



# KADER VOOR DE CLASSIFICATIE VAN GEWRICHTSHYPERMOBILITEIT EN GERELATEERDE AANDOENINGEN

## VOOR NIET-EXPERTS

**BRON: THE EHLERS-DANLOS SOCIETY.** Dit artikel is een bewerking van Marco Castori, Brad Tinkle, Howard Levy, Rodney Grahame, Fransiska Malfait en Alan Hakim, door Benjamin Guscott. Een raamwerk voor de classificatie van gewrichtshypermobiliteit en gerelateerde aandoeningen. *Am J Med Genet Deel C Semin Med Genet* 175C:148-157.

*Gewrichtshypermobiliteit is een kenmerk dat vaak wordt aangetroffen bij veel andere aandoeningen. In dit artikel wordt de terminologie van gewrichtshypermobiliteit en aanverwante aandoeningen samengevat. Verschillende soorten gewrichtshypermobiliteit, de secundaire effecten en een vereenvoudigde categorisering worden gepresenteerd. Het concept van een spectrum van ziekten wordt geïntroduceerd. Een groep hypermobiliteitsspectrumstoornissen (HSD's) wordt voorgesteld als een diagnostisch label voor patiënten met symptomen van gewrichtshypermobiliteit, maar die niet overeenkomen met een specifieke gewrichtshypermobiliteitsstoornis.*

### Inleiding

*Tijdens de laatste twee decennia heeft de identificatie van meer dan een dozijn nieuwe genen, die aan de basis liggen van EDS-varianten, ons begrip van het bindweefsel vergroot en nieuwe hulpmiddelen toegevoegd voor de diagnose en behandeling van patiënten. Veel EDS-patiënten hebben echter nog steeds geen laboratoriumbevestiging en dit gebrek aan kennis draagt bij aan de last van de patiënten terwijl ze worstelen om de juiste behandeling en zorg te vinden. Dit is meestal het geval voor personen die getroffen zijn door de twee grotendeels overlappende aandoeningen die voorheen het Ehlers-Danlos Syndroom, het hypermobiliteitstype (EDS-HT) en het gewrichtshypermobiliteitssyndroom (JHS) werden genoemd.*

*De inconsistentie van klinische symptomen kwam voort uit de mening van deskundigen; een studie toonde aan dat een aanzienlijk deel van de patiënten zowel aan JHS als aan EDS-HT voldoet. De nieuwe classificatie voor EDS stelt een uniforme reeks criteria voor en dit voor een enkele entiteit, genaamd hypermobile EDS (hEDS). Maar vele patiënten met symptomatische gewrichtshypermobiliteit (JH) en/of kenmerken van hEDS, die niet aan de strengere criteria voldoen, vallen uit de boot. De classificatie van dergelijke gevallen is nodig.*

## Gewrichtshypermobiliteit

*Gewrichtshypermobiliteit (JH) is de algemeen aanvaarde term om het vermogen te definiëren dat een gewricht (of een groep gewrichten) heeft om buiten de normale grenzen te komen. Daarom is JH eerder een descriptor dan een diagnose. JH kan bestaan als een geïsoleerde bevinding, maar is vaak een kenmerk van een grotere diagnose. Synoniemen van JH zijn gewrichtslaxiteit en hypermobile gewrichten. In het algemeen wordt gewrichtshyperlaxiteit vaak beschouwd als een ander synoniem van JH. Vaststellen of een gewricht hypermobiel is of niet is een relatief gemakkelijke taak en wordt uitgevoerd door (i) professionele hulpmiddelen, zoals de orthopedische goniometer; (ii) het volgen van specifieke procedures; en (iii) het vergelijken van het gemeten bewegingsbereik (ROM) met normale parameters.*

*Wanneer JH wordt waargenomen bij een of enkele soorten gewrichten (meestal minder dan vijf), kan dit worden gedefinieerd als gelokaliseerde gewrichtshypermobiliteit (LJH). Bij personen met JH op meerdere plaatsen (meestal vijf of meer), heeft de term gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit (GJH) de voorkeur.*

*De klinische praktijk en de literatuur suggereren het bestaan van twee aanvullende vormen van JH. Perifere gewrichtshypermobiliteit (PJH) is een potentieel discrete vorm van JH die alleen zichtbaar is in de handen en/of voeten. Het wordt niet gedefinieerd als gelokaliseerd vanwege betrokkenheid van de vier ledematen, maar tegelijkertijd onderscheidt PJH zich van GJH door de afwezigheid van grote gewrichtsbetrokkenheid.*

*Gewrichtsinstabiliteit (JI) is in het verleden gebruikt als synoniem voor JH. JI geeft echter het pathologische proces aan dat zich manifesteert met terugkerende schade, terwijl JH een bredere aandoening is van overmatige beweging van het gewricht. JI kan worden beschouwd als een mogelijke complicatie van JH, die op zijn beurt geen symptomen vertoont. Niet alle onstabiele gewrichten zijn hypermobiel.*

*De recente waarneming van een hoog percentage zenuwproblemen bij volwassenen met veelvoorkomende EDS-subtypes kan betekenen dat er een direct verband bestaat tussen de bindweefselfunctie en abnormale pijn.*

*Het is gebruikelijk om JH te vinden in combinatie met een verminderd gevoel voor positie en spierzwakte. Verminderd positiegevoel en spierkracht beïnvloeden elkaar aanzienlijk en kunnen een vicieuze cirkel veroorzaken van toenemende beperking van activiteiten van het dagelijks leven bij mensen met EDS. JH is vaak asymptomatisch. Artsen herkennen JH meestal wanneer het gepaard gaat met aanvullende symptomen. Patronen van JH-gerelateerde problemen zijn zeer variabel en worden sterk beïnvloed door andere factoren (bijv. mechanische krachten, levensstijl, ongevallen). Ze zijn niet direct te wijten aan de onderliggende oorzaak van de JH, maar zijn secundaire effecten.*

*EDS is waarschijnlijk de standaarddiagnose van veel patiënten met meerdere manifestaties in combinatie met JH. Andere erfelijke aandoeningen van het zachte bindweefsel met JH omvatten het Marfan-syndroom. Moleculaire ontdekkingen hebben de identificatie mogelijk gemaakt van een toenemend aantal ongewone, zeldzame en ultra-zeldzame aandoeningen met JH.*

*Voor patiënten die door dergelijke aandoeningen worden getroffen, is moleculair testen meestal het ultieme hulpmiddel om de juiste diagnose te stellen.*

*Voor de hypermobile variant van EDS is er echter geen genetische marker bekend. Daarom blijft de diagnose hEDS een klinische diagnose.*

## Gewrichtshypermobiliteit classificeren

We stellen voor dat personen met JH als volgt kunnen worden ingedeeld:

1. Personen met LJH, PJH of GJH zonder symptomen.
2. Personen met een goed gedefinieerde stoornis met JH, waaronder hEDS.
3. Personen met symptomen geassocieerd met JH maar die niet voldoen aan de criteria/diagnose voor een syndroom.

Voor deze personen wordt de term hypermobiliteitsspectrumstoornis(sen) (HSD's) voorgesteld.

JH kan zonder symptomen optreden bij meerdere personen uit dezelfde familie, met of zonder dat hEDS in die familie voorkomt.

HSD's zijn een groep aandoeningen die verband houden met JH en zijn bedoeld als beschrijvende en uitsluitingsdiagnose. Ze zijn te onderscheiden van hEDS en de andere aandoeningen met JH omdat HSD's meestal beperkt zijn tot spieren, gewrichten en botten. Bij deze patiënten is een beperkte uitbreiding naar andere organen en weefsels mogelijk, maar voldoet deze niet aan de criteria voor een van de verschillende EDS-typen. Daarom zijn HSD's meestal bedoeld als alternatieve labels voor patiënten met symptomatische JH die geen zeldzaam type EDS hebben en niet voldoen aan de criteria voor hEDS.

Hoewel HSD's JH delen met de andere specifieke aandoeningen en in het bijzonder met EDS, is het op dit moment voorbarig om HSD's te definiëren als erfelijke aandoeningen. In feite blijft hun basis onbekend. Publicaties laten een verband zien tussen GJH en andere aandoeningen, en dan vooral met angststoornissen, hoge hartslag bij staan, gastro-intestinale aandoeningen en bekken- en blaasdisfunctie. Deze associaties zijn vaak reëel en relevant en kunnen vaak worden aangetroffen in aandoeningen met JH, in het bijzonder hEDS, die van invloed zijn op de levenskwaliteit en de zorg van getroffen personen. Deze complicaties moeten worden gedefinieerd als JH-gerelateerde comorbiditeiten.

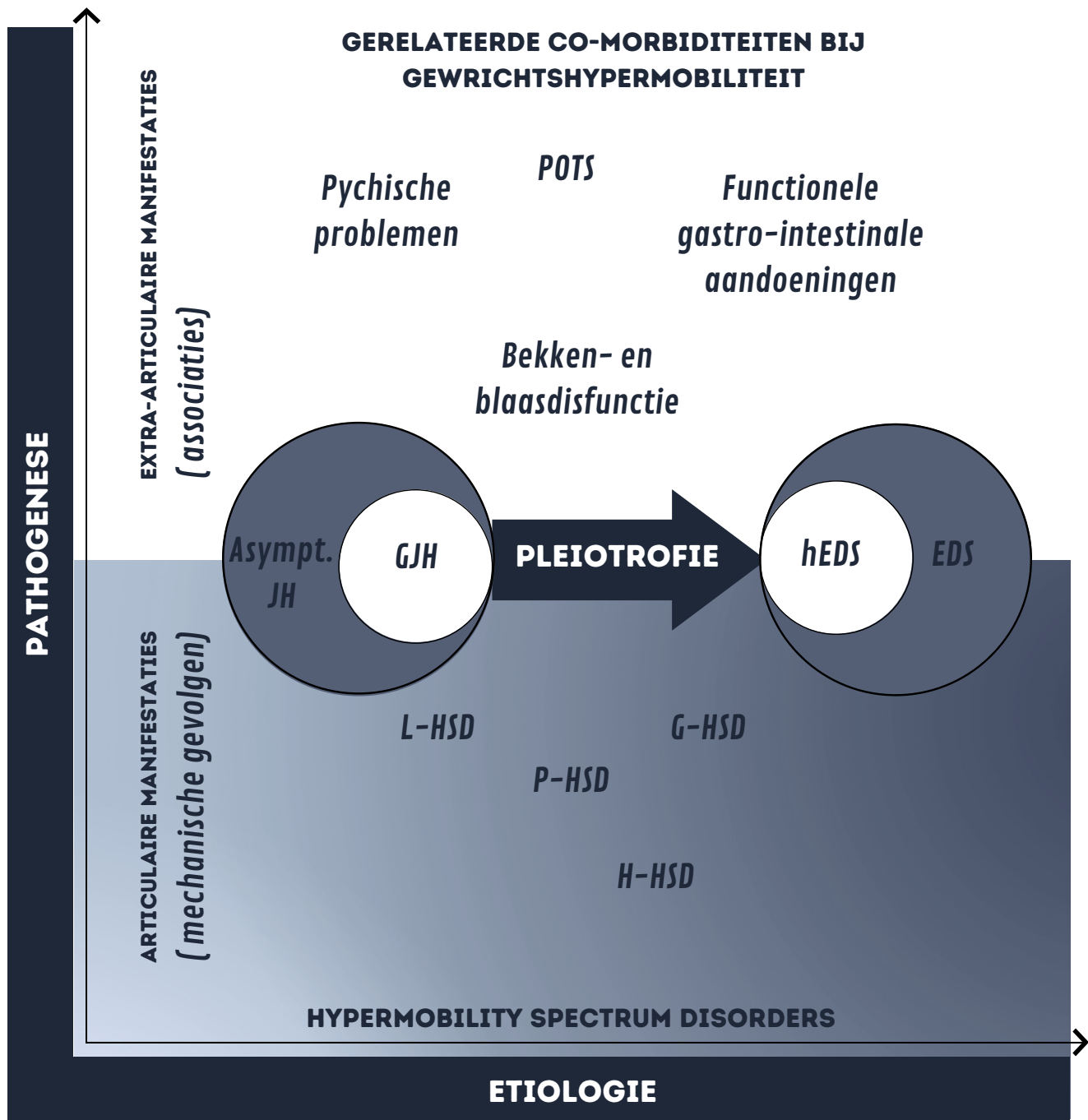
### Het spectrum

Asymptomatische JH-, hEDS- en HSD's-manifestaties zijn variabel maar overlappen elkaar grotendeels, dus kunnen worden gezien in termen van een enkel spectrum, variërend van asymptotische JH tot volledige hEDS die door de verschillende HSD's gaat. Het bestaan van dit spectrum is te wijten aan de mogelijkheid van overgang van het ene type naar het andere.

Deze benadering kan relevant zijn voor het diagnosticeren van patiënten die het risico lopen tekenen van hEDS te ontwikkelen, of mensen met HSD die beter worden. De nieuwe terminologie actualiseert en vervangt alle eerdere termen om patiënten met JH te definiëren, maar zonder een bewezen specifieke aandoening.

Schema van de terminologie die is geïntroduceerd door de nieuwe classificatie voor Ehlers-Danlos Syndroom (EDS) en gewrichtshypermobiliteit (JH). De variabiliteit wordt weergegeven door de verticale (ziekteontwikkeling) en horizontale (ziekteoorzaak) lijnen. In het midden de relaties tussen asymptotische JH en EDS. Gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit (GJH) en hypermobile EDS (hEDS) worden gemarkeerd als de dichtst tegen elkaar liggende types, daaronder het "domein" van de hypermobiliteitsspectrumstoornissen (HSD's) zoals beschreven in dit artikel. HSD's groeperen JH plus een of meer van zijn andere manifestaties, maar voldoen niet aan de criteria voor welk type EDS dan ook. Boven JH en EDS, het brede spectrum van JH-gerelateerde aandoeningen die kunnen optreden.

JH-gerelateerde aandoeningen omvatten een groeiende groep veelvoorkomende aandoeningen die een verband vertonen met JH, maar hun oorzaak en ontwikkeling wordt gecompliceerd door een verscheidenheid aan verworven factoren. EDS, Ehlers-Danlos Syndroom (verschillende types).



**Pathogenese:** de manier waarop de ziekte zich ontwikkelt

**Etiologie:** de oorzaak van ziekten en aandoeningen

**Pleiotrofie:** de productie door één enkel gen van schijnbaar niet gerelateerde effecten

**Articular:** van of met betrekking van een gewricht of de gewrichten

**JH:** gewrichtshypermobiliteit

**GJH:** gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit

**hEDS:** hypermobiel Ehlers-Danlos Syndroom

**L-HSD:** gelokaliseerde gewrichtshypermobiliteitsspectrumstoornissen

**P-HSD:** perifere gewrichtshypermobiliteitsspectrumstoornissen

**H-HSD:** historische gewrichtshypermobiliteitsspectrumstoornissen

**G-HSD:** generaliseerde gewrichtshypermobiliteitsspectrumstoornissen

**POTS:** Posturaal orthostatisch tachycardie syndroom

## **Conclusies en de toekomst**

*Het is een uitdaging om orde te scheppen op het gebied van JH en er is nog veel meer werk nodig om een volledig beeld te krijgen van wat JH vertegenwoordigt voor de menselijke gezondheid en ziekte. De restyling van JH en gerelateerde aandoeningen is niet bedoeld als een rigide regel voor medische en niet-medische professionals, maar als een bijgewerkt kader op basis van een breder perspectief en op de meest recent beschikbare gegevens om meer onderzoek te stimuleren. Het ontleden van de basis van hEDS, HSD's en asymptomatische JH zou een van de toekomstige doelen van de wetenschappelijke gemeenschap kunnen zijn. Deze kennis zal de classificatie van patiënten zeker vergemakkelijken en misschien een betere beslissing mogelijk maken over het gebruik van medische en economische middelen. Tegelijkertijd is het onderzoeken van de verbanden tussen JH, zijn manifestaties en mechanismen die ten grondslag liggen aan de JH-gerelateerde problemen, de grootste uitdaging voor degenen die betrokken zijn bij de dagelijkse behandeling van patiënten met JH.*