is aangetast, te identificeren. Deze moleculaire testresultaten vormen ook de basis voor genetische counseling voor onze families, begeleiding bij behandelingsopties voor onszelf en hulp bij het bereiken van onderzoeksdoelen.

Hypermobiele EDS, lichamelijk onderzoek en familiegeschiedenis

De genetische basis voor hypermobiele EDS is nog onbekend. Een hEDS-diagnose (of HSD) berust op de criteria, lichamelijk onderzoek en vaak een gedetailleerde familiegeschiedenis. De hEDS-criteria van 2017 stellen serieuze overweging vast van gezamenlijke hypermobiliteit met alle gerelateerde symptomen en aandoeningen, met hEDS aan het ene uiteinde van het spectrum. HSD kan niet minder nadelig zijn dan hEDS, zowel voor uw gezondheid als voor uw behandeling.

Naarmate meer mensen de diagnose krijgen, krijgen EDS en HSD de aandacht die nodig is om de kans te vergroten dat uitgebreid onderzoek uiteindelijk tot het vinden van die remedie kan leiden.

Diagnostische criteria uit 2017

1) KLASSIEKE EDS (cEDS)

Belangrijke criteria zijn:

1. overrekbaarheid van de huid en atrofische littekens; en
2. geeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit (GJH)

Er zijn negen kleine criteria. Minimale klinische normen die suggereren dat cEDS het eerste hoofdcriterium is, plus ofwel het tweede hoofdcriterium of ten minste drie minder belangrijke criteria.

Een definitieve diagnose vereist bevestiging door middel van moleculaire testen. Meer dan 90% van de personen met cEDS hebben een heterozygote mutatie in één van de genen die coderen voor type V-collageen (COL5A1 en COL5A2). Zelden kunnen specifieke mutaties in de genen die coderen voor collageen type I worden geassocieerd met de kenmerken van cEDS. Klassieke EDS wordt overgeërfd in het autosomaal dominante patroon.

Opmerkingen:

– De huid is overrekbaar als deze kan worden uitgerekt over een gestandaardiseerde afsnijding in de volgende gebieden: 1,5 cm voor het distale deel van de onderarmen en het dorsum van de handen; 3 cm voor nek, elleboog en knieën; 1 cm op het volaire oppervlak van de hand (palm).

– Abnormale littekens kunnen in ernst variëren. De meeste personen met cEDS hebben uitgebreide atrofische littekens op een aantal plaatsen. Een minderheid wordt milder getroffen. De relevantie van chirurgische littekens moet met voorzichtigheid worden overwogen bij klassieke EDS, ze kunnen normaal lijken bij patiënten met klassieke EDS als ze goed worden behandeld. Aτροφische chirurgische littekens kunnen in de algemene bevolking worden gevonden als gevolg van mechanische factoren en de plaats van de incisie.

– Gewrichtshypermobiliteit wordt beoordeeld volgens de Beighton-score; een Beighton-score van >5 wordt als positief beschouwd voor de aanwezigheid van gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit. Aangezien gewrichtshypermobiliteit afneemt met de leeftijd, kunnen patiënten met een Beighton-score <5/9 op basis van hun historische waarnemingen als positief worden beschouwd.

2) KLASSIEK-GELIJKENDE EDS (cEDS)

Belangrijke criteria zijn:

1. Hyperrekbaarheid van de huid met fluweelzachte huidtextuur en afwezigheid van atrofische littekens;
2. Gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit (GJH) met of zonder terugkerende dislocaties (meestal schouder en enkel);
3. Gemakkelijk gekneusde huid of spontane ecchymosen (verkleuringen van de huid als gevolg van een onderliggende bloeding).

Er zijn zeven kleine criteria. Minimale klinische normen die cEDS suggereren, zijn alle drie de belangrijkste criteria plus een familiegeschiedenis die compatibel is met autosomaal recessieve overdracht.

Een definitieve diagnose vereist moleculair testen; cEDS wordt veroorzaakt door een volledig gebrek aan Tenascin XB (vanwege biallele TNXB-mutaties, die leiden tot nonsense-gemedieerd mRNA-verval of biallele deletie van TNXB). TNXB is het enige gen dat is geassocieerd met cEDS. Klassiek gelijkende EDS wordt overgeërfd in het autosomaal recessieve patroon.

Opmerking: hyperrekbaarheid van de huid en hypermobiliteit van gewrichten worden gedefinieerd als in cEDS.

3) CARDIOVASCULAIRE EDS (cvEDS)

Belangrijke criteria zijn:

1. Ernstige progressieve hartkleproblemen (aortaklep, mitralisklep);
2. Huidbetrokkenheid: overrekbaarheid van de huid, atrofische littekens, dunne huid, gemakkelijk blauwe plekken krijgen;
3. Gewrichtshypermobiliteit (gegeneraliseerd of beperkt tot kleine gewrichten).

Er zijn vier kleine criteria. Minimale klinische standaarden die suggereren dat cvEDS het eerste belangrijke criterium is, plus een familiegeschiedenis die compatibel is met autosomaal recessieve transmissie, en ofwel één ander belangrijk criterium of minstens twee minder belangrijke criteria.

Een definitieve diagnose vereist bevestiging door moleculaire testen; cvEDS wordt veroorzaakt door een volledig ontbreken van de $\alpha 2$ -keten van type I-collageen als gevolg van biallele COL1A2-mutaties, die leiden tot nonsense-gemedieerd mRNA-verval. COL1A2 is het enige gen dat is geassocieerd met cvEDS. Cardiovasculaire EDS wordt overgeërfd in het autosomaal recessieve patroon.

4) VASCULAIRE EDS (vEDS)

Belangrijke criteria zijn :

1. Familiegeschiedenis van vEDS met gedocumenteerde oorzakelijke variant in COL3A1;
2. Arteriële ruptuur op jonge leeftijd;

3. Spontane sigmoïde colonperforatie bij afwezigheid van bekende divertikelziekte of andere darmpathologie;
4. Baarmoederruptuur tijdens het derde trimester bij afwezigheid van eerdere C-sectie en/of ernstige peripartum perineumscheuren; en
5. Carotis-caverneuze sinusfistel (CCSF) vorming bij afwezigheid van trauma.

Er zijn twaalf kleine criteria. Minimale klinische normen die suggereren dat diagnostische vEDS-onderzoeken moeten worden uitgevoerd, zijn: een familiegeschiedenis van de aandoening, arteriële ruptuur of dissectie bij personen jonger dan 40 jaar; onverklaarbare sigmoïde colonruptuur; of spontane pneumothorax in aanwezigheid van andere kenmerken die overeenkomen met vEDS. Testen op vEDS moet ook worden overwogen in aanwezigheid van een combinatie van de andere "minor" criteria.

Een definitieve diagnose vereist bevestiging door middel van moleculaire testen. Patiënten met vEDS hebben doorgaans een heterozygote mutatie in het COL3A1-gen, met de zeldzame uitzondering van specifieke heterozygote arginine-naar-cysteïnesubstitutiemutaties in COL1A1 die ook geassocieerd zijn met vasculaire fragiliteit en COL3A1-vEDS nabootsen. In zeer zeldzame gevallen kunnen biallele pathogene varianten in COL3A1 worden geïdentificeerd. Vasculaire EDS wordt overgeërfd in het autosomaal dominante patroon.

5) HYPERMOBIELE EDS (hEDS)

De diagnose van hypermobiele EDS (hEDS) blijft klinisch; er is nog geen moleculaire, genetische oorzaak geïdentificeerd, dus er is geen test beschikbaar voor bijna iedereen met hEDS.

Er is een klinisch spectrum variërend van asymptomatische gewrichtshypermobiliteit, via "niet-syndromale" hypermobilitet met secundaire manifestaties, tot hEDS.

Een diagnose van hEDS mag alleen worden gesteld aan degenen die aan alle criteria voldoen, wat zou moeten helpen bij onderzoeksinspanningen om de onderliggende genetische oorzaak/oorzaken te ontdekken, wat op zijn beurt de klinische behandeling kan helpen. Aangezien dit een klinische diagnose is, is het belangrijk om er relatief zeker van te zijn dat de diagnose niet een van de vele andere aandoeningen van het bindweefsel is. Hypermobiele EDS wordt overgeërfd in het autosomaal dominante patroon.

De klinische diagnose van hEDS vereist de gelijktijdige aanwezigheid van criteria 1 en 2 en 3. Dit is een complexe set criteria en er is veel meer detail dan in dit overzicht wordt gepresenteerd.

1) Gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit (GJH); en

2) Twee of meer van de volgende kenmerken moeten aanwezig zijn (A & B, A & C, B & C of A & B & C):

– Kenmerk A: systemische manifestaties van een meer algemene bindweefsel-aandoening (in totaal moeten vijf van de twaalf aanwezig zijn)

– Kenmerk B: positieve familiegeschiedenis, met een of meer eerstegraads familieleden die onafhankelijk van elkaar voldoen aan de huidige diagnostische criteria voor hEDS

– Kenmerk C: musculoskeletale complicaties (moet ten minste één van de drie hebben); en

3) Aan al deze voorwaarden moet worden voldaan: afwezigheid van ongewone kwetsbaarheid van de huid, uitsluiting van andere erfelijke en verworven bindweefsel-aandoeningen, waaronder auto-immun reumatologische aandoeningen, en uitsluiting van alternatieve diagnoses die ook gewrichtshypermobiliteit kunnen omvatten door middel van hypotonie en/of bindweefsellaaxiteit.

Er is een reeks aandoeningen die gepaard kunnen gaan met hEDS, hoewel er niet genoeg gegevens zijn om diagnostische criteria te worden. Hoewel ze geassocieerd zijn met hEDS, is niet bewezen dat ze het resultaat zijn van hEDS en zijn ze niet specifiek genoeg om criteria voor diagnose te zijn. Sommige hiervan omvatten slaapstoornissen, vermoeidheid, orthostatische tachycardie, functionele gastro-intestinale stoornissen, dysautonomie, angst en depressie. Deze aandoeningen kunnen de gewrichtssymptomen verzwakken; ze schaden vaak het dagelijks leven, en ze moeten worden overwogen en behandeld.

6) ARTROCHALASISCHE EDS (aEDS)

Belangrijke criteria zijn:

- 1. Congenitale bilaterale heupdislocatie;*
- 2. Ernstige GJH, met meerdere dislocaties/subluxaties; en*
- 3. Hyperextensie van de huid*

Er zijn vijf kleine criteria. Minimale criteria voor aEDS zijn aangeboren bilaterale heupdislocatie (hoofdcriterium 1) plus ofwel: hyperrekbaarheid van de huid (hoofdcriterium 3); of ernstige GJH (hoofdcriterium 2) met ten minste twee kleine criteria.

Een definitieve diagnose vereist bevestiging door moleculaire testen; aEDS wordt veroorzaakt door heterozygote mutaties in COL1A1 of COL1A2, die het gehele of gedeeltelijke verlies van exon 6 van het betreffende gen veroorzaken. Er zijn geen andere genen geassocieerd met aEDS. De afwezigheid van een oorzakelijke mutatie in COL1A1 of COL1A2 die leidt tot volledige of gedeeltelijke deletie van exon 6 van een van beide genen sluit de diagnose van aEDS uit. Arthrochalasische EDS wordt overgeërfd in het autosomaal dominante patroon.

7) DERMATOPARAXIS EDS (dEDS)

Er zijn negen hoofdcriteria en elf kleine criteria. Minimale criteria die wijzen op dEDS omvatten de twee belangrijkste criteria van extreme kwetsbaarheid van de huid en karakteristieke craniofaciale kenmerken, plus ofwel één ander belangrijk criterium, of drie minder belangrijke criteria.

Een definitieve diagnose vereist bevestiging door moleculaire testen; dEDS wordt veroorzaakt door biallele mutaties in ADAMTS2. Het is het enige gen dat geassocieerd is met dEDS. Dermatosparaxis EDS wordt overgeërfd in het autosomaal recessieve patroon.

8) KYFOSCOLIOTISCHE EDS (kEDS)

Belangrijke criteria zijn:

- 1. Congenitale spierhypotonie;*
- 2. Congenitale of vroege kyfoscoliose (progressief of niet-progressief); en*
- 3. GJH met dislocaties/subluxaties (vooral schouders, heupen en knieën).*

Er zijn tien secundaire criteria, evenals genspecifieke secundaire criteria (vier voor PLOD1 en vier voor FKBP14). Minimale criteria die suggestief zijn voor kEDS zijn 1 en 2 van de belangrijkste criteria - aangeboren spierhypotonie en aangeboren/vroeg beginnende kyfoscoliose - plus ofwel hoofdcriterium 3, of drie minder belangrijke criteria (algemeen of genspecifiek).

Een definitieve diagnose vereist bevestiging door middel van testen. De meerderheid van de patiënten met kEDS heeft biallele mutaties in *PLOD1*; recentelijk zijn biallele mutaties geïdentificeerd in *FKBP14* bij patiënten die een fenotype vertonen dat klinisch grotendeels overlapt met kEDS-*PLOD1*. Laboratoriumbevestiging moet beginnen met een urinetest met behulp van hoogwaardige vloeistofchromatografie (om de verhouding van lysyl-pyridinoline tot hydroxylysyl-pyridinoline-crosslinks te evalueren; een normale verhouding is ~0,2, terwijl het kEDS-*PLOD1*-bereik 2-9) is. Deze methode is snel en kosteneffectief en kan ook worden gebruikt om de pathogene status van een variant van onzekere betekenis te bepalen. Moleculaire analyse kan volgen als de urinetest normaal is. Terwijl de afwezigheid van een abnormale LP/HP-verhouding in de urine de diagnose van kEDS-*PLOD1* uitsluit, sluit de afwezigheid van de bevestigende genetische bevindingen de diagnose van kEDS niet uit, aangezien andere nog te ontdekken genen geassocieerd kunnen zijn met dit fenotype; alternatieve diagnoses moeten echter worden overwogen bij afwezigheid van *PLOD1*- of *FKBP14*-mutaties. Kyfoscotiatische EDS wordt overgeërfd in het autosomaal recessieve patroon.

9) BROOS HOORNVLIESSYNDROOM (BCS)

Belangrijke criteria zijn:

1. Dun hoornvlies, met of zonder ruptuur (centrale corneadikte vaak <400 µm);
2. Vroeg optredende progressieve keratoconus;
3. Vroeg optredende progressieve keratoglobus; en
4. Blauwe sclerae.

Er zijn veertien kleine criteria. Minimale criteria die vereist zijn om BCS voor te stellen, zijn het eerste hoofdcriterium, plus ofwel ten minste één ander belangrijk criterium; of drie kleine criteria.

Een definitieve diagnose vereist bevestiging door middel van moleculaire testen. BCS wordt veroorzaakt door biallele mutaties in ofwel *ZNF469* of *PRDM5*. Ten minste één familie met een klinisch BCS-fenotype herbergt geen mutaties in deze genen, wat suggereert dat ten minste één ander gen geassocieerd zou kunnen zijn met BCS. Het Broos Hoornvlies-syndroom wordt overgeërfd in het autosomaal recessieve patroon.

10) SPONDYLODYSPLASTISCHE EDS (spEDS)

Belangrijke criteria zijn:

1. Kleine gestalte (progressief in de kindertijd);
2. Spierhypotonie (variërend van ernstig aangeboren tot mild later optredend); en
3. Buigen van ledematen.

Er zijn vijf algemene secundaire criteria, plus genspecifieke criteria voor *B4GALT7*, *B3GALT6* en *SLC39A13*. Minimale criteria die nodig zijn om een diagnose voor spEDS te suggereren, zijn het eerste en tweede hoofdcriterium, plus karakteristieke radiografische afwijkingen en ten minste drie minder belangrijke criteria (algemeen of genspecifiek). Spondylodysplastische EDS wordt overgeërfd in het autosomaal recessieve patroon.

De definitieve diagnose vereist bevestiging door middel van moleculaire testen.

11) MUSCULOCONTRACTURALE EDS (mcEDS)

Belangrijke criteria zijn:

1. **Congenitale meervoudige contracturen, kenmerkende adductie-flexie contracturen en/of talipes equinovarus (klompvoet);**
2. **Karakteristieke craniofaciale kenmerken, die duidelijk zijn bij de geboorte of in de vroege kinderjaren; en**
3. **Kenmerkende huidkenmerken, waaronder hyperrekbaarheid van de huid, gemakkelijk blauwe plekken krijgen, broosheid van de huid met atrofische littekens, toegenomen handpalmrimpels.**

Er zijn vijftien kleine criteria. De minimumcriteria die vereist zijn om mcEDS voor te stellen zijn: bij de geboorte of in de vroege kinderjaren, de belangrijkste criteria 1 en 2; in adolescentie en volwassenheid, hoofdcriteria 1 en 3.

Een definitieve diagnose vereist bevestiging door middel van moleculaire testen. Musculocontracturale EDS wordt veroorzaakt door biallele mutaties in CHST14. Er zijn enkele mutaties geïdentificeerd in het DSE-gen bij patiënten met een vergelijkbaar fenotype. Musculocontracturale EDS wordt overgeërfd in het autosomaal recessieve patroon.

12) MYOPATHISCHE EDS (mEDS)

Belangrijke criteria zijn:

1. **Congenitale spierhypotonie en/of spieratrofie, die verbetert met de leeftijd;**
2. **Proximale gewrichtscontracturen (knie, heup en elleboog); en**
3. **Hypermobiliteit van distale gewrichten.**

Er zijn vier kleine criteria. De minimale criteria die nodig zijn om een diagnose van mEDS te suggereren, zijn het eerste hoofdcriterium plus ofwel één ander hoofdcriterium, of drie minder belangrijke criteria.

Een definitieve diagnose vereist moleculair testen; mEDS wordt veroorzaakt door heterozygote of biallele mutaties in COL12A1, en het klinische fenotype overlapt sterk met collageen type VI-gerelateerde myopathieën. Het is momenteel niet bekend of andere, nog te ontdekken genen geassocieerd zijn met dit fenotype. Als er geen COL12A1-mutaties worden geïdentificeerd, moeten alternatieve diagnoses, met name collageen VI-gerelateerde Ullrich Congenitale spierdystrofie en Bethlem-myopathie, worden overwogen. Myopathische EDS wordt geërfd in het autosomaal dominante of het autosomaal recessieve patroon.

13) PARADONTALE EDS (pEDS)

Belangrijke criteria zijn :

1. **Ernstige en hardnekkige parodontitis op jonge leeftijd (kindertijd of adolescentie);**
2. **Gebrek aan aangehecht tandvlees;**
3. **Pretibiale plaques; en**
4. **Familiegeschiedenis van een eerstegraads familielid die voldoet aan klinische criteria.**

Er zijn acht kleine criteria. De minimale criteria die vereist zijn om pEDS voor te stellen, zijn het eerste criterium of het tweede criterium, plus ten minste twee andere hoofdcriteria en één ondergeschikt criterium.

Een definitieve diagnose vereist moleculair testen; pEDS wordt veroorzaakt door heterozygote gain-of-function-mutaties in C1R of C1S. Op dit moment kan niet worden gezegd of afwezigheid van een C1R- of C1S-mutatie de diagnose uitsluit omdat de ervaring met de moleculaire diagnose beperkt is. Parodontale EDS (pEDS) wordt overgeërfd in het autosomaal dominante patroon.

PATHOGENETISCHE MECHANISMEN DIE AAN DE BASIS LIGGEN VAN DE EHLERS-DANLOS SYNDROMEN

Er is een aanvullende genetische classificatiestructuur van EDS in groepen op basis van overeenkomsten in de manier waarop de verantwoordelijke genen het lichaam beïnvloeden.

Groep A: Aandoeningen van de primaire structuur van collageen en de verwerking van collageen, bestaande uit cEDS, vEDS, aEDS, dEDS en cvEDS.

Groep B: Aandoeningen van collageenvouwing en collageenverknoping, bestaande uit kEDS-PLOD1 en kEDSS-FKB14.

Groep C: Aandoeningen van structuur en functie van de myomatrix, bestaande uit cIEDS en mEDS.

Groep D: Aandoeningen van de biosynthese van glycosaminoglycaan, bestaande uit spEDS-B4GALT7, spEDS-b3GALT6, mcEDS-CHST14 en mcEDS-DSE.

Groep E: defecten in de complementroute, bestaande uit pEDS.

Groep F: Aandoeningen van intracellulaire processen, bestaande uit spEDS-SLC39A13 en BCS.

Groep G: onopgeloste vormen van EDS, bestaande uit hEDS.

Aandoeningen die niet langer in het EDS-spectrum zijn opgenomen, zijn occipitale hoornsyndroom, fibronectine-deficiëntie (EDS X), familiale articulaire hypermobiliteit (EDS XI), X-gebonden EDS met spierhematoom (EDS V) en filamine A-gerelateerde EDS met periventriculaire nodulaire heterotopie .

BRON: The Ehlers-Danlos Society