



# **HYPERMOBIEEL EHLERS-DANLOS SYNDROOM: KLINISCHE BESCHRIJVING EN NATUURLIJKE GESCHIEDENIS**

## **VOOR NIET-EXPERTS**

**BRON: THE EHLERS-DANLOS SOCIETY.** Dit artikel is een bewerking van Brad Tinkle, Marco Castori, Britta Berglund, Helen Cohen, Rodney Grahame, Hanadi Kazkaz en Howard Levy, en Benjamin Guscott 2017. *Hypermobiel Ehlers-Danlos syndroom (ook bekend als Ehlers-Danlos syndroom Type III en Ehlers-Danlos syndroom hypermobiliteitstype) : Klinische beschrijving en natuurlijke geschiedenis. Am J Med Genet Deel C Semin Med Genet 9999C:1–22.*

*Hypermobiel type Ehlers-Danlos Syndroom (hEDS) is het meest voorkomende subtype van het Ehlers-Danlos Syndroom (EDS) en mogelijk de meest voorkomende van alle erfelijke bindweefselaandoeningen (HDCT, Hereditary Disorders of Connective Tissue). Het nieuwe EDS-classificatiesysteem vervangt de diagnose van Ehlers-Danlos syndroom Type III/ Ehlers-Danlos syndroom Hypermobiliteitstype (EDS-III / EDS-HT) en gewrichtshypermobiliteitssyndroom (JHS).*

*Veel mensen die eerder de diagnose EDS-III, EDS-HT of JHS kregen toegewezen, voldoen aan de criteria voor hEDS; sommigen zullen in plaats daarvan worden geclassificeerd als hypermobiliteitsspectrumstoornissen (HSD). De nieuwe criteria voor hEDS zijn nu strenger, bedoeld voor een meer consistente en gerichte identificatie, in de hoop een beter begrip te krijgen van de oorzaak(en) en het verloop (natuurlijke geschiedenis) van de aandoening. Met strengere criteria is er een grotere kans om de specifieke redenen te vinden waarom en hoe de ziekte ontstaat. Met meer begrip ontstaat er een grotere kans op positieve veranderingen voor mensen met hEDS: het bevorderen van zeer gericht onderzoek, het bereiken van succesvolle zorg en uiteindelijk het maximaliseren van de levenskwaliteit voor mensen met hEDS.*

*hEDS wordt voornamelijk geïdentificeerd door gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit (GJH), bijkomende gewrichtsproblemen en duidelijke huidverschijnselen, die minder ernstig zijn dan die die worden gezien bij Klassiek-gelijkend EDS (cEDS) of Vasculaire EDS (vEDS). hEDS is meer dan "alleen GJH" plus een paar items uit een checklist met bevindingen. Om de aard van hEDS zo goed mogelijk te begrijpen, moeten mensen met hEDS en degenen die voor hen zorgen vertrouwd raken met de aandoening.*

## **Prevalentie van hEDS:**

*EDS komt voor bij ten minste 1 op 5000 van de bevolking, waarvan 80-90% gevallen van hEDS kunnen zijn. Nauwkeurige schattingen voor het optreden van hEDS ontbreken, maar er wordt aangenomen dat minimaal 1 op de 5000 mensen EDS heeft, waarvan 80-90% gevallen hEDS zijn. Hoge schattingen onder het vorige classificatiesysteem geven cijfers die suggereren dat tot 2 miljoen mensen in het VK, 10 miljoen in de VS, 17 miljoen in Europa en 255 miljoen wereldwijd hEDS hebben. De nieuwe classificatie van hEDS is selectiever, dus cijfers zullen lager zijn dan eerder gemeld.*

## **Genetica: we moeten nog veel leren over de onderliggende genetica van hEDS**

*Op dit moment is er geen enkele genmutatie geïdentificeerd die hEDS veroorzaakt. hEDS wordt waarschijnlijk veroorzaakt door veel verschillende genetische veranderingen. Met de striktere classificatie van hEDS en meer diepgaande genetische studies, moeten aanvullende hEDS-gerelateerde genen worden geïdentificeerd. Identificatie van genetische oorzaken voor hEDS kan ertoe leiden dat het verder wordt opgesplitst in specifieke hEDS-subtypes, of kan ertoe leiden dat hEDS opnieuw wordt gedefinieerd of vervangen door meerdere nieuwe specifieke EDS-types, op een manier die vergelijkbaar is met hoe klassiek-gelijkende EDS (clEDS) heeft gedefinieerd als een nieuw EDS-type omdat de genetische oorzaak is geïdentificeerd.*

*hEDS heeft een kans van ongeveer 50% om aan elk kind te worden doorgegeven (autosomale dominantie), maar andere patronen van overerving kunnen deze aandoening in bepaalde families verklaren. hEDS-overerving is enigszins moeilijk te analyseren, omdat hEDS gedurende een groot deel van het leven mild kan zijn, of vergeleken kan worden met naaste familieleden met de stoornis, of zelfs een generatie lijkt "over te slaan". Dit kan gedeeltelijk zijn omdat JH sterk wordt beïnvloed door leeftijd, geslacht en gewicht. De reden voor een waargenomen overmaat aan vrouwen is niet bekend, maar dit kan komen doordat geslachtshormonen een grotere invloed hebben op JH. De beste manier om hEDS te beschrijven is als een autosomaal dominante aandoening die wordt beïnvloed door leeftijd en geslacht, met symptomen die vaker voorkomen bij vrouwen.*

## **Natuurlijke historie: wat gebeurt er bij mensen met hEDS?**

*Als een persoon hEDS heeft, zal dit hem waarschijnlijk gedurende zijn hele leven op verschillende manieren beïnvloeden, en de persoon kan worden gediagnosticeerd met vele andere aandoeningen waarvan bekend is dat ze voorkomen bij mensen met hEDS. In een onderzoek uit 2010 werden bijvoorbeeld drie ziektefasen voorgesteld: een fase van "hypermobiliteit", een fase van "pijn" en een fase van "stijfheid". Als alternatief hebben bestaande studies geleid tot speculatie dat er een natuurlijke overgang is van EDS-HT naar GJH met de leeftijd.*

*Bestaande onderzoeken tonen aan dat kinderen met hEDS die pijn ervaren, meer kans hebben op pijn die beperkt is tot de onderste ledematen (bijv. "groeipijn") en pijn veroorzaakt door repetitieve taken zoals schrijven in de schoolomgeving. Kinderen met hEDS kunnen een slechte coördinatie hebben. De "pijn"-fase gaat vaak gepaard met diagnose van fibromyalgie of andere langdurige (chronische) pijn aandoeningen en misschien chronische vermoeidheid, meestal beginnend in het tweede tot vierde decennium en vergezeld van chronische pijn, hoofdpijn, spijsverteringsstoornissen, enz. De fase van "stijfheid" wordt bij slechts enkele personen gezien en helaas voor hen kunnen de symptomen van de fase van "pijn" aanhouden en escaleren, en de functionaliteit kan over het algemeen aanzienlijk worden verminderd.*

## Aandoeningen die vaak voorkomen bij personen met hEDS

Pijn: Ja, hEDS KAN aanzienlijke pijn veroorzaken!

Onopgeleide artsen doen maar al te vaak nadrukkelijke uitspraken als: "Het Ehlers-Danlos Syndroom kan geen pijn veroorzaken!" Hoewel hEDS niet noodzakelijkerwijs significante pijn veroorzaakt voor elke persoon die aan de diagnostische criteria voldoet, zullen velen met hEDS gedurende een deel van hun leven aanzienlijke pijn ontwikkelen. Elke arts die het feit ontkracht dat hEDS aanzienlijke pijn kan veroorzaken, kan een zeer negatieve invloed hebben, niet alleen op het succes van de relatie tussen arts en patiënt, maar ook op de levenskwaliteit van mensen met hEDS.

Gezondheidswerkers moeten begrijpen dat het optreden van significante pijn voor veel personen met hEDS goed wordt ondersteund in de literatuur en een logisch voorgestelde of bewezen oorzaak heeft. In feite worden gewrichts-/spierpijn in twee of meer ledematen (dagelijks terugkerend,  $\geq 3$  maanden) en langdurige wijdverspreide pijn ( $\geq 3$  maanden) specifiek beschouwd als een onderdeel van de criteria voor de diagnose van hEDS.

Huid en bindweefsel:

mensen met hEDS hoeven GEEN diep rekbaar huid te hebben!

Met name bij hEDS verschilt de mate van zachtheid, rekbaarheid, kwetsbaarheid, kneuzingen en slechte wondgenezing van de huid van "normale" personen, maar is mild in vergelijking met andere soorten EDS. Clinici die niet op de hoogte zijn van de classificatie van EDS-types, verwachten vaak dat alle EDS-types ernstige huidveranderingen vertonen, zoals die waargenomen bij personen met cEDS en vEDS. Milde rekbaarheid van de huid (in plaats van ernstige) wordt duidelijk beschouwd als een systemische manifestatie in de criteria voor klinische diagnose van hEDS.

Striae is niet onvermijdelijk bij hEDS, maar ze komen vaak voor bij personen met hEDS tijdens groeisurten bij adolescenten en zijn niet noodzakelijk het gevolg van snelle gewichtstoename. De afwezigheid van striae mag geen argument zijn tegen een diagnose van hEDS. Andere weefsels die in hEDS kunnen falen, zijn de beschermende bedekkingen rond organen. Zwakte in dit bindweefsel in hEDS resulteert vaak in een hernia (weefsels of organen die doordrukken). Hernia's kunnen ook vaker voorkomen bij personen met hEDS die een buikoperatie ondergaan, zoals laparotomie of C-sectie.

Vermoeidheid:

Chronische vermoeidheid is een van de meest voorkomende complicaties bij personen met hEDS

Chronische, slopende vermoeidheid komt veel voor bij hEDS en dergelijke vermoeidheid heeft een aanzienlijke impact op het mentale en fysieke functioneren en uiteindelijk op de levenskwaliteit. Patiënten met hEDS zullen vaak voldoen aan de criteria voor het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS). Een diagnose van CVS bij een persoon die ook aan de criteria voor hEDS voldoet, mag in geen geval betekenen dat hEDS moet worden genegeerd. hEDS wordt beschouwd als een specifieke oorzaak van chronische vermoeidheid, terwijl CVS wordt beschouwd als een syndroom met onbekende oorzaak; in dit geval zou de diagnose van CVS beter in twijfel worden getrokken.

Cardiovasculair:

Hoewel aandoeningen van het hart en de bloedvaten kunnen optreden bij hEDS, zijn ze meestal niet levensbedreigend, maar verdienen ze individuele aandacht

Hart- en bloedvataandoeningen die optreden bij hEDS omvatten hartklep- en vaatdisfunctie, waaronder mitralisklepprolaps (MVP) en aortaworteldilatatie. Problemen met bloeddruk en hartslag kunnen ook optreden, waar-

onder posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS), neuraal gemedieerde hypotensie (NMH) en orthostatische intolerantie. Degenen met bloeddrukveranderingen kunnen ook bijna-flauwvallen of flauwvallen ervaren.

#### Gastro-intestinale (GI) aandoeningen:

problemen met het spijsverteringsstelsel komen met hoge frequentie voor bij hEDS

Maar liefst 75% van de mensen met hEDS zal tijdens hun leven waarschijnlijk problemen ondervinden met de functie van hun spijsverteringsstelsel. Problemen kunnen overal in het spijsverteringsstelsel voorkomen, inclusief de mond en keel (bijvoorbeeld kauwen en slikken), naast de functies van de rest van het maagdarmkanaal. Aandoeningen zijn onder meer slechte beweging van materiaal langs het kanaal, reflux, brandend maagzuur, buikpijn, opgeblazen gevoel, prikkelbare darm, diarree, constipatie of incontinentie. Structurele problemen komen vaker voor bij mensen met hEDS dan bij de algemene bevolking, waaronder hernia's, verschuiving van inwendige organen en rectale prolaps. De relatie tussen alle structurele afwijkingen en hEDS vereist nader onderzoek.

#### Dysautonomie:

"Fight or Flight" en "Rest and Digest" functioneren slecht voor een meerderheid met hEDS

Een uitgebreide hoeveelheid literatuur wijst duidelijk op frequente problemen met onvrijwillige lichaamsfuncties (dysautonomie) bij hEDS. Problemen met onwillekeurige lichaamsfuncties kunnen leiden tot vermoeidheid, duizeligheid, flauwvallen, geheugenveranderingen, slechte concentratie, verminderde zweetproductie, veranderingen in darmbewegingen, blaasdisfunctie en/of bepaalde psychologische eigenschappen. Dysautonomie kan een verwoestende manifestatie van hEDS zijn en voor sommige patiënten heeft het een diepere invloed op hun levenskwaliteit dan gewrichtsinstabiliteit, pijn of enig ander aspect van de aandoening.

#### Botdichtheid:

Bestaand bewijs geeft niet duidelijk aan dat hEDS naar verwachting een lage botdichtheid of een verhoogd risico op fragiliteitsfracturen veroorzaakt. Zorgvuldig onderzoek is nodig.

Hoewel bestaande studies een verband hebben gesuggereerd tussen verschillende EDS-types en aandoeningen zoals osteoporose (lage botdichtheid) en osteopenie (lage botmineralisatie), hebben mensen met EDS vaak een aanzienlijk verminderde activiteit en, in plaats van enige verandering in botdichtheid of mineralisatie die direct toe te schrijven is aan EDS, moet verandering in botdichtheid of mineralisatie worden beschouwd als een direct gevolg van verminderde activiteit. Botgezondheid mag niet worden genegeerd bij hEDS.

#### Artrose:

Ja, hEDS verhoogt de gevoeligheid van gewrichten voor artrose

Artrose (afbraak van gewrichten) wordt in de literatuur al tientallen jaren beschreven als een mogelijk langetermijngevolg van JH. Aangezien JH een kenmerk van hEDS is en van JH wordt erkend dat het artrose veroorzaakt, zou logischerwijs verwacht kunnen worden dat hEDS veel van degenen met de aandoening vatbaar maakt voor artrose. Evenzo is artrose zeker niet universeel voor alle personen met JH, dus het mag NIET worden verwacht dat het onvermijdelijk is voor alle mensen met hEDS.

#### Hoofdpijn:

hEDS kan om verschillende redenen leiden tot ernstige of slopende hoofdpijn

Het is bekend dat hoofdpijn in het algemeen, evenals migraine in het bijzonder, vaker voorkomt bij personen met EDS dan bij de algemene bevolking. Hoofdpijn bij hEDS wordt verondersteld vele oorzaken te hebben.

*Dit met mogelijke mechanismen zoals instabiliteit, spanning of spierspasmen in de nek, disfunctie van het kaakgewricht en/of bijwerkingen van medicijnen. De hoofdpijn varieert in type en ernst bij alle personen met hEDS die hoofdpijn hebben. Sommigen vinden hoofdpijn de meest invaliderende manifestatie van hEDS.*

**Temporomandibulaire gewrichts- en tandheelkundige problemen: tandartsen, orthodontisten en kaakchirurgen zijn mogelijk de eersten die een diagnose van hEDS overwegen**

*Een hypermobiel kaakgewricht heeft meer kans op disfunctie dan een niet-hypermobile kaak. Degenen met hEDS en disfunctie van het kaakgewricht hebben vaak kaakgeluiden, vergrendeling, ontwrichting, tandenknarsen en hoofdpijn in de tempel.*

*Uitingen van hEDS in de mond kunnen onder meer breekbaar tandvlees zijn dat gemakkelijk bloedt, teruggetrokken tandvlees, tandvleesaandoeningen, kleine of afwezige frenula (kleine verbindingsflappen tussen het voorste tandvlees en de lippen), puntige en diepe tanden, verkorte wortels, abnormaal glazuur, tandbreuken, ineffectieve tandheelkundige anesthesie en snelle orthodontische correctie (en snelle terugkeer zonder orthodontie).*

**Wervelkolom: Het is soms moeilijk om te bepalen of een persoon met hEDS baat zou hebben bij een operatie, en zelfs als een operatie noodzakelijk is, lost het niet altijd alles op**

*Mensen met hEDS kunnen nekpijn, moeite met lopen, gevoelloosheid en tintelingen van handen en voeten, duizeligheid, slikproblemen en veranderingen in spraak hebben. Deze mensen hebben meer kans op tekenen van instabiliteit rond het hoofd en de nek. In veel gevallen zijn deze symptomen niet volledig toe te schrijven aan hoofd-halsdisfunctie: de symptomen kunnen nog steeds aanhouden na een succesvolle operatie.*

*Abnormale kromming van de wervelkolom komt vaak voor bij mensen met hEDS, voor een groot deel als gevolg van een combinatie van structurele en functionele afwijkingen in de ondersteunende weefsels van de wervelkolom. Conservatief beheer zal idealiter het vermijden van chirurgie mogelijk maken.*

**Gynaecologische problemen: vrouwen met hEDS kunnen zware menstruaties of pijnlijke geslachtsgemeenschap ervaren**

**Bekkendisfunctie: Het is onduidelijk of alleen hEDS vrouwen vatbaar maakt voor bekkendisfunctie of hoeveel een rol de bevalling speelt**

*Hoewel de bestaande literatuur suggereert dat bekkenbodemp Problemen, waaronder urine-incontinentie of baarmoeder-, rectale of blaasverzakking veel voorkomen bij hEDS, hebben veel onderzoeken geen controle uitgevoerd op de bevallingsgeschiedenis en omvatten verschillende EDS-types.*

**Zwangerschap en bevalling: tot op heden zijn er geen studies die zwangerschap en bevalling afraden op basis van een diagnose van hEDS**

*Terwijl sommige onderzoeken bij vrouwen met EDS-III/EDS-HT en JHS wijzen op verhoogde onvruchtbaarheid, miskramen en vroeggeboorten, deden andere onderzoeken dat niet. In het geval van onderzoeken naar vroeggeboorte omvatte de onderzoeksgroep vrouwen met Klassiek EDS. Een van de meest grondige onderzoeken voorafgaand aan de huidige EDS-classificaties suggereerde vergelijkbare vruchtbaarheidsmetingen.*

*Als het gaat om hoe een zwangerschap de symptomen van hEDS beïnvloedt : sommige worden erger, andere veranderen niet en sommige worden beter tijdens de zwangerschap. Als het om arbeid gaat, wordt aangenomen dat snelle arbeid voorkomt bij meer dan 1/3 van de bevallingen. De meest significante complicaties met betrekking tot arbeid en beval-*

ling waarvan wordt aangenomen dat ze in een significant tempo voorkomen bij vrouwen met hEDS zijn onder meer bloedingen tijdens of na de geboorte, evenals abnormale littekens van C-sectie of episiotomie. Over het algemeen zijn er tot nu toe geen studies die zwangerschap en bevalling afraden op basis van een diagnose van hEDS bij afwezigheid van andere factoren.

Urinewegen: hEDS kan kinderen vatbaar maken voor urine-incontinentie, urineweginfecties, vesicoureterale reflux en mictiestoornissen

Slaapstoornis: Patiënten met hEDS kunnen zich bijzonder moe voelen

Mensen met hEDS ervaren vaak aanzienlijk slaapttekort. Zonder gezonde, herstellende slaap kan het leiden tot elke combinatie van significante gezondheidsproblemen, zoals een verminderde immuunrespons, slechte spiercoördinatie en een hogere perceptie van pijn, evenals problemen met geheugen en denkprocessen (bijv. "hersennest"), humeurigheid, depressie en angst. Sommige mensen met hEDS hebben formele diagnoses van aanvullende aandoeningen zoals het rusteloze benensyndroom of slaapapneu.

Mestcelactiveringsstoornis: de huidige kennis van het mestcelactiveringssyndroom (MCAS) in hEDS is beperkt

Het Mestcelactivatiesyndroom is een immuunaandoening die allergie-achtige symptomen kan veroorzaken, tot en met anafylaxie. Er is meer onderzoek nodig om te zien of MCAS een aandoening is die vaker voorkomt bij hEDS dan bij de algemene bevolking en hoe het een persoon met hEDS en de verzorging beïnvloedt.

Psychiatrisch: hEDS zit niet in de psyche, het zit in het bindweefsel, maar het kan de psyche aantasten

Velen met hEDS krijgen psychiatrische diagnoses toegewezen of worden ronduit genegeerd wanneer clinici niet erkennen dat ze voldoen aan diagnostische criteria voor hEDS. Het is duidelijk dat men zo niet echt voor de persoon met hEDS kan zorgen. Het is belangrijk om te beseffen dat psychologische aandoeningen (bijv. angst of depressie) vaak voorkomen bij chronische aandoeningen, waaronder hEDS. Het negeren van significante naast elkaar bestaande psychologische problemen zal leiden tot suboptimale behandeling.

Levenskwaliteit: Studies tot nu toe suggereren consequent dat hEDS de levenskwaliteit nadelig beïnvloedt

Zorgvuldig opgezette onderzoeken hebben duidelijk aangetoond dat de levenskwaliteit vaak wordt gemeten of gerapporteerd als slechter bij mensen met EDS dan bij de algemene bevolking - in het bijzonder mensen met EDS en aanverwante secundaire problemen zoals spijsverteringsstoornissen, angst, depressie, fysieke pijn.

## Beheer

Het herkennen van hEDS is slechts het halve werk. Diagnose alleen is niet genoeg. Zoals bij elke aandoening, omvat effectief beheer van hEDS het herkennen van de complexiteit ervan. Er bestaat een geheel van evidence-based zorgstandaarden die de inspanningen van meerdere zorgverleners omvatten. Het beheer van hEDS moet de vastgestelde zorgnormen volgen en de behandeling van zowel onmiddellijke als langdurige problemen omvatten en zich richten op preventieve zorg.

*Clinici, met name chirurgen en anesthesiologen, die zorgen voor een patiënt met hEDS, moeten zich vertrouwd maken met de managementnormen zoals deze in de volledige publicatie staan (<http://bit.ly/2017hEDS>).*

*Belangrijke punten voor het beheer van aandoeningen in hEDS zijn onder meer:*

- De benadering moet holistisch zijn, gericht op de complicaties, de wens(en) van de patiënt, levenskwaliteit en functionaliteit, evenals psychologische aspecten.*
- Resultaten moeten niet van de ene op de andere dag worden verwacht: het duurt vaak maanden van routinematige toefeningen om de achteruitgang te stoppen, en het kan jaren duren voordat een substantiële vermindering van pijn wordt bereikt. Vermoeidheid reageert, net als pijn, vaak op behandelingen zoals oefentherapie, maar slechts heel langzaam.*
- Het gebruik van meerdere medicijnen samen, fysiotherapie en complementaire geneeskunde is vaak effectiever dan het zo nodig gebruik van één of twee medicijnen tegelijk. Sommige patiënten die blijven worstelen om met hun pijn om te gaan, hebben mogelijk een breed pijnbeheersingsprogramma nodig. Het algemene doel moet zijn om pijn voldoende onder controle te houden tot een aanvaardbaar niveau, niet om het volledig te elimineren.*
- De behandeling van psychiatrische problemen moet overwegend counseling en cognitieve gedragstherapie omvatten, daarnaast kan men technieken zoals afleiding, hypnose en medicamenteuze therapie overwegen.*

### **Wat brengt de toekomst?**

*Hoewel de verfijning van de diagnostische criteria van hEDS belangrijk is geweest, is het zoeken naar genetische oorzaken van cruciaal belang om patiënten met de aandoening te identificeren, te bestuderen en uiteindelijk te behandelen. hEDS is het enige type Ehlers-Danlos syndroom zonder een bekend moleculair defect. Om de puzzel op te lossen en te identificeren hoe hEDS tot stand komt, zijn tools zoals een databaseregister noodzakelijk. Veel verdere studies zijn dringend nodig om de therapie beter te begeleiden. Studies zouden fysiotherapie, pijnbestrijding, beeldvorming en metingen en MCAS in de hEDS-populatie kunnen onderzoeken.*

### **Conclusie**

*Elke clinicus mag verwachten dat hij in de loop van zijn praktijk een aantal patiënten met hEDS tegenkomt. Verder onderzoek is hard nodig en hEDS moet op de radar van elke clinicus staan. Het is ronduit nalatig voor clinicus om de vastgestelde zorgstandaarden voor deze aandoening te negeren, aangezien het een aanzienlijk potentieel heeft voor negatieve gevolgen voor de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit.*