

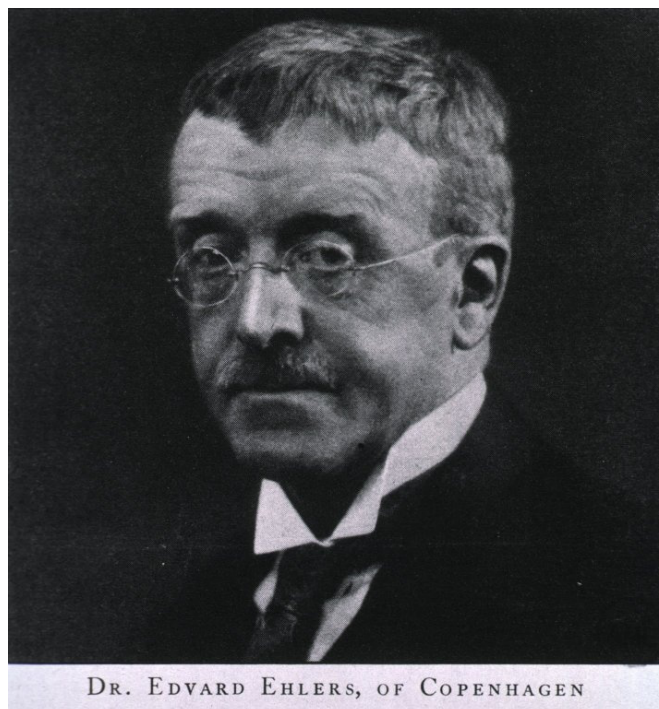
## Handboek Ehlers Danlos syndromen

### De Ehlers Danlos Syndromen (EDS), inleiding.

Ehlers Danlos Syndromen (EDS) is een verzamelnaam voor een klinisch en genetisch heterogene groep van minstens 14, meestal autosomaal (niet geslachtsgebonden) dominant (heeft één van de ouders de aandoening, dan is voor ieder kind van deze ouder de kans dat het ook aangedaan is 50%) overervende, qua klinische symptomen deels overlappende aandoeningen van het bindweefsel. De syndromen hebben hypermobiliteit van de gewrichten, hypermobiliteit van de huid en verhoogde kwetsbaarheid van weefsels met elkaar gemeen. Deze zijn voor het eerst beschreven door de Nederlandse chirurg Job Janszoon van Meek'ren in 1657, maar de aandoening is vernoemd naar de Deen Edvard Lauritz Ehlers die het beschreef in 1901 en de Fransman Henri-Alexandre Danlos die dit nog eens in 1908 deed.

Ehlers was dermatoloog en had primair aandacht voor de kwetsbare zeer rekbare huid bij EDS, maar hij beschreef ook de hypermobiele, luxerende gewrichten.

De frans arts Henri-Alexandre Danlos focust in zijn beschrijving op de kenmerken van de huid, met name de abnormale littekens.



De Britse arts Frederick Parkes-Weber heeft in 1936 voorgesteld om de aandoening Ehlers-Danlos syndroom te noemen.

De Nederlandse chirurg Job Janszoon van Meek'ren beschreef al in 1657 een jongen van Spaanse origine, genaamd George Albes, die extreme rekbare huid had.

In 1892 beschreef de Russische dermatoloog dr. A. N. Tschernogobubov de eerste patiënt die naast zeer rekbare en fragiele huid ook hypermobiele en luxerende gewrichten had. In Rusland spreekt men dan ook van het Chrnogobubov syndroom.

In de late negentiende eeuw waren er patiënten met EDS die met hun aandoening optraden als circusartiesten, bijv. "the plastic lady" en "the India Rubber man".

In 1949 stelden Johnson en Falls als eersten dat EDS hoogst waarschijnlijk autosomaal dominant overerft. Jansen in 1995 concludeerde dat EDS een erfelijke aandoening van het bindweefsel is. Het eerste moleculaire defect in het collageen bij EDS werd in 1972 door Pinell beschreven.

De eerste classificatie van EDS werd eind 60-er jaren van de vorige eeuw door Beighton (1970) en Mckusick (1972) gedaan. In 1988 werd er een indeling in elf subcategorieën door Beighton c.s. beschreven. In 1998 werd terug gegaan naar zes verschillende typen door Beighton c.s.

In 2017 is er een indeling in 13 typen EDS voorgesteld door Malfait, waaraan in 2018 een 14e type is toegevoegd. De verschillende typen van EDS zijn geclassificeerd volgens uiting van verschijnselen en (voor zover bekend)

genetische kenmerken. Elk type van EDS is een verschillende erfelijke afwijking. Dit betekent bijvoorbeeld dat iemand met vasculaire EDS geen kind kan hebben met klassieke EDS. Of dat je in de loop van de aandoening een ander type EDS kan krijgen. Wel vertonen de verschillende verschijnselen van typen EDS overlap. Bij het hypermobiel Ehlers Danlos syndroom (hEDS) is het precieze genetische defect niet bekend en vindt de diagnostiek plaats met behulp van diagnostische criteria (een lijst van verschijnselen). De huidige stand van onderzoek is dat er bij hEDS mogelijk meerdere genetische factoren in combinatie met diverse



Henri Alexandre Danlos

omgevingsfactoren verantwoordelijk zijn voor het optreden van hEDS. Het onderliggende pathologisch mechanisme van hEDS is niet bekend tot nu toe.

Prevalentie (het voorkomen in de algemene bevolking) van Ehlers Danlos syndromen (EDS) wordt geschat op minstens 1:5000. Echter hierbij moet worden opgemerkt dat er geen accurate studies zijn gedaan naar het voorkomen van EDS. Er wordt voorlopig als uitgangspunt genomen dat minstens 1 op de 5000 mensen aan een EDS lijdt, waarbij minstens 80-90% hEDS heeft. Vertaald naar Nederland: minsten 3400 mensen met een vorm van EDS en minstens 2700-3000 mensen met hEDS. Echter op basis van onderstaande onderzoeken en onze klinische bevindingen is het waarschijnlijk dat het aantal EDS en hEDS (veel) hoger is.

Er wordt geschat dat 7,5 op de 1000 mensen (in Nederland 127.500 mensen) symptomatische gegeneraliseerde hypermobiliteit van de gewrichten hebben, waarvan 10% gedurende hun leven naast musculoskeletale klachten ook aanverwante algemene systemische verschijnselen krijgt (in Nederland 12.750 mensen). Ook werd geschat op basis van grootschalig epidemiologisch onderzoek dat 3,4% van de mensen hypermobiliteit van de gewrichten in combinatie met chronische pijn (geduid als hoogstwaarschijnlijk hEDS) heeft (in Nederland, uitgaande van 17.000.000 inwoners zouden dat 578.000 mensen zijn).

Veel mensen hebben erg beweeglijke, lenige gewrichten (hypermobiele gewrichten). Hierdoor blinken zij uit in o.a. turnen, gymnastiek, yoga, ballet en andere dansvormen. Ze kunnen door de extra beweeglijkheid van hun gewrichten vaak allerlei bijzondere dingen, zoals hun duim tegen hun onderarm aan trekken of gewrichten in en uit de kom laten schieten, bijv. vingers, duimen, schouders. Men schat dat tot 10% van de algehele bevolking enige mate van hypermobiliteit heeft, waarbij dit bij vrouwen drie keer zo vaak voor komt dan bij mannen en bij kinderen vaker dan bij volwassenen. De meeste van deze mensen hebben geen klachten vanwege deze hypermobiliteit.

Men gebruikt de term **gewrichtshypermobiliteit**. Hiermee wordt bedoeld de eigenschap dat één of meerdere gewrichten de mogelijkheid heeft/hebben om passief en/of actief te bewegen voorbij de normale grenzen. Wanneer deze hypermobiliteit leidt tot **instabiliteit** van de gewrichten ontstaan er klachten. Factoren die er voor zorgen dat hypermobiliteit leidt tot gewrichtsinstabiliteit zijn: overbeweeglijkheid van de het gewricht omgevende weke delen die mede verantwoordelijk zijn voor de stabiliteit (kapsels, banden, spieren, pezen), aangeboren of verworven afwijkingen van de gewrichtsvlakken, aandoeningen van de spieren en neurologische aandoeningen. Andere factoren zijn bijv. geslacht, belasting, leefstijl, beroep, ongevallen.

Gewrichtsinstabiliteit kan weer leiden tot gewrichtsdislocaties (uit de kom gaan van de gewrichten) en beschadiging van de het gewricht omgevende weke delen. Wanneer gewrichtshypermobiliteit zich beperkt tot één of enkele gewrichten (doorgaans minder dan 5 gewrichten), dan spreken we van **gelokaliseerde of**

**partiële gewrichtshypermobiliteit.**

Bij 5 of meer hypermobiele gewrichten spreken we van **generaliseerde gewrichtshypermobiliteit**.

Als de hypermobiliteit zich beperkt tot de gewrichten van de handen en voeten, spreken we van **perifere gewrichtshypermobiliteit**, de grote gewrichten van armen en benen en (de gewrichten van) de wervelkolom zijn dan niet hypermobiel. Deze vorm van hypermobiliteit wordt veel gezien bij kinderen onder de twaalf jaar en is onschuldig. Bij volwassenen daarentegen kan het wijzen op het bestaan van een zeer ernstig en gevaarlijk syndroom van Ehlers Danlos, de vasculaire vorm.

Er is een groep hypermobiele mensen die chronische pijnklachten en andere verschijnselen heeft, m.n. chronische vermoeidheid, autonome disregulatie symptomen en psychische klachten zoals angst- en panieklachten en depressie. Zij behoren tot de mensen die lijden aan een aandoening zoals **hypermobiliteit spectrum aandoeningen (HSA)** en Ehlers Danlos syndromen (hEDS is hiervan de meest bekende en waarschijnlijk de vaakst voorkomende aandoening) of andere, soms zeer zeldzame, aandoeningen die gepaard gaan met hypermobiliteit zoals bijv. het syndroom van Marfan, Loeys-Dietz syndroom, Beals syndroom, arterial tortuosity syndroom, and laterale meningocèle syndroom. Daarnaast zijn er een aantal aanlegstoornissen van het skelet, die ook gepaard gaan met gewrichtshypermobiliteit en klachten zoals Larens syndroom, Desbuquis syndroom, CST3- en gPAPP gerealteerde chondrodysplasieën, etc.

Ook hereditaire myopathieën en chromosomale aandoeningen zoals syndroom van Down en multipale congenitale anomalieën/intellectuele beperkingen kunnen gepaard gaan met gewrichtshypermobiliteit en klachten.

Tot het verschijnen van de de meest recente diagnostische criteria voor **hypermobiel Ehlers Danlos syndroom (hEDS)** in 2017 sprak men over Ehlers-Danlos syndroom, hypermobiele type (EDS-HT) en (benigne) hypermobiliteitssyndroom (HMS). Uit wetenschappelijk onderzoek is gebleken dat dit geen apart ziektebeelden zijn maar overlap vertonen met elkaar als naar het klinisch beeld gekeken wordt. Internationaal is afgesproken om de termen Ehlers-Danlos syndroom, hypermobiele type (EDS-HT) of Ehlers-Danlos syndroom type III en (benigne) hypermobiliteitssyndroom of gewrichtshypermobiliteits syndroom niet meer te gebruiken, om zo verwarring en onjuiste aanpak en behandeling te voorkomen. In plaats daarvan spreekt men van hypermobiel Ehlers Danlos syndroom (hEDS) en hypermobiliteit spectrum aandoeningen (HSA).

### **Hypermobiliteit Spectrum Aandoeningen (HSA)**

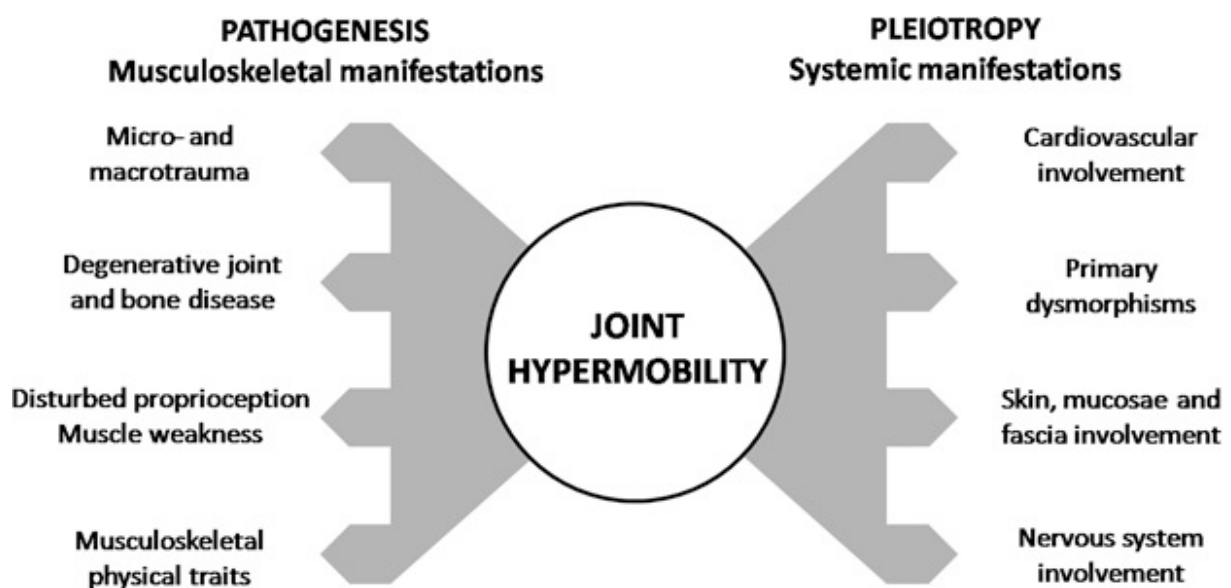
De moderne inzichten onderscheiden een klinisch spectrum (zie figuur 2 van Castori) dat begint bij mensen met een vorm asymptomatische

gewrichtshypermobiliteit, via mensen met symptomatische gewrichtshypermobiliteit, die **niet** voldoen aan de diagnostische criteria voor hEDS of een andere vorm van EDS (deze worden benoemt met de term **hypermobiliteit spectrum aandoeningen HSA**), via mensen die voldoen aan de diagnostische criteria voor hypermobiel Ehlers Danlos syndroom (hEDS), tot mensen met andere vormen van Ehlers Danlos syndromen, waarbij er ook (in mindere mate) sprake is van gewrichtshypermobiliteit.

Wat deze mensen allemaal met elkaar gemeen hebben is het bestaan van gewrichtshypermobiliteit, die enerzijds leiden tot verschijnselen in het spier- en skeletstelsel en anderzijds tot meer algemene verschijnselen.

Wanneer en welke verschijnselen optreden is naast van de mate van gewrichtshypermobiliteit, afhankelijk van een samenspel van diverse factoren, zoals leeftijd, geslacht, belasting, beroep, leefstijl, ongevallen, etc.

De grenzen tussen de verschillende aandoeningen/diagnosen binnen het spectrum zijn relatief willekeurig en een persoon kan in de loop van de tijd een evolutie doormaken van de ene aandoening naar de andere binnen het spectrum. Alle mensen met hypermobiliteit en klachten verdienen een aanpak die daarbij past.



**Figuur 1**

*Phenotypic ramifications of joint hypermobility. On the left, secondary musculoskeletal manifestations as summarized in four major categories. On the right, the pleiotropic features of hereditary connective tissue disorders featuring joint hypermobility are grouped under four major domains.*

Tot de verschijnselen in het spier- en skeletstelsel behoren ( zie figuur 1 van Castori):

- **Micro- en macrotraumata** (beschadigingen). Hierbij moet gedacht worden aan luxaties en subluxaties van gewrichten, letsels van spieren, gewrichtsbanden, pezen, kapsel en kraakbeen. Hierdoor treden klachten op van pijn en functieverlies.

Uiteindelijk kan er, als een lange termijn complicatie, bij een deel van de mensen

met gewrichtshypermobiliteit gesproken worden over chronische pijnklachten, pijnovergevoeligheid (**hypersensitiviteit of sensitisatie**), waarbij hoogst waarschijnlijk een aandoening van de dunne zenuwvezels die pijnprikkels geleiden (dunne vezel neuropathie) een rol speelt.

- **Degeneratieve aandoeningen van de gewrichten en aandoeningen van de botten.** Dit zijn de lange termijn effecten van m.n. microtraumata.
- **Gestoorde proprioceptie ( spier-, pees, gewrichtszin) en spierzwakte.** Deze beide verschijnselen hebben een versterkend effect op elkaar en kunnen in een vicieuze cirkel leiden tot toenemende beperkingen in het functioneren bij EDS. Bij de motorische ontwikkeling van kinderen ligt hier mogelijk een verband tussen gewrichtshypermobiliteit en de diagnose developmental coordination disorder (DCD)
- **Uiterlijke kenmerken van het spier- en skeletstelsel**, bijv. platvoeten, valgus stand in de achtervoet, valgus stand van de grote tenen, valgus stand in de ellebogen, milde scoliose van de wervelkolom, toegenomen thoracale kyfose en lumbale lordose, plagiocephalie (schuine zijwaartse vervormingen van de schedel).

**Tot de algemene/systemische verschijnselen behoren:**

- Cardiovasculaire verschijnselen, zoals orthostatische tachycardie.
- Primaire dysmorphiën (aangeboren uiterlijke afwijkingen).
- Betrokkenheid van huid, slijmvliezen en fascia. Hiertoe horen ook de functionele gastro-intestinale stoornissen, zoals prikkelbare darmsyndroom, bekken- en blaasdysfuncties.
- Betrokkenheid van het zenuwstelsel, waaronder ook psychische problematiek zoals angst en depressie.

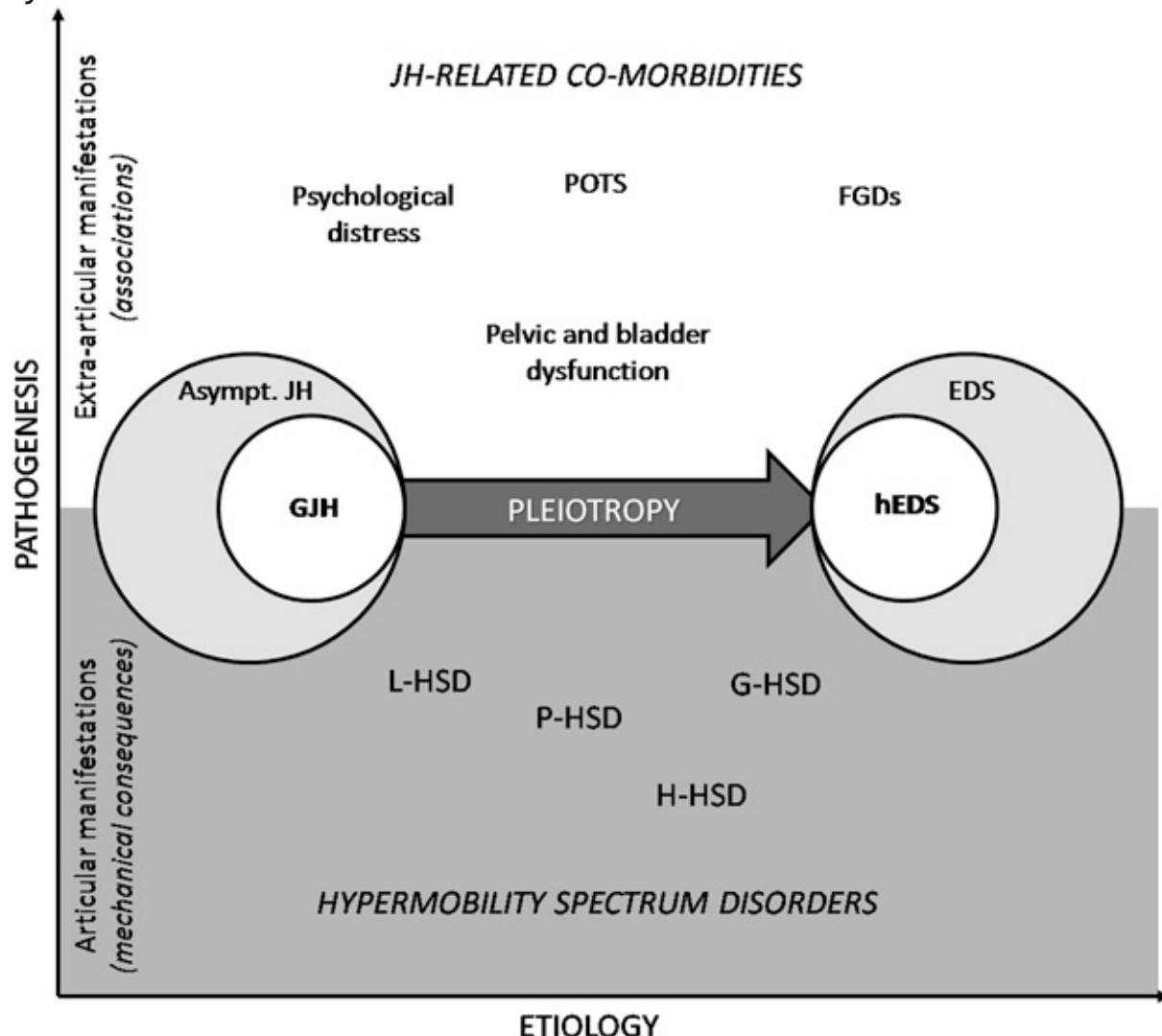
De symptomatische aanpak van HSA en hEDS is gelijk. De genetische basis van HSA en hEDS is nog onduidelijk. hEDS is zeldzaam, HSA niet.

***Figuur 2 Classification for the spectrum of JH-related disorders.***

*Schematization of the novel terminology introduced by the new nosology of Ehlers-Danlos syndrome and joint hypermobility. The two-dimensional variability is represented by the vertical (pathogenesis) and horizontal (etiology) lines. In the middle, the relationships between the domains of asymptomatic joint hypermobility(ies) and Ehlers-Danlos syndrome. Generalized joint hypermobility and hypermobile Ehlers-Danlos syndrome are highlighted as the closest phenotypes, within the corresponding domains. Pleiotropy is the concept bridging the two domains. **Pleiotropy** is the biological mechanism underlying genetic syndromes, that is, patterns of anomalies each caused directly by a defective gene simultaneously (and independently) affecting the development/functions of different tissues/organs/structures.*

*Below them, the “realm” of the hypermobility spectrum disorders as outlined in the present paper. Hypermobility spectrum disorders group together all those*

phenotypes presenting joint hypermobility plus one or more of its secondary manifestations, but not satisfying the criteria for any Ehlers-Danlos syndrome variant, also comprising the hypermobile type. Above the two domains, the wide spectrum of joint hypermobility-related co-morbidities that may occur in all the phenotypes laying beneath. Joint hypermobility-related co-morbidities comprehend an expanding groups of common disorders (i.e., psychological distress, functional gastrointestinal disorders, cardiovascular dysautonomia, and pelvic prolapses—not otherwise defined), that show a statistical association with joint hypermobility, but their etiopathogenesis is complicated by a variety of acquired factors. EDS, Ehlers-Danlos syndrome (various types); FGDs, functional gastrointestinal disorders; G-HSD, generalized hypermobility spectrum disorder; GJH, generalized joint hypermobility; hEDS, hypermobile Ehlers-Danlos syndrome; JH, joint hypermobility (various types); H-HSD, historical hypermobility spectrum disorder; L-HSD, localized hypermobility spectrum disorder; P-HSD, peripheral hypermobility spectrum disorder; POTS, postural orthostatic tachycardia syndrome.



Er kunnen vier hypermobiliteit spectrum aandoeningen onderscheiden worden:

1. **Gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit spectrum aandoening.** Mensen met

klachten en middels Beighton-score geobjectiveerde gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit, waarbij er verschijnselen zijn in het spier- en skeletstelsel in combinatie met algemene/systemische verschijnselen passend bij hEDS, **zonder** dat volledig voldaan wordt aan de diagnostische criteria voor hEDS.

**2. Perifere gewrichtshypermobiliteits spectrum aandoening.** Hier beperkt de hypermobiliteit zich tot de handen en voeten, waarbij er verschijnselen zijn in het spier- en skeletstelsel in combinatie met algemene/systemische verschijnselen passend bij hEDS, **zonder** dat volledig voldaan wordt aan de diagnostische criteria voor hEDS.

**3. Gelokaliseerde gewrichtshypermobiliteits spectrum aandoening,** met hypermobiliteit in minder dan 5 gewrichten, waarbij er verschijnselen zijn in het spier- en skeletstelsel in combinatie met algemene/systemische verschijnselen passend bij hEDS, **zonder** dat voldaan wordt aan de diagnostische criteria voor hEDS.

**4. Historische gewrichtshypermobiliteits spectrum aandoening.** Hierbij is er een anamnese waarbij er op jongere leeftijd sprake was van gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit, met een op dit moment negatieve Beighton-score, waarbij er verschijnselen zijn in het spier- en skeletstelsel in combinatie met algemene/systemische verschijnselen passend bij hEDS, **zonder** dat er volledig voldaan wordt aan de diagnostische criteria voor hEDS.

Hierbij moet differentiaal diagnostisch gedacht worden aan het bestaan van reumatische aandoeningen.

### **Het hypermobiel Ehlers Danlos Syndroom (hEDS).**

Bij kinderen en volwassenen met gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit, chronische pijn en chronische vermoeidheid en andere systemische problematiek, dient de diagnose hEDS overwogen te worden. In de differentiële diagnostiek dienen andere aandoeningen gepaard gaande met gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit uitgesloten te worden.

Bij mensen die ook spontane blauwe plekken en frequente botbreuken hebben dienen andere collageenaandoeningen zoals osteogenesis imperfecta overwogen te worden.

Als er een Marfanoïde lichaamsbouw is, dient het syndroom van Marfan of het syndroom van Loeys-Dietz, congenital contractural arachnodactyly, Shprintzen-Goldberg syndroom, Stickler syndroom, Homocystinuria, multiple endocrine neoplasia type 2B, en de familial thoracic aortic aneurysmal disorders uitgesloten te worden.

Bij progressieve spierzwakte dienen centrale of perifere zenuwaandoeningen en spierziekten uitgesloten te worden.

Ook reumatologische aandoeningen moeten uitgesloten worden.

Tenslotte, vanwege de overlap in symptomatologie dienen ook andere vormen van de syndromen van Ehlers-Danlos uitgesloten te worden.

## **De diagnostische criteria (2017) voor hypermobiel Ehlers Danlos Syndroom (hEDS):**

Een klinische diagnose van hEDS vereist de aanwezigheid van alle 3 de criteria.

### **Hypermobiel EDS criterium 1: Gegeneraliseerde gewricht hypermobiliteit.**

Beighton score, cut off waarde voor:

- Prepuberale kinderen en adolescenten 6-9.
- Mannen en vrouwen postpubertaal tot 50 jaar oud 5-9.
- Mannen en vrouwen ouder dan 50 4-9.

Als de Beighton score 1 punt onder de cut-off waarde is en 5PQ “positief” is, mag je toch de diagnose gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit stellen.

Gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit (GJH) de 5-Point Questionnaire (5PQ):

1. Kunt u nu of kon u ooit uw handen plat op de grond leggen met gestrekte knieën?
2. Kunt u nu of kon u ooit uw duim tegen uw onderarm aan trekken?
3. Amuseerde u uw leeftijdsgenoten als kind door uw lijf in vreemde bochten te wringen of door de spagaat te doen?
4. Ging uw schouder of knieschijf meerdere keren uit de kom als kind of tiener?
5. Beschouwd u zichzelf als hypermobiel of erg lenig?

De questionnaire is positief bij minstens 2 positieve items.

### **Hypermobiel EDS criterium 2: Minstens twee van de volgende kenmerken:**

**A: Systemische manifestaties van een meer gegeneraliseerde bindweefsel/collageen ziekte.**

**B: een positieve familie anamnese.**

**C: Musculoskeletale complicaties.**

**Kenmerk A: Systemische manifestaties van een meer gegeneraliseerde bindweefsel/collageen ziekte: minstens 5 manifestaties aanwezig.**

Manifestaties:

- Opvallend fluweelzachte huid.
- Mild toegenomen rekbaarheid/elasticiteit van de huid.
- Onverklaarbare striae, zonder een voorgeschiedenis van significant gewichtsverlies.
- Piëzogene papels: in stand huidkleurige of gelige papels meestal aan de mediale zijde of laterale zijde van de hiel, of laterale zijde van de pols en hand. Het betreft herniaties van subcutaan vet door de dermis.
- Recidiverende of multiple breuken van de buikwand.
- Atrofische littekenvorming op minstens twee locaties, zonder de sigarettenpapierlittkens en/of hemosederine littkens zoals gezien bij cEDS.

- Bekkenbodem-, rectale of baarmoederverzakkingen bij kinderen, mannen, vrouwen die nooit zwanger zijn geweest, zonder een voorgeschiedenis van morbide obesitas, of andere verklarende aandoening.
- Dental crowding én een hoog of smal gehemelte.
- Arachnodactyly: één of meer van de volgende verschijnselen: positief Steinberg thumb sign beiderzijds, positief Walker wrist sign beiderzijds.
- De ratio van spanwijdte en lichaamslengte is gelijk of groter dan 1,05.
- Mitralisinsufficiëntie.
- Dilatatie van de Aorta wortel met een Z-score groter dan +2.

**Kenmerk B: een positieve familie anamnese:** Één of meer eerste lijns familieleden die onafhankelijk van elkaar voldoen aan de diagnostische criteria voor hEDS.

**Kenmerk C: Musculoskeletale complicaties.** Één van de volgende complicaties:

- Dagelijks musculoskeletale pijn in twee of meerdere ledematen, gedurende minstens drie maanden.
- Chronische, diffuse pijn langer dan 3 maanden.
- Recidiverende gewrichtsluxaties of duidelijke gewrichtsinstabiliteit, zonder duidelijk trauma:
  - a. Drie of meer atraumatische luxaties in hetzelfde gewricht of meerdere atraumatische luxaties in twee verschillende gewrichten, op verschillende momenten optredend.
  - b. Medisch bevestigde gewrichtsinstabiliteit in 2 of meer gewrichten, zonder trauma.

**Hypermobiel EDS: Criterium 3, alle vereisten aanwezig:**

- Afwezigheid van abnormale kwetsbaarheid van de huid, dit is een aanwijzing voor een ander type EDS.
- Afwezigheid van andere erfelijke en verworven bindweefselaandoeningen, inclusief auto-immuun reumatische aandoeningen.
- Bij patiënten met een verworven/auto-immuun bindweefselaandoening kan alleen óók de diagnose EDS gesteld worden als ze voldoen aan kenmerk A en B bij criterium 2.
- Exclusie van alternatieve diagnosen die ook gepaard gaan met hypermobiliteit ten gevolge van hypotonie en/of slap bindweefsel.

**Dysautonomie, POTS, en andere multi-systemische verschijnselen bij EDS.**

Deze zijn geen onderdeel van de diagnostische criteria omdat er geen wetenschappelijk bewijs bestaat voor een directe associatie met de Ehlers-Danlos Syndromen. Echter deze symptomen zijn er zo veelvuldig bij mensen met hEDS (meer dan 75%) dat ze zeker aandacht en symptomatische behandeling verdienen.

**Dysautonomie** is een overkoepelende term die wordt gebruikt om verschillende aandoeningen te beschrijven die te maken hebben met een storing van het autonome zenuwstelsel. Het autonome zenuwstelsel stuurt het grootste deel van de essentiële min of meer automatisch verlopende functies van het lichaam aan. Namelijk die functies, die onwillekeurig zijn (die we niet met onze wil kunnen beïnvloeden), zoals de bloedsomloop (hartslag, bloeddruk, doorbloeding ledematen), ademhaling, spijsvertering, verwijding en vernauwing van de pupillen, het scherp stellen van de lenzen in onze ogen en de temperatuurregeling. Bij dysautonomie is het normale evenwicht binnen het autonome zenuwstelsel verstoord. Hierdoor past het lichaam zich niet meer automatisch optimaal, voortdurend en snel aan, aan de continu wisselende omstandigheden waaraan we worden bloot gesteld.

Diverse onderliggende factoren lijken een rol te spelen bij autonome dysfunctie bij hEDS, zoals (dunne vezel) neuropathie, overmatige soepelheid van bindweefsel, maar ook vasoactieve medicatie. Dysautonomie heeft continu invloed op veel verschillende systemen en organen in het lichaam. Die optelsom van aanwezige symptomen maakt dat een patiënt zich sterk geïnvalideerd kan voelen.

Dysautonomie kan leiden tot symptomen als:

- bloeddrukregulatieproblemen: hoge bloeddruk, lage bloeddruk, of een afwisseling daar van. Bij lage bloeddruk en gevoel van licht in het hoofd zijn, flauwvallen, duizeligheid, pijn op de borst en nek/schouder pijn, onvermogen om lang te staan, met pijn, zwelling en onrust in de benen. Bij hEDS zien we regelmatig een vorm van dysautonomie die POTS (postural orthostatisch tachycardie syndroom) wordt genoemd. Hierbij zien een orthostatische intolerantie optreden gedefinieerd door het optreden van een tachycardie bij het overeind komen uit liggende positie naar stand en een significante vermindering van cerebrale doorbloeding en druk met als gevolg vermoeidheid, een licht gevoel in het hoofd, flauwvallen, gezichtsvelduitval, verwardheid. Daarnaast is er een verminderde orgaandoorbloeding met als gevolg Raynaud verschijnselen, pijn op de borst, benauwdheid, gevoel van zwakte en algemene malaise. Vanwege de overlap van verschijnselen kan POTS verward worden met een gegeneraliseerd angststoornis.
- temperatuurregulatie problemen: perioden van koude- of warmtegevoel niet passend bij daadwerkelijke temperatuur. Intolerantie voor hoge en lage temperaturen, te veel of te weinig zweten,
- maag-darm problemen: opstoten, zuurbranden, waarbij pijnklachten zich uitbreiden naar thoracaal, snel een vol gevoel bij eten, slikproblemen, buikpijn, diarree, obstipatie, opgeblazen gevoel, strak gevoel in buik. Vanwege de overlap van verschijnselen wordt vaak de diagnose prikkelbare/spastische darm/colon of aspecifieke buikklachten gesteld.
- overactieve of te weinig actieve blaas, incontinentie voor urine, frequente urineweginfecties.

- kloppende hoofdpijn,
- slecht/wazig zien, droge ogen,
- droge mond,
- benauwdheid/kortademigheid,
- misselijkheid,
- algehele slapte, vermoeidheid en uitputting, trillen,
- cognitieve beperkingen / “Brain fog” (niet goed, trager kunnen denken/ concentreren),
- verhoogde prikkelbaarheid.
- Er is ook vaak sprake van inspanningsintolerantie, dat wil zeggen dat bij inspanning verergert een algemeen malaisegevoel.

### **Mast Cell Activation Disorder (MCAS).**

Ook dit is een fenomeen dat vaak samen gaat met hEDS. Mestcellen, als onderdeel van het immuunsysteem, zijn bekend voor hun rol bij diverse allergieën. De mestcellen spelen een belangrijke rol bij de functie van het immuunsysteem, ook bij het opsporen, het herkennen en het bestrijding van ziekteverwekkers en van weefselbeschadigingen, waarbij ze een heel scala aan mediators/stoffen gebruiken om de functie van locale en verder verwijderde onderdelen van het immuunsysteem te beïnvloeden (zoals andere soorten immuuncellen, cellen die bindweefsel vormen en cellen die bloedvaten vormen). Een stoornis in de regulatie van de mestcellen wordt verondersteld in acute en vertraagde overgevoelighedsreacties Maar ook bij neuropathieën en aandoeningen van het bindweefsel. MCAS is een stoornis in het immuunsysteem waarbij er een verhoogd aantal mestcellen zijn en/of de stoffen die deze aansturen zoals bijv. histamine en tryptase. Het is onduidelijk in hoeverre MCAS een aparte aandoening is die vaker voorkomt bij hEDS of dat MCAS één van de uitingvormen van hEDS is. De symptomen van MCAS kunnen zijn onder meer: roodheid van de huid, jeuk, verlaagde bloeddruk, astma, diarree, opgezwollen buik, krampende buikpijn, overgevoeligheid voor voedingsmiddelen, en toename van diverse dysautonomie verschijnselen, zoals gastro-intestinale klachten en vermoeidheid.

Ten aanzien van **het beloop van de aandoening hEDS** gedurende het leven worden er drie fasen gezien:

**Fase 1: de hypermobile fase.** In de eerste fase van het leven, grofweg van geboorte tot de start van puberteit, staat lenigheid en neiging tot verstuikingen van gewrichten en uit de kom gaan van gewrichten (m.n. schouder, knieschijven en enkels, ook “snapping hip” komt veel voor) op de voorgrond. De pijnklachten beperken zich doorgaans tot de benen en voeten en worden vaak geduid als

“groeipijnen”. Daarnaast zijn er pijnklachten bij fijn motorische en repetitieve activiteiten, m.n. schrijven. Ook vermoeidheid en problemen met plassen, ontlasting kunnen optreden. Ook buikpijnklachten komen frequent voor bij kinderen met hEDS.

Sommige hypermobiele kinderen hebben een vertraagde, abnormale motorische ontwikkeling en worden gediagnosticeerd met developmental coordination disorder (DCD).

Een groot probleem in deze fase is dat kinderen en hun ouders met deze klachten veelal door mensen uit hun omgeving en ook door professionals in de zorg, niet serieus genomen worden. De klachten worden dan geduid als gedragsproblemen, zoals het syndroom van Münchhausen by proxy, waarbij er een zeer negatieve rol voor de ouders wordt verondersteld. Het frequent optreden van onverklaarbare blauwe plekken, frequente (sub)luxatie van gewrichten bij hEDS, het frequenter optreden van botbreuken, maakt dat ouders regelmatig van kindermishandeling worden verdacht en beschuldigd.

**Fase 2: de symptomatische fase.** Hierbij zien we gegeneraliseerde chronische pijn in het houdings- en bewegingsapparaat en chronische vermoeidheid, waarbij vaak de diagnosen fibromyalgie syndroom, chronisch pijnsyndroom, bekkeninstabiliteit, hoofdpijn, zowel spanningshoofdpijn als migraine, chronisch vermoeidheidssyndroom, SOLK, temporomandibulaire gewrichtsdysfunctie, slaapstoornissen, depressie, angst- en paniekstoornis gesteld worden. Deze fase start doorgaans in de eerste tienerjaren van het leven. Vaak wordt er een complex van geassocieerde klachten zoals tintelingen, diverse, therapieresistente, progressieve, functionele klachten van het spijsverteringsstelsel, de urinewegen, geslachtsorganen en orthostatische klachten en bekkenbodemplakten gezien.

**Fase 3: de stijve fase.** In deze fase, die gezien wordt bij volwassenen en ouderen, neemt de hypermobiliteit van de gewrichten af, maar de beperkingen nemen toe, door een combinatie van pijn en vermoeidheid, afnemende spiermassa, toenemende spierzwakte, verslechterende proprioceptie, doorgemaakte letsels en gewrichtsontstekingen. Ook de geassocieerde klachten en problemen buiten het bewegingsapparaat nemen toe.

Gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit is doorgaans niet meer aanwezig in deze fase. In deze fase, grofweg boven het 40e levensjaar is het stellen van de diagnose soms moeilijk. Gedurende deze drie fasen zien we een afname van de Beighton score als maat voor de lenigheid, m.a.w. de lenigheid neemt af.

### **Mannen en vrouwen en hEDS.**

Ondanks dat hEDS een autosomaal overervingspatroon heeft zijn vrouwen veel frequenter aangedaan dan mannen, waarbij 80-90% van de volwassen patiënten vrouw is. Bij kinderen zien we een gelijke man/vrouw verhouding, echter na de puberteit zien we een verschuiving optreden, waarbij het aantal mannelijke patiënten ten opzichte van de vrouwelijke afneemt. Het is bekend dat hEDS zowel mannen als vrouwen treft van alle rassen en etnische achtergronden.

**Stigmatisering van hEDS patiënten.** Mensen die lijden aan HSA/hEDS worden vaak gezien als hypochonders. Ook worden ze vaak beschuldigd van luiheid, omdat ze vele activiteiten die hun pijn doen, vermijden. Ook vermijden zij activiteiten door hun ernstige moeheid. De meesten zien er niet ziek uit, met als gevolg dat ze zich regelmatig door hun vrienden, collega's en artsen en andere professionals in de zorg onvriendelijk bejegend voelen. Velen zoeken jaren, onsuccesvol, naar de oorzaak van hun klachten, omdat vele artsen en therapeuten niet bekend zijn met deze aandoeningen van het bindweefsel en de daarbij behorende complexe symptomen. Deze lange vertraging in het stellen van de juiste diagnose en het ervaren gebrek aan begrip en vertrouwen door anderen, kan leiden tot frustraties (zowel over de bejegening van artsen en therapeuten, maar ook over hun klachten en beperkingen in het dagelijks functioneren), boosheid, angst en depressie. Het maakt dat door verlies van vertrouwen in professionals in de zorg, de diagnostiek, behandeling en begeleiding van deze getraumatiseerde mensen een grote uitdaging kan zijn voor alle betrokkenen en doorgaans met zeer grote vertraging verloopt.

#### **Het dilemma chronische pijnrevalidatie versus hEDS-revalidatie.**

Er is een overlap in verschijnselen, m.n. pijn en vermoeidheid, bij mensen met **Hypermobiliteit Spectrum Aandoeningen (HSA)/(h)EDS bij mensen met het chronisch pijnsyndroom / fibromyalgie syndroom**. Hierdoor kan onterecht de diagnose fibromyalgie syndroom gesteld worden bij mensen lijdend aan hEDS. Immers HSA/hEDS patiënten voldoen vaak aan 3 van de vier diagnostische criteria voor het fibromyalgie syndroom, m.n. chronische pijn, chronische moeheid en voldoende positieve drukpunten, echter zij voldoen niet aan het verplichte vierde criterium dat er geen andere aandoeningen, zoals een erfelijke bindweefsel-aandoening bestaat, dat de klachten kan verklaren.

Er zijn globaal twee benaderingswijzen bij de revalidatie van de (jonge) patiënt met diffuse klachten, waarbij pijn in het bewegingsapparaat en moeheid een grote rol spelen.

1. het zijn kinderen/ adolescenten/ volwassenen met chronische pijnklachten, waarbij de hypermobiliteit van de gewrichten geen relevante factor om rekening mee te houden is de revalidatie aanpak. Zij vertonen ongewenst pijngedrag en hun benadering dient dus cognitief gedragsmatig te zijn, net zoals bij andere mensen met chronische pijnklachten, die niet hypermobiel zijn.

Uitzonderingen, privileges (aangepaste school- / werkprogramma's, uitkeringen, gebruik van hulpmiddelen, etc) worden voor hen niet gemaakt en zijn zelfs onwenselijk want ze werken de revalidatie tegen. Als ze dergelijke dingen toch doen of vragen, negeren we dat zoveel mogelijk. Gewenst gedrag waarbij ze grensoverschrijdend zijn, lokken we uit en stimuleren we. Het motto is: Normale kinderen/adolescenten/volwassenen gedragen zich normaal, ook in de omgang met pijn en vermoeidheid. We steken veel energie in de ouder(s)/partners, bij wie we een belangrijke rol neer leggen bij het ontstaan, in stand houden, verergeren en de

beïnvloeding van het "pijngedrag" van de kinderen/adolescenten/volwassenen. Dit is een aanpak die alom gangbaar is en gerespecteerd wordt.

2. Op basis van internationaal geformuleerde en in 2017 gereviseerde diagnostische criteria, is de diagnose hypermobiel Ehlers Danlos syndroom (hEDS) gesteld. Er is sprake van relevante hypermobiele gewrichtsproblematiek, moeheid en bij de meerderheid van de patiënten bestaan er relevante dysautonomie klachten. Alhoewel patiënten met deze aandoening gedrag vertonen dat soms niet te onderscheiden is van het bekende pijngedrag is hun benadering toch compleet anders: grensverleggend gedrag, graded activity/exposure benaderingen zijn vanwege hun volledige ineffectiviteit en averechts effect, **niet** aangewezen. Ze moeten hun grenzen leren kennen en bewust hanteren, hierbij is het gebruik van hulpmiddelen en privileges juist aangewezen. Uiteraard met verstand en mate. Het motto bij deze aanpak is: HSA/hEDS patiënten zijn bijzondere mensen, die een bijzondere aanpak vragen. “ geen paarden, maar zebra’s “.

Op basis van het huidig wetenschappelijk onderzoek is het mogelijk om een keuze te maken uit beide bovenbeschreven benaderingswijzen: van de eerste, cognitieve gedragsmatige benadering is aangetoond dat ze niet effectief is bij hEDS. Onze klinische ervaring toont eveneens dat de eerste aanpak niet effectief is: de klachten en beperkingen nemen toe en ook de participatieproblemen worden alleen maar groter. Dit geldt niet voor de tweede benaderingswijze, die dus om die reden onze voorkeur heeft en de basis vormt voor onze benadering en behandeling.

### **Hypermobiliteit bij kinderen.**

De inschatting is dat 10-30% van alle kinderen hypermobiel is, waarbij slechts 1-3% heeft hier ook klachten van. Het is niet bekend waarom sommige hypermobiele kinderen wel en andere geen klachten ontwikkelen. De belangrijkste hypothese hierbij is dat locale biomechanische overbelasting tijdens activiteiten leidt tot frequente microtraumata van de gewrichtsvlakken, met als reactie aanpassing en overbelasting van andere delen van het bewegingsapparaat.

### **Gevolgen van HSA/EDS bij kinderen.**

Op **functieniveau** kunnen dit zijn:

**Neuromusculaire en bewegingsfuncties:** gewrichtshypermobiliteit en instabiliteit, verminderde spierkracht, verminderd spier- en algemeen uithoudingsvermogen, verminderde evenwicht en coördinatie, stoornissen in looppatroon en loopfunctie, verminderde botdichtheid.

**Functies van de huid:** gewijzigde eigenschappen van de huid.

**Mentale functies:** psychologische symptomen, slaapstoornissen, stoornissen in lichaamsbeeld en zelfvertrouwen.

**Sensorische functies en pijn:** oogsymptomen, verminderde proprioceptie, balans en evenwicht, verminderde gevoeligheid voor lokale verdoving en pijn, m.n. verergerd door inspanning/belasting, waarbij pijn in de knieën en schouders het meest voorkomen en overgevoeligheid voor prikkels een rol speelt.

**Functies van het centrale zenuwstelsel:** dysautonomie verschijnselen, sensitisatie.

**Functies van het cardiovasculaire en respiratoire systeem:** gewijzigde vorm en functies van het hart, orthostatische cardiovasculaire dysfunctie, verminderde inspanningstolerantie, vermoeidheid.

**Functies van het spijsverteringsstelsel en hormoonstelsel:** dysfunctie van het spijsverteringsstelsel.

**Urogenitale functies:** urine incontinentie.

**Op activiteiten- en participatieniveau:**

**Mobiliteit:** het gebruik van hulpmiddelen voor mobiliteit, frequenter vallen, verminderde loopfunctie, incl. problemen met rennen, springen en traplopen.

**Activiteiten op het gebied van onderwijs en arbeid:** noodzaak en gebruik van speciale regelingen op school, schoolverzuim, problemen met schrijven, problemen met volgen van lessen in lichamelijke opvoeding, vermoeidheid/verminderde belastbaarheid waardoor minder tijd voor studie beschikbaar.

**Vrije tijds activiteiten:** minder deelname aan activiteiten gepaard gaande met lichamelijke inspanning, meer deelname aan zittende activiteiten.

**Familieleven:** een negatieve impact op functioneren gezin/familie, minder in staat om klusjes in huishouden te doen.

In onze klinische praktijk zien wij een trage motorische ontwikkeling (bijv. niet kruipen maar billen schuiven), lage spierspanning, houterige motoriek, zeer beweeglijk cq slecht kunnen stil zitten, bewegingsangst, vermoeidheid, extreme pijnklachten in het bewegingsapparaat, ook spontaan en 's nachts. Gewricht (sub)luxaties m.n. enkels en knieschijven, platvoeten, vertraagde zindelijkheid, scoliose van de wervelkolom. Het debuut klachten is meestal tussen 3 en 6 jaar. Vele hEDS patiënten, ook kinderen, kennen het fenomeen van spontane, of na minimaal trauma optredende, blauwe plekken. Door hun motorische onhandigheid, lopen zij vaker letsels, zoals botbreuken op. Hetgeen bij kinderen regelmatig aanleiding is voor onterechte verdenking op kindermishandeling.

De huidige diagnostische criteria laten, bij evaluatie geen diagnosestelling vóór de puberteit toe, waarbij wij terughoudend zijn bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Overigens is in praktijk het vaak moeilijk om een onderscheid te maken tussen pijn en vermoeidheid bij hEDS en andere syndromen gepaard gaande met hypermobiliteit of chronische pijn. Ook het onderscheid qua motoriek tussen kinderen met hEDS en DCD kan heel moeilijk zijn.

## **Hypermobiliteit Spectrum Aandoeningen (HSA)/(h)EDS op oudere leeftijd.**

Met het stijgen van de leeftijd, neemt bij ons allen de kans op artrose (slijtage van het gewrichtskraakbeen) toe. Bij mensen met hEDS is de kans op het ontstaan van artrose, op relatief jonge leeftijd vergroot. Kort gezegd: zij krijgen eerder/jonger en daardoor ernstiger last van artrose in diverse gewrichten, m.n. CMC-1 gewricht aan de basis van de duim, de knieën en MTP-1 gewricht van beide grote tenen. Het effect hiervan is dat de mate van hypermobiliteit afneemt, ze worden stijver. Echter ook artrose geeft pijnklachten aan de gewrichten.

### **Hoofdpijn bij hEDS.**

Hoofdpijn komt vaak voor bij hEDS patiënten. Hier kan sprake zijn van complexe hoofdpijnklachten, waarbij er diverse typen hoofdpijn door elkaar kunnen bestaan:

- migraine,
- cervicogene hoofdpijn: vanuit de nek bij instabiliteit van nek en cranio-cervicale overgang,
- hoofdpijn door een Chiari malformatie,
- hoofdpijn door spontane lekkage ruggemergvocht,
- hoofdpijn bij temporomandibulaire gewrichtdysfunctie, hierbij wordt ook oorpijn oorsuizen en tandenknarsen beschreven,
- kloppende hoofdpijn bij dysautonomie,
- hoofdpijn als bijwerking van medicatie.

### **Zwangerschap en bevalling bij hEDS.**

In de populatie van vrouwen met hEDS worden complicaties bij zwangerschap en bevalling vaker gezien. Hierbij gaat het om: toename van diverse hEDS symptomen, zoals gastro-intestinale klachten, moeheid en pijn (40%). Echter 13% zag juist afname van diverse hEDS symptomen, terwijl 47% stabiel bleef qua klachtenniveau.

Een andere veel voorkomende complicatie bij zwangerschap is een toename van bekkeninstabiliteit klachten.

1 op de 3 vrouwen met hEDS had een vlotte, snelle bevalling. Littekenproblemen na keizersnede of episiotomie komen vaker voor bij hEDS.

### **Slaapstoornissen bij hEDS.**

In- en doorslaap problemen komen zeer frequent voor bij mensen met hEDS. Ook het fenomeen dat slapen niet leidt tot afname van vermoeidheid is zeer veel

voorkomend. Diverse symptomen van hEDS en dysautonomie hebben een negatieve invloed op de slaap bij hEDS.

### **Gevolgen van hEDS op het functioneren.**

Deze gevolgen van hEDS zijn qua aantal en ernst niet noodzakelijkerwijs geassocieerd met de mate van gewrichtshypermobiliteit.

**Lichamelijk:** hypermobiliteit, gewrichtsklachten: (sub)luxaties, pijn, stijfheid, nek- en rugklachten (inclusief vergrote kans op problemen en klachten van de tussenwervelschijven, incl. hernia's in rug en nek) al dan niet uitstralend naar de benen, hoofdpijnklachten, zowel vanuit de nek, als migraine, pijnklachten op de borst, (vervroegde) artrose (slijtage van het gewrichtskraakbeen) van de gewrichten, slechte houding, suboptimale trainbaarheid van de spieren, wisselende pijnlijke spierspanning: van te hoog naar te laag. Lichamelijke deconditionering en spierzwakte, coördinatiestoornissen, vermoeidheid. Klachten van (gescheurde, ontstoken) gewrichtsbanden, slijmbeurs- en peesontstekingen. Neuropatische pijnen (zenuwpijnen: brandende, zeurende pijn, tintelingen, doof gevoel, etc.). Kaakgewricht klachten. Huidproblemen. Diverse dysautonomieklachten en klachten bij MCAS.

Problemen met seksualiteit kunnen optreden bij verzakkingen van endeldarm, baarmoeder en blaas, hierdoor kan gemeenschap voor vrouwen pijnlijk zijn. Secundaire incontinentie kan uiteraard ook een negatieve invloed bij intimiteit hebben. Pijn aan de vulva en vaginisme (pijnlijk spasme van de vagina) kunnen ook optreden.

**Activiteiten van het dagelijks leven:** beperkingen in lopen, traplopen, reiken, grijpen, tillen, dragen, zitten en staan.

**Maatschappelijk:** problemen met studie, werken, wonen, aangaan relaties, seksualiteit, gezinsvorming, verplaatsen buitenshuis, hobby's.

**Psychisch:** angst- en paniekstoornissen (50-70% van de hEDS patiënten), bewegingsangst en andere disfunctionele coping en gedrag, stemmingsproblemen (30-50% van de hEDS patiënten), relatieproblemen, frustraties, onbegrip.

**Communicatie:** schrijven, typen, muisbediening.

### **Prognose en kwaliteit van leven bij hEDS.**

Bij hEDS dient er in het algemeen rekening gehouden te worden met persisterende chronische, wisselende, qua intensiteit en locatie pijnklachten in diverse gewrichten, inclusief de wervelkolom en weke delen, of zelfs pijn diffuus in het gehele bewegingsapparaat, al dan niet geassocieerd met gewricht (sub)luxaties. Daarnaast bestaat er een complex samenspel met chronische vermoeidheid en verminderde belastbaarheid, mede ook door frequent met hEDS geassocieerde

dysautonomie en psychische problematiek, m.n. angst- en stemmingsstoornissen, op diverse terreinen van het functioneren. Secundair is er kans op het optreden van vervroegde invaliderende poly-artrose. Qua functioneren dient er rekening gehouden te worden met soms wisselende, maar veelal substantiële beperkingen, ook op het gebied van arbeid.

Uit onze klinische ervaring en bevestigd door wetenschappelijk onderzoek blijkt dat er sprake is van een significant verlaagde kwaliteit van leven bij hEDS.

Chronische pijn en vermoeidheid en het veel vaker voorkomen van psychische problematiek zoals angst/paniek— en stemmingsstoornissen, ADHD, autisme spectrum stoornissen spelen hierbij mede een rol. Ook negatieve ervaringen met zorgprofessionals bij diagnostiek en behandeling en met diverse instanties spelen hierbij een rol.

### **Onze aanpak, bij patiënten met tendomyogene klachten bij Hypermobiliteit Spectrum Aandoeningen (HSA)/hEDS.**

Aan de basis van onze aanpak staat een empathische benadering waarbij het vertrouwen in en geloven van de patiënt op een respectvolle wijze centraal staat. Het globale doel is behandeling van chronische pijn- en vermoeidheidsklachten gericht op het bereiken van **een acceptabel pijn- en vermoeidheidsniveau en andere klachten** geassocieerd met hEDS. Eliminatie van pijn en vermoeidheid en diverse andere met hEDS geassocieerde aandoeningen en klachten, wordt als niet realistisch gezien. Het uitgangspunt hierbij is dat er blijvende pijn- en vermoeidheidsklachten zullen bestaan, waarbij de lokalisatie en intensiteit van deze klachten kunnen variëren in de tijd. Ook dient er rekening gehouden te worden met blijvende beperkingen op diverse terreinen, m.n. ook op terrein van arbeid.

Onze aanpak vergt veel tijd en geduld, met vaak slechts kleine verbeteringen. Dit betekent dat ook **acceptatie een belangrijk uitgangspunt** is in onze aanpak.

**Na uitgebreide beoordeling en diagnostiek spelen uitleg en educatie een belangrijke rol.**

Een ander belangrijk uitgangspunt vormt **het leren (h)erkennen van lichamelijke en mentale grenzen** en het **op basis van individuele waarden, hanteren** hiervan, zodat de kwaliteit van leven gewaarborgd wordt.

In onze aanpak richten we ons op het aanleren van **zelfzorg**.

Uitgangspunt is dat de behandeling van (pijn)klachten samenhangend met het spier- en gewrichtsstelsel **conservatief, dus niet operatief** is. Weke delen chirurgie ter stabilisatie gewrichten is niet succesvol mogelijk bij deze patiëntengroep en dient vermeden te worden. Vanwege wondgenezingsproblematiek en littekenproblemen is operatief behandelen in het algemeen niet aantrekkelijk bij mensen met hEDS. Als chirurgie noodzakelijk is dient bij hEDS rekening gehouden te worden met de keuze voor de wijze van anesthesie, de chirurgische techniek en de wondbehandeling en langduriger herstel en nabehandeling.

We werken samen met diverse zorgprofessionals die bekend zijn met een adequate

aanpak van hEDS en geassocieerde aandoeningen, ook om inadequate diagnostiek en behandeling te vermijden.

### **Behandeling van pijn bij HSA/(h)EDS.**

Pijn is een veel voorkomend symptoom bij EDS, meer dan 90% van de EDS patiënten heeft een vorm van chronische progressieve pijn, op meerdere wisselende locaties in het lijf. De specifieke onderliggende oorzaak en het mechanisme dat verantwoordelijk is voor de pijnklachten bij hEDS, zijn niet duidelijk.

Zowel lokale acute pijn als chronische, diffuse pijn in het gehele lijf zijn verantwoordelijk voor de beperkingen en de participatieproblemen en de verminderde kwaliteit van leven van mensen met hEDS. Ook is pijn een belangrijke factor bij de slaapstoornissen bij hEDS.

Bij hEDS is er sprake van een combinatie van chronische pijn en chronische vermoeidheid, waarbij abnormale, niet verklaarbare en niet op rust reagerende moeheid wordt beschreven bij 95% van de hEDS patiënten. Ook hoofdpijn veelal in combinatie met nekpijn, naast migraine (75%), gastro-intestinale pijn (85%), pijn in de kaakgewrichten (71%), menstruatiepijn (73%) en vaginale pijn (42%), worden frequent beschreven bij hEDS.

Ook zien we dat zowel nociceptieve als neuropathische pijn (68%) aanwezig zijn bij hEDS.

De nociceptieve pijn komt uit de aangedane spieren, gewrichten en andere bindweefselstructuren. Lokale, acute nociceptieve pijn wordt frequent gemeld in elleboog (43%), schouders (80%), onderarmen en handen (75%, waarbij frequent een carpaal tunnel syndroom wordt gediagnosticeerd), knieën (71%), wervelkolom, incl. de nek en overgang tussen nek en schedel (67%).

De neuropathische pijn wordt gekenmerkt door allodynie en wordt beschreven als een elektrisch, brandend, doof of tintelend gevoel op diverse prikkels. Bij beeldvormend onderzoek wordt zelden duidelijk druk of beklemming van zenuwen gezien. Wel wordt er regelmatig dunne vezel neuropathie gezien.

Andere factoren die een rol kunnen spelen bij pijn, bij hEDS zijn: spierspasme of hypertonie, spierzwakte, direct letsel van gewrichtsstructuren door instabiliteit en (sub)luxaties van de gewrichten, incl. de gewrichten in de wervelkolom, zenuwbeknelling, ontstekingen van de gewrichten, voorafgaande operatieve ingrepen, gestoorde proprioceptie en coördinatie. Ook zien we dat factoren zoals leefstijl, sportactiviteiten, letsels en blessures en bijkomende medische problematiek een rol kunnen spelen.

Daarnaast zien we frequent centrale sensitisatie en algemeen verhoogde gevoeligheid.

Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt tot nu toe niet wat de meeste optimale en effectieve behandeling van pijn bij hEDS is. Bij de aanpak kan enerzijds gekozen worden voor behandeling gericht op het wegnemen van de oorzaak van de pijn (zoals bijv. de dislocatie van gewrichten, de stoornis in proprioceptie en coördinatie), anderzijds op minimalisatie van de pijngewaarwording. Dit gebeurt in

de vorm van fysiotherapie, medicatie, aanpassingen en voorzieningen, bijv. drukkleding en orthesen.

Bij onze behandeling van HSA/hEDS onderscheiden we een combinatie van diverse mogelijkheden:

- 1. Poliklinische begeleiding van hEDS patiënten** door Emile Janssen, revalidatiearts die al jaren betrokken is bij begeleiding van hEDS patiënten. Hij doet dit vanuit zijn eigen praktijk, op diverse locaties, nadat hij in juni 2019 van de Nederlandse Zorgautoriteit een erkenning voor een medisch specialistische, revalidatiegeneeskundige solistenpraktijk gekregen heeft. Vanwege de complexiteit van de aandoening hEDS hanteren wij hierbij het zogenaamde gevolgen of ICF- model, waarbij we gevolgen van EDS op drie niveau's: functies-activiteiten-participatie onderscheiden en er zowel persoonlijke als omgevingsfactoren een rol spelen. Indien patiënten met Hypermobiliteit Spectrum Aandoeningen (HSA)/hEDS vastlopen in beperkingen op diverse gebieden van functioneren kan een multidisciplinaire aanpak overwogen worden. Hierbij maken wij gebruik van een opgebouwd netwerk van partners in de eerste lijn, met huisartsen, fysiotherapeuten, ergotherapeuten en psychologen. Uiteraard zijn er nauwe samenwerkingen met orthopedisch instrumentmakers en schoenmakers, die bekend zijn met hEDS problematiek. Ook streven we naar de verdere opbouw van een samenwerkingsnetwerk met in hEDS problematiek gespecialiseerde andere specialisten, zowel in de revalidatiegeneeskunde als in andere specialismen, zoals reumatologen, orthopedisch chirurgen, cardiologen, maag-, darm en leverartsen, neurologen, psychiaters, etc.
- 2. Fysiotherapie bij hEDS.** Fysiotherapeutische behandeling kan ook een onderdeel van de behandeling van hEDS zijn. Dit ondanks het feit dat de wetenschappelijke basis voor het effect van fysiotherapie, in combinatie met pijneducatie bij hEDS zwak is. Er is nog een gebrek aan kennis en ervaring bij fysiotherapeuten ten aanzien van de kenmerken en de aanpak van hEDS, ook al zien zij in praktijk regelmatig mensen met hypermobiliteit. Er is enig (zwak) wetenschappelijk bewijs dat fysiotherapie, in de vorm van individuele behandeling bestaande uit oefentherapie gericht op stabilisatie van de spierkracht van de romp en ledematen, verbetering van de proprioceptie, evenwicht en balans, in combinatie met een oefenprogramma gericht op musculoskeletale en cardiovasculaire conditieverbetering, leidt tot verbetering van de klachten. Hierbij kan ook massage, manuele therapie (softe versie) en additionele technieken zoals, taping, bracing, TENS, warmte applicaties een rol spelen. Conventionele training/oefentherapie gericht op verbetering van spierkracht en lokale belastbaarheid geeft een zeer grote kans op overbelasting van de hypermobile gewrichtsstructuren bij hypermobiliteit spectrum aandoeningen (HSA)/hEDS, zodat er toename van pijnklachten en beperkingen zal optreden. Een aantal zaken bij oefentherapie dienen vermeden te worden: oefeningen in de uiterste gewrichtsstanden met external belasting, oefeningen waarbij de volledige bewegingsuitslag

doorlopen wordt, oefeningen met vrije gewichten, open keten oefeningen, high impact oefeningen, spierkracht training zonder lokale stabiliteit in de gewrichten, rek- en strekoefeningen dienen hoogstens behoedzaam gedaan te worden om (sub)luxaties van de gewrichten te vermijden, stabiliteitstraining, graded activity en graden exposure oefenprogramma's. Wij adviseren oefenvormen, gericht op algemene conditieverbetering en indirecte spierkrachttraining.

Oefeningen en activiteiten met lichte weerstanden, zonder overbelasting van gewrichten hebben de voorkeur. Hierbij dient er een zeer voorzichtige graduele opbouw van de belasting in acht genomen te worden, om de barrières pijn, moeheid en angst voor blessures te overwinnen.

Richtlijn bij de opbouw van oefentherapie: als je niet 8 herhalingen van een oefening kunt doen zonder overbelasting van de gewrichten is de oefening te zwaar. Gewichten of weerstanden kunnen pas verhoogd worden als je twee sets van 15 herhalingen kunt doen zonder overbelasting van de gewrichten. De algemene stelregel is dat oefeningen met veel herhalingen en lage weerstanden en gewichten de voorkeur hebben.

Andere aspecten van oefentherapie die wij adviseren zijn: oefeningen die zich in het middelste deel van de bewegingsuitslag afspelen, gesloten keten oefeningen, isometrische oefeningen, hydrotherapie.

Daarnaast zijn klinische experts het over eens dat in de fysiotherapeutische behandeling van hEDS patiënten er een belangrijke rol is voor educatie en geruststelling, manueel therapie (softe versie en niet van de nek), hydrotherapie, taping, drukkleding en ontspanningstherapie. Het gaat hierbij niet alleen om de de behandeling van musculoskeletale klachten, maar ook om de systemische / dysautonomie klachten bij hEDS.

In de eerste lijn zijn tenslotte ook regelmatig behandeling van acute, lokale ontstekingsletsels van pezen, slijmbeurzen, etc aan de orde.

### 3. Ten aanzien van **vrijetijdsactiviteiten en sport**.

Zwaar tillen, trekken en duwen, overstrekken van gewrichten tijdens sport, oefeningen of vrijetijdsactiviteiten, bijv. tuinieren en hobby's dienen vermeden te worden.

**Sportadvies:** niet doen: kracht- of contactsporten, geen gevechtsporten, niet hardlopen, sporten waarbij er frequent gesprongen wordt (bijv. volleybal, basketbal), geen sporten of activiteiten waarbij de nadruk op rek-, strek- of lenigheidsoefeningen ligt.

**Sportadvies:** wel doen: zwemmen, fietsen, bij voorkeur met elektrische ondersteuning, wandelen, Thai-Chi, Qi-gong, Pilates, cardio fitness, zwemmen (niet alle slagen) en oefenen in water.

### 4. Ten aanzien van **medicatie**. Er is geen structurele medicatie die het onderliggende bindweefsel probleem opheft of verbeterd. Daarnaast doet zich het verschijnsel voor bij patiënten met HSA/hEDS, dat reguliere pijnstillers minder effectief zijn. Meestal lukt het alleen om de 'scherpe randen van de pijn' af te halen, niet om de pijn volledig te laten

verdwijnen. Pijnstillers dienen een onderdeel te zijn van een integraal behandelplan.

**Aandachtspunten:**

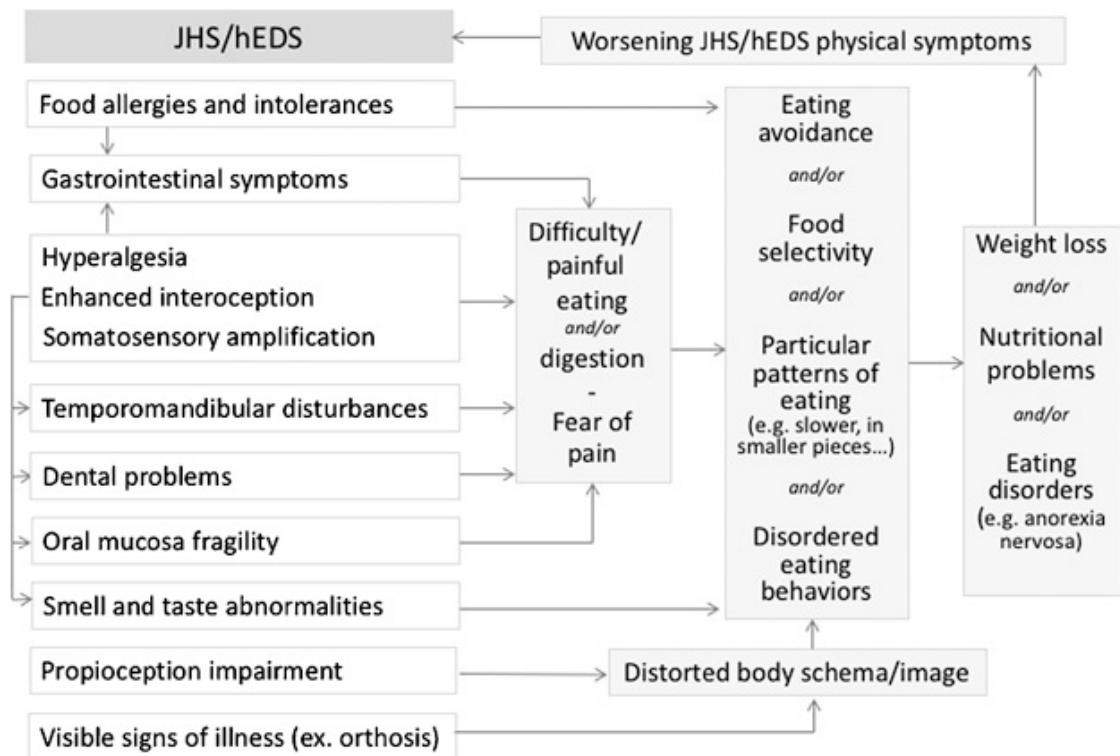
- Paracetamol, vooral in combinatie met NSAID's kan nuttig zijn.
- NSAID's, (niet steroïdale anti-onstekings middelen) en COX2 remmers kunnen tijdelijk van nut zijn als ontsteking een rol speelt bij de klachten of bij menstruatiepijn. Chronisch gebruik dient vermeden te worden, vanwege de kans op gastro-intestinale, nier-, hematologische en cardio-vasculaire bijwerkingen. Ook kunnen ze de symptomen van MCAS ( mast cell activation syndrome), vaak geassocieerd met hEDS, verslechteren.
- Tramadol is alleen kortdurend en bij acute therapieresistente pijn een optie.
- Opioiden kunnen bij acute, ernstige pijn een optie zijn, maar uitsluitend voor korte duur. Er is wetenschappelijk bewijs en klinische ervaring die er overduidelijk op wijst dat deze middelen voor de lange termijn niet nuttig zijn en tot een verergering van de sensitisatie leiden. Bovendien leiden opioiden tot toename van gastro-intestinale klachten zoals obstipatie en misselijkheid en ook tot toename van de symptomen van MCAS en uiteraard tot ernstige verslaving kunnen leiden.
- medicatie gericht op "zenuwpijn", in het kader van het fenomeen sensitisatie ( het overgevoelig worden van het pijnsysteem bij mensen met langdurig pijnklachten) kan (beperkt) verlichting bieden. Het betreft tri-cyclische anti-depressiva, anti-epileptica en SSRI's. Er is geen wetenschappelijk bewijs van de werkzaamheid hiervan bij neuropathische pijn geassocieerd met hEDS. Ook hier is er het risico van toename van dysautonomie klachten.
- Lokaal toegepaste lidocaine voor pijnbehandeling na sublaxaties of pijnlijk tandvlees is een optie. Ook kan het lokaal geïnjecteerd worden in triggerpoints.
- Voor pijn bij het vrijen bij vrouwen kunnen glijmiddelen eventueel in combinatie met lokaal toegepaste oestrogenen ( 2x per week) of bij zeer ernstige klachten lokaal lidocaine gel vlak voor het vrijen.
- Menstruatiepijn en verslechtering van generale hEDS pijnklachten tijdens de menstruatie (gedacht wordt dat dit veroorzaakt wordt door verslechtering van de proprioceptie tijdens de menstruatie) met hormoontherapie.
- Dystonie wordt bij 54% van EDS patiënten beschreven. Behandeling met Levodopa/carbidopa wordt dan voorgesteld.
- CBD olie kan proefondervindelijk getest worden, ook vanwege het positieve effect op de slaap.
- Bij spierverslappers, hebben benzodiazepinen vanwege hun bijwerkingen en grote kans verslavingsproblematiek geen voorkeur.

**Niet medicamenteus pijnbehandeling bij hEDS:**

- TENS (transcutane elektrische zenuwstimulatie) is een optie bij hEDS.
- Anti-decubitus kussens en matrassen kunnen toegepast worden bij het zitten en verbetering van de slaap.
- Verbetering van de proprioceptie met drukkleding en steunzolen zijn een optie.

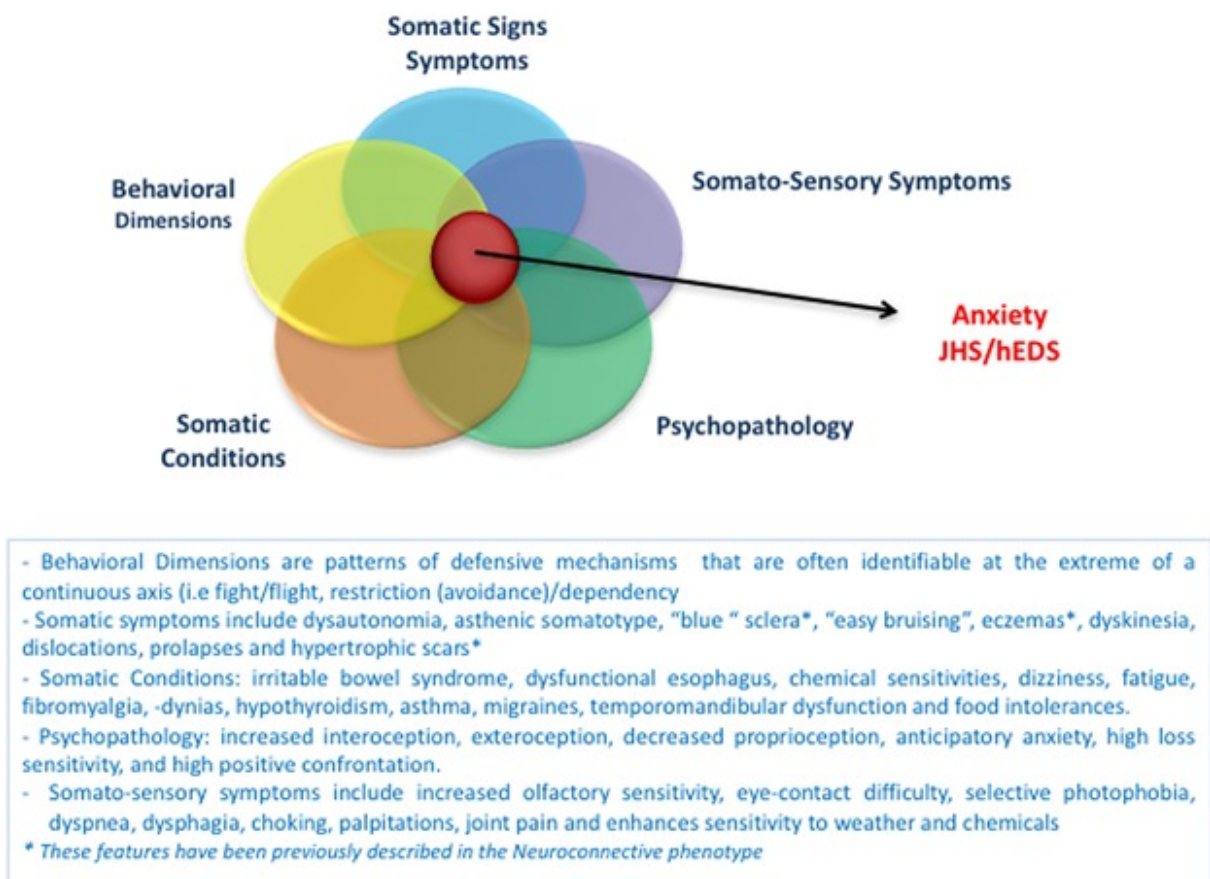
5. **Gewricht beschermende principes en grenshantering op basis van persoonlijke waarden** om (sub)luxaties van gewrichten en daarmee geassocieerde pijn/vermoeidheid deels te voorkomen. Er dient hier aandacht voor te zijn in het dagelijks functioneren. Een aanpak die, onterecht, vaak wordt toegepast is gericht op “ flink zijn, doorzetten, op de tanden bijten, stug volhouden, het er maar mee moeten doen en leven met veel pijn”. In onze ervaring leidt dit tot toename pijnklachten en vermoeidheid. Pijn leidt tot forse vermoeidheid en weer tot pijntoename, uitputting, verstoort de slaap, leidt tot prikkelbaarheid en depressie. Deze manier van omgaan met de klachten dient doorbroken te worden. Bewuste grenshantering, waarbij er ook uitgebreid aandacht is voor de energiehuishouding staat centraal in onze aanpak, waarbij in onze ogen ergotherapeutische begeleiding een grote rol kan spelen.
6. Tevens zijn er de mogelijkheden van de gewrichtsmobiliteit beperkende **orthesen**. Dit in het kader van het zoeken naar compensatiemogelijkheden voor waar de functionaliteit van de gewrichten toch tekort schiet. Als activiteiten niet meer lukken zonder, kunnen **braces, beugels, aangepast schoeisel, hulpmiddelen en voorzieningen e.d.** worden ingezet om activiteiten met minder klachten mogelijk te maken. Er is wetenschappelijk gezien beperkt effect aangetoond, op basis van onze klinische ervaring lijkt dit effect groter.  
In tegenstelling tot wat veelal beweerd wordt leidt het gebruik van deze voorzieningen niet tot verlies van spierkracht (‘luie spieren’). Wetenschappelijk is aangetoond dat bijv. het gebruik van braces/orthesen leidt tot meer activiteit en daardoor, eerder toename, dan afname van spierfunctie.
7. De rol van **psychische en sociale factoren**. Bij het hyperelastisch zijn van bindweefselstructuren als grondprobleem bij HSA/hEDS, spelen primair psychische en sociale factoren als oorzaak géén rol.  
Secundair, in de wijze van omgaan met de pijn- en vermoeidheidsklachten en beperkingen (bijv. zich uitend in overgevoeligheid en overprikkelbaarheid, angsten en paniekaanvallen, depressie, verminderd zelfbeeld en zelfvertrouwen, gevoelens van hopeloosheid en radeloosheid) als gevolg van hEDS en los staand van hEDS, kunnen die wel een rol spelen en als dusdanig aandacht en behandeling, ook in de geestelijke gezondheidszorg, verdienen.  
Ook komen diverse andere psychiatrische problemen vaker voor in de hEDS populatie, zoals eetstoornissen, alcohol- en nicotineverslavingen. Deze psychische problematiek kan diverse andere klachten van hEDS versterken zoals pijn, dysautonomie klachten en gastrointestinale klachten.  
Ook zien we vaak vermijdingsgedrag, bewegingsangst, toenemende beperkingen in functioneren hierdoor, ook in de relaties, ook die met behandelaars/zorgprofessionals. Bij dit laatste speelt het vaak langdurige en frequente gevoel genegeerd te worden, onterecht veronderstelde psychologische en psychiatrische verklaringen van de klachten, zich niet gerespecteerd en serieus genomen voelen, een belangrijke rol. Hierdoor worden professionals in de zorg vaak niet meer vertrouwd en verloopt het contact met hen veelal zeer moeizaam.

Lotgenotencontact o.a. via de EDS patiëntenvereniging, sociale media kan ook bij de verwerking hiervan positief werken.



**Figuur 4**

*This figure reflects different extra-articular features such as gastrointestinal problems, temporomandibular disorders, and food intolerances that contribute to developing and maintaining disturbed eating behaviours and significant weight loss seen JHS/hEDS patients. See “Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos Syndrome type III and Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type): Clinical Description, and Natural History” by Tinkle et al.*



**Figuur 5**

*The Neuroconnective phenotype. The Neuroconnective model is a proposal that may be useful for clinical practice disorders and of some psychosomatic conditions. It was described after the study and careful consideration of clinical and nonclinical data, pathophysiological mechanisms and the present anxiety nosological status. It is built around the core association of Anxiety-JHS/hEDS and it includes behavioral, psychopathology, somatic symptoms, somatosensory symptoms, and somatic illnesses dimensions. Each of the five dimensions includes features that may be present at different degrees and with individual variations and all dimensions incorporate patterns, clinical symptoms, signs and illnesses seen in these patients.*

8. Behandeling van verschijnselen van **dysautonomie**. Deze is gericht op vermindering van symptomen, m.n. door rekening te houden met, bijv. het gebruik van laxantia bij obstipatie. Ook wordt er geadviseerd om voldoende zout en vocht te gebruiken, alcohol en cafeïne te vermijden, niet te snel op te staan uit lig en zit, benen hoog te leggen in zit en lig, steunondergoed en kousen te dragen, niet te lang te staan, regelmatig met lage weerstanden te oefenen om de spier- en vaattonus te verbeteren.  
Er zijn aanwijzingen dat een FODMap-bepekt dieet effectief is bij de gastro-intestinale klachten. Het betreft een dieet arm aan fermenteerbare oligosachariden, disachariden, monosachariden en polyolen (suiker en alcohol).  
Medicamenteus kan midrodine tabletten van 2,5 mg 3 dd 1 (op te hogen tot max. 3 dd 10 mg), fludrocortison tabl. à 100 mg 3x per week (let op: niet in combinatie met nsaid's vanwege verhoogd ulcusrisico), pyridostigmine

tabletten à 10 mg, 3-4 maal daags 30 tot 60 mg, overwogen worden.

9. De aanpak van **slaapstoornissen bij EDS** bestaat uit basale slaaphygiëneregels: op vaste tijden gaan slapen iedere dag, het bed alleen voor slapen gebruiken, dus niet voor eten, TV kijken, etc., Niet eten of oefenen/sporten vlak voor het naar bed gaan, geen alcohol of cafeïne voor het slapen. Sanering van medicatie die een negatieve invloed op slapen heeft. Alleen bij uitzondering is tijdelijk slaapmedicatie aangewezen.

### Mythen over EDS.

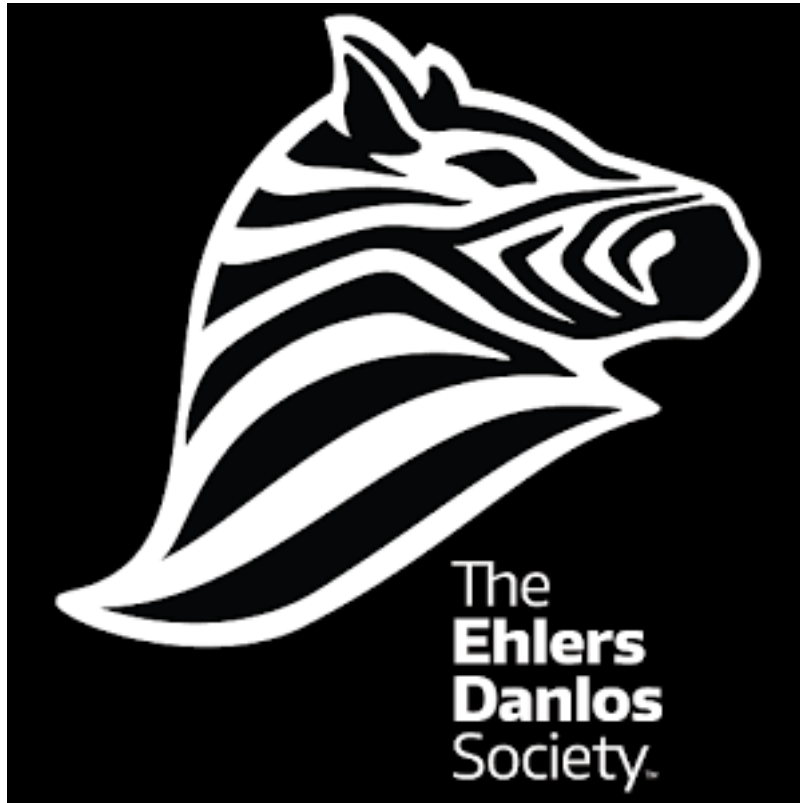
1. 'Patiënten met HSA/hEDS hebben geen pijn. Als je pijn hebt kan je geen HSA/hEDS hebben.'  
Feit: HSA/hEDS is sterk geassocieerd met acute en chronische pijnklachten. Chronische pijn is zelfs een onderdeel van één van de drie diagnostische criteria.
2. 'Als je geen gewricht (sub)luxaties hebt, kan je geen HSA/hEDS hebben.'  
Feit: alhoewel het een onderdeel van één van de drie diagnostische criteria is, sluit het niet (meer) hebben van (sub)luxaties, HSA/hEDS niet uit.
3. 'Als je geen hyperelastische huid hebt, kan je ook geen HSA/hEDS hebben.'  
Feit: hyperelastische huid is een indicator voor EDS van het klassieke type, maar niet typisch voor alle typen EDS. Hypermobiliteit van de gewrichten daarentegen komt voor bij alle vormen van EDS.
4. 'Als je geen spontane blauwe plekken hebt, kan je ook geen HSA/hEDS hebben.'  
Feit: niet iedereen met HSA/hEDS zal snel blauwe plekken hebben.
5. 'Om de diagnose HSA/hEDS te krijgen moet je lang en slank zijn.'  
Feit: een lange en smalle lichaamsbouw (Marfanoïde uiterlijke kenmerken) kan een kenmerk van HSA/hEDS zijn, maar is geen diagnostisch criterium (meer).
6. 'HSA/hEDS is een ziekte die zich beperkt tot de spieren en gewrichten.'  
Feit: Het lichaam bestaat voor ongeveer 20% uit bindweefsel. HSA/hEDS is een ziekte van het bindweefsel en wordt gezien als een syndroom en kan dus symptomen geven in vele organen.  
  
Tenslotte: Er is géén relatie tussen hEDS met mentale retardatie of met stollingsstoornissen, of met verminderde botdichtheid bij volwassenen.

**Verantwoording:** bovenstaand is gebaseerd op mijn klinische ervaring met vele hypermobile mensen, mijn persoonlijke gesprekken met diverse internationale deskundigen op het gebied van EDS en hun presentaties op congressen, waarbij m.n. Prof. dr. Jane Simmonds, Lies Rombaut, PhD en Prof. dr. Antonio Bulbena apart genoemd moeten worden en wetenschappelijke literatuur, onder meer:

- Tinkle B. c.s. Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos Syndrome Type III and Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type): Clinical Description and Natural History. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 175C:48-69.
- Chopra P. c.s., Pain management in the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 175C.
- Castori M. c.s. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 175C.
- Engelbert R. c.s. The evidence based rationale for physical therapy treatment of children, adolescents, and adults diagnosed with joint hypermobility syndrome/hypermobile Ehlers Danlos syndrome. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 175C.
- Malfait F. c.s. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 175C.
- Fikree A. c.s. Gastrointestinal involvement in the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 175C.
- Suranjith L. c.s. Mast cell disorders in Ehlers-Danlos syndrome. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 175C.
- Bulbena, A. c.s. Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 175C.

**Janssen Rehabilitation Medicine & Consultancy**  
**Inschrijving handelsregister KvK 27077373**  
**AGB code 22227620**  
**Emile P.F. Janssen, revalidatiearts**  
**BIG. no. 79032110911**  
**AGB code 03 027 340**

Met dank aan:



**Bijlage 1. CLASSIFICATION OF EDS. Malfait F. c.s. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 175C.**

**Classical EDS (cEDS)**

Inheritance: Autosomal dominant

- Major criteria
  1. Skin hyperextensibility<sup>1</sup> and atrophic scarring<sup>2</sup>
  2. Generalized joint hypermobility (GJH)<sup>3</sup>
- Minor criteria
  1. Easy bruising<sup>4</sup>
  2. Soft, doughy skin<sup>5</sup>
  3. Skin fragility (or traumatic splitting)
  4. Molluscoid pseudotumors<sup>6</sup>
  5. Subcutaneous spheroids<sup>7</sup>
  6. Hernia (or history thereof)
  7. Epicanthal folds<sup>8</sup>
  8. Complications of joint hypermobility (e.g., sprains, luxation/subluxation, pain, flexible flatfoot)
  9. Family history of a first degree relative who meets clinical criteria.
- Minimal criteria suggestive for cEDS:
  1. Major criterion (1): skin hyperextensibility and atrophic scarring

Plus:

  1. - Either major criterion (2): GJH
  2. - And/or: at least three minor criteria
- Confirmatory molecular testing is obligatory to reach a final diagnosis.
- Molecular basis

More than 90% of cEDS patients harbor a heterozygous mutation in one of the genes encoding type V collagen (*COL5A1* and *COL5A2*) [Symoens et al., 2012; Ritelli et al., 2013; Zoppi et al., 2015] (see also “Ehlers-Danlos Syndrome, Classical Type,” by Bowen et al., this issue). Rarely, specific mutations in the genes encoding type I collagen can be associated with a cEDS-phenotype. These include the heterozygous *COL1A1* c.934C>T, p.(Arg312Cys) substitution [Malfait et al., 2007a]. Patients harboring this mutation are particularly at risk for vascular rupture, whereas patients harboring other *COL1A1* arginine-to-cysteine substitutions are associated with other specific phenotypes (see also “Ehlers-Danlos Syndromes, Rare Types,” by Brady et al., this issue). Sodium Dodecyl Sulfate PolyAcrylamide Gel Electrophoresis (SDS PAGE) demonstrates the migration of an extra band in the cell fraction, and sometimes also in the medium fraction. This band, which disappears after reduction with β-mercaptoethanol, consists of disulfide-bonded α

chains [Malfait et al., 2007b]. Furthermore, biallelic *COL1A2* mutations that lead to complete absence of the pro $\alpha$ 2(I) collagen chain may also present with a classical EDS-like phenotype, but these patients are at risk for developing severe cardiac-valvular problems. Moreover, inheritance of this condition is autosomal recessive (see also “Cardiac-valvular EDS,” below, and “Ehlers-Danlos Syndromes, Rare Types,” by Brady et al., this issue). SDS PAGE demonstrates complete absence of (pro-)  $\alpha$ 2 chains of type I (pro)collagen extracted from dermis [Schwarze et al., 2004; Malfait et al., 2006].

- Verification of clinical diagnosis  
Molecular screening by means of targeted resequencing of a gene panel that includes at least the *COL5A1*, *COL5A2*, *COL1A1*, and *COL1A2* genes, or by WES or WGS, is indicated. When no mutation is identified, this approach should be complemented with a CNV detection strategy to identify large deletions or duplications.  
In case of unavailability of genetic testing, transmission electron microscopy (TEM) findings of collagen flowers on skin biopsy can support the clinical diagnosis, but cannot confirm it.  
Absence of these confirmatory findings does not exclude the diagnosis, as specific types of mutations (e.g., deep intronic mutations) may go undetected by standard diagnostic molecular techniques; however, alternative diagnoses should be considered in the absence of (a) *COL5A1*, *COL5A2*, *COL1A1*, or *COL1A2* mutation(s).

More than 90% of cEDS patients harbor a heterozygous mutation in one of the genes encoding type V collagen (*COL5A1* and *COL5A2*).

### Classical-Like EDS (cEDS)

#### Inheritance Autosomal Recessive

- Major criteria
  1. Skin hyperextensibility,<sup>9</sup> with velvety skin texture and absence of atrophic scarring
  2. GJH<sup>9</sup> with or without recurrent dislocations (most commonly shoulder and ankle)
  3. Easy bruisable skin/spontaneous ecchymoses
- Minor criteria
  1. Foot deformities: broad/plump forefoot, brachydactyly with excessive skin; pes planus; hallux valgus; piezogenic papules.
  2. Edema in the legs in absence of cardiac failure
  3. Mild proximal and distal muscle weakness
  4. Axonal polyneuropathy
  5. Atrophy of muscles in hands and feet
  6. Acrogeric hands, mallet finger(s), clinodactyly, brachydactyly
  7. Vaginal/uterus/rectal prolapse
- Minimal criteria suggestive for cEDS:
  1. - All three major criteria AND a family history compatible with autosomal recessive transmission.

Confirmatory molecular testing is obligatory to reach a final diagnosis.

- **Molecular basis**  
cLEDs is caused by a complete lack of Tenascin XB (TNX) due to biallelic *TNXB* mutations, that lead to nonsense-mediated mRNA decay, or biallelic deletion of *TNXB*. As a result the TNX protein is completely absent. *TNXB* is the only gene associated with cLEDs.
- **Verification of diagnosis**  
Molecular analysis of the *TNXB* gene should be used as the standard confirmatory test. Difficulties in DNA testing are related to the presence of a pseudogene (*TNXA*), which is more than 97% identical to the 3' end of *TNXB* (exons 32-44). With the only exception of exon 35, which partially shows a *TNXB*-specific sequence, exon and intron sequences in this region are identical or almost identical in both the gene and the pseudogene. This has implications both for sequencing and deletion/duplication analysis. For sequence analysis of *TNXB*, two approaches are recommended.
  1. Sanger sequencing of the entire *TNXB* gene.
  2. Next-generation sequencing of *TNXB* + Sanger sequencing of the pseudogene region.

Both approaches will require sequence analysis of the pseudogene-homolog region in a few large multi-exons amplicons.

If no or only one causative mutation is identified by classic sequencing, additional methods that allow detection of large deletions/duplications should be added. So far no method is able to specifically detect *TNXB* CNVs in the highly homologous exons 32-34 and 36-44. CNV analysis of exon 35 is currently used to detect deletions in this region, including the 30 kb deletion previously described by Schalkwijk et al. [2001].

TNX, a large 450 kDa extracellular matrix glycoprotein, secreted by skin fibroblasts, can be detected with antibodies directed against its carboxyterminal end. Patients with cLEDs are completely depleted of the TNX protein in serum. We refer to the paper of Schalkwijk et al. [2001] for more detailed information concerning the used method to detect TNX.

Absence of these confirmatory findings does not exclude the diagnosis, as specific types of mutations (e.g., deep intronic mutations) may go undetected by standard diagnostic molecular techniques; however, alternative diagnoses should be considered in the absence of a *TNXB* mutation.

### Cardiac-Valvular EDS (cvEDS)

Inheritance Autosomal recessive

- **Major criteria**
  1. 1 Severe progressive cardiac-valvular problems (aortic valve, mitral valve)<sup>10</sup>
  2. 2 Skin involvement: skin hyperextensibility,<sup>11</sup> atrophic scars, thin skin, easy bruising
  3. Joint hypermobility (generalized or restricted to small joints)
- **Minor criteria**
  1. Inguinal hernia
  2. Pectus deformity (especially excavatum)

3. Joint dislocations
  4. Foot deformities: pes planus, pes planovalgus, hallux valgus
- Minimal criteria suggestive for cvEDS:
    1. - Major Criterion (1): severe progressive cardiac-valvular problems
    2. - AND a family history compatible with autosomal recessive inheritance

Plus

    1. - Either: one other major criterion
    2. - And/or: at least two minor criteria

Confirmatory molecular testing is obligatory to reach a final diagnosis.
  - Molecular basis
 

cvEDS is caused by a complete lack of the pro $\alpha$ 2-chain of type I collagen due to biallelic *COL1A2* mutations, that lead to nonsense-mediated mRNA decay. *COL1A2* is the only gene associated with cvEDS.
  - Verification of diagnosis
 

Molecular screening by Sanger sequencing of *COL1A2*, or targeted resequencing of a gene panel that includes *COL1A2* is indicated. When no mutation is identified, this approach should be complemented with a CNV detection strategy to identify large deletions or duplications.

In case of unavailability of genetic testing, SDS PAGE demonstrates total absence of (pro-)  $\alpha$ 2(I) collagen chains.

Whereas absence of these confirmatory biochemical findings allows to exclude the diagnosis of cvEDS, absence of these confirmatory genetic findings does not exclude the diagnosis, as specific types of mutations (e.g., deep intronic mutations) may go undetected by standard diagnostic molecular techniques.

## Vascular EDS (vEDS)

Inheritance Autosomal dominant

- Major criteria
  1. Family history of vEDS with documented causative variant in *COL3A1*
  2. Arterial rupture at a young age
  3. Spontaneous sigmoid colon perforation in the absence of known diverticular disease or other bowel pathology
  4. Uterine rupture during the third trimester in the absence of previous C-section and/or severe peripartum perineum tears
  5. Carotid-cavernous sinus fistula (CCSF) formation in the absence of trauma
- Minor criteria
  1. Bruising unrelated to identified trauma and/or in unusual sites such as cheeks and back
  2. Thin, translucent skin with increased venous visibility
  3. Characteristic facial appearance
  4. Spontaneous pneumothorax
  5. Acrogeria
  6. Talipes equinovarus
  7. Congenital hip dislocation

8. Hypermobility of small joints
9. Tendon and muscle rupture
10. Keratoconus
11. Gingival recession and gingival fragility
12. Early onset varicose veins (under age 30 and nulliparous if female)

- Minimal criteria suggestive for vEDS:

A family history of the disorder, arterial rupture or dissection in individuals less than 40 years of age, unexplained sigmoid colon rupture, or spontaneous pneumothorax in the presence of other features consistent with vEDS should all lead to diagnostic studies to determine if the individual has vEDS. Testing for vEDS should also be considered in the presence of a combination of the other “minor” clinical features listed above.

Even for experienced clinicians the clinical diagnosis of vEDS may be difficult. Because of implications for treatment, natural history, and recurrence risk, the diagnosis of vEDS rests on the identification of a causative variant in one allele of *COL3A1*.

- Molecular basis

Patients with vEDS typically harbor a heterozygous mutation in the *COL3A1* gene, encoding type III collagen, with the rare exception of specific heterozygous arginine-to-cysteine substitution mutations in *COL1A1* (c.934C>T, p.Arg312Cys; c.1720C>T, p.Arg574Cys and c.3277C>T, p.Arg1093Cys) that are also associated with vascular fragility, mimicking *COL3A1*-vEDS [Malfait et al., 2007b], (see also “Ehlers-Danlos Syndrome, Rare Types,” by Brady et al., this issue).

In very rare instances, biallelic pathogenic variants in *COL3A1* may be identified.

- Verification of clinical diagnosis

Molecular screening by Sanger sequencing of *COL3A1*, or targeted resequencing of a gene panel that includes *COL3A1* and *COL1A1* (the latter to identify the above-listed arginine-to-cysteine substitution mutations) is indicated. When no mutation is identified, this approach should be complemented with a CNV detection strategy to identify large deletions or duplications.

Absence of these confirmatory findings does not exclude the diagnosis, as specific types of mutations (e.g., deep intronic mutations) may go undetected by standard diagnostic molecular techniques; however, alternative diagnoses should be considered in the absence of a *COL3A1* or *COL1A1* mutation.

A family history of the disorder, arterial rupture, or dissection in individuals less than 40 years of age, unexplained sigmoid colon rupture, or spontaneous pneumothorax in the presence of other features consistent with vEDS should all lead to diagnostic studies to determine if the individual has vEDS.

## Hypermobile EDS (hEDS)

Inheritance Autosomal dominant

- Molecular basis  
Unknown
- Clinical diagnosis  
The diagnosis of hEDS remains clinical as there is yet no reliable or appreciable genetic etiology to test for in the vast majority of patients. This, in part, likely reflects genetic heterogeneity. In addition, the syndromic presentation may vary according to age and gender. There is also a clinical spectrum ranging from asymptomatic joint hypermobility, through “non-syndromic” hypermobility with secondary manifestations, to hEDS (see “A Framework for the Classification of Joint Hypermobility and Related Conditions” by Castori *et al.*, *this issue*). A diagnosis of hEDS should be assigned only in those who meet all of the criteria described below, which should help to reduce heterogeneity and facilitate efforts to discover the underlying genetic cause(s) of the syndrome which, in turn, may help clinical management. Since there is currently no “gold standard” laboratory test to confirm or refute the diagnosis, we anticipate that future research will lead to further revisions of these clinical criteria necessitating regular review of the relevant medical literature. It is also imperative, as this is a clinical diagnosis, to be relatively confident that the patient's presentation does not represent one of the many other disorders of connective tissue. Therefore, the clinician should be experienced at the physical examination described herein as well the historical and clinical presentation of other HCTD and their diagnoses.  
The clinical diagnosis of hEDS needs the simultaneous presence of criteria 1 AND 2 AND 3. Specific annotations and further explanations (i.e., footnotes [FN]) are reported for select features.

#### Criterion 1: Generalized Joint Hypermobility (GJH)

To date, the Beighton score (Fig. 2) is the most recognized tool for assessing GJH (see “Measurement Properties of Clinical Assessment Methods for Classifying Generalized Joint Hypermobility—a Systematic Review” by Juul-Kristensen *et al.*, *this issue*). According to the original definition of the Beighton score and its subsequent incorporation into the Villefranche nosology for the hEDS, the cut-off for the definition of GJH is  $\geq 5$  points out of 9. However, joint range of motion decreases with age [Soucie *et al.*, 2011; McKay *et al.*, 2016] and there is an inverse relationship between age at ascertainment and the Beighton score [Remvig *et al.*, 2007], so the cut-off of five may prompt an over-diagnosis in children and an under-diagnosis among adults and elders. As GJH is considered a prerequisite for the diagnosis of hEDS and GJH is a constitutional trait strongly influenced by acquired and inherited conditions (e.g., sex, age, past-traumas, co-morbidities, etc.), some minor adaptations to the cut-off of five should be considered for the diagnosis of hEDS. The Committee on behalf of the International Consortium on the Ehlers-Danlos Syndromes proposes  $\geq 6$  for pre-pubertal children and adolescents,  $\geq 5$  for pubertal men and women up to the age of 50, and  $\geq 4$  for those  $>50$  years of age for hEDS. This may vary from other types of EDS but such types have confirmatory testing.

According to the original definition of the Beighton score and its subsequent incorporation into the Villefranche nosology for the hEDS, the cut-off for the definition of GJH is  $\geq 5$  points out of 9. However, joint range of motion decreases

with age and there is an inverse relationship between age at ascertainment and the Beighton score, so the cut-off of five may prompt an over-diagnosis in children and an under-diagnosis among adults and elders.

In individuals with acquired joint limitations (past surgery, wheelchair, amputations, etc.) affecting the Beighton score calculation, the assessment of GJH may include historical information using the five-point questionnaire (5PQ) (Table III) [Hakim and Grahame, 2003; Mulvey et al., 2013], although this has not been validated in children (see “*Measurement Properties of Clinical Assessment Methods for Classifying Generalized Joint Hypermobility—a Systematic Review*” by Juul-Kristensen et al., this issue). If the Beighton score is 1 point below the age- and sex-specific cut-off AND the 5PQ is ‘positive’ (= at least two positive items), then a diagnosis of GJH can be made.

**Table III.** The Five-Point Questionnaire. Adapted From [Grahame and Hakim, 2003]

1. Can you now (or could you ever) place your hands flat on the floor without bending your knees?

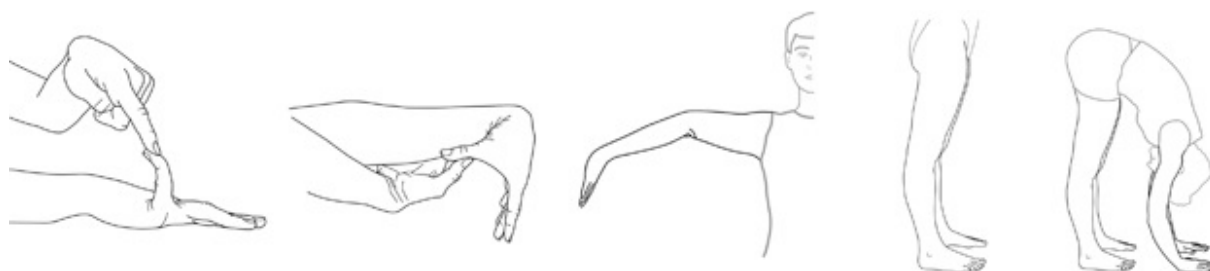
2. Can you now (or could you ever) bend your thumb to touch your forearm?

3. As a child, did you amuse your friends by contorting your body into strange shapes or could you do the splits?

4. As a child or teenager, did your shoulder or kneecap dislocate on more than one occasion?

5. Do you consider yourself “double-jointed”?

A “yes” answer to two or more questions suggests joint hypermobility with 80-85% sensitivity and 80-90% specificity



**Figure 2**

The Beighton scoring system. Each joint is measured using a goniometer and each side is scored independently as outlined [Juul-Kristensen et al., 2007]. (A) With the palm of the hand and forearm resting on a flat surface with the elbow flexed at  $90^\circ$ , if the metacarpal-phalangeal joint of the fifth finger can be hyperextended more than  $90^\circ$  with respect to the dorsum of the hand, it is considered positive, scoring 1 point. (B) With arms outstretched forward but hand pronated, if the thumb can be passively moved to touch the ipsilateral forearm it is considered positive scoring 1 point. (C) With the arms outstretched to the side and hand supine, if the elbow extends more than  $10^\circ$ , it is considered positive scoring 1 point. (D) While standing, with knees locked in genu recurvatum, if the knee

extends more than 10°, it is considered positive scoring 1 point. (E) With knees locked straight and feet together, if the patient can bend forward to place the total palm of both hands flat on the floor just in front of the feet, it is considered positive scoring 1 point. The total possible score is 9. *Figure courtesy of Dr. Juul-Kirstensen.*

For patients with lower Beighton scores, the assessment of other joints is often considered, including temporomandibular joint, shoulder, hip, foot, wrist, ankle, and other digits. Increased ankle and wrist dorsiflexion, increased internal and external hip rotation, and pes planus have been correlated with Beighton score [Smits-Engelsman et al., 2011]. However, similar concerns about age, gender, and environmental influences as well as measurement methodology and reliable cut-off values, limit such analysis as too subjective in the determination of GJH. Therefore, the use of such measurements cannot be factored into a diagnostic algorithm at this time. Obviously, more information regarding the assessment methodology(ies) in the determination of GJH is needed (see “*Measurement Properties of Clinical Assessment Methods for Classifying Generalized Joint Hypermobility—a Systematic Review*” by Juul-Kristensen et al., this issue). Lastly, the use of the Beighton scoring system is meant to be a diagnostic screening method. It is understood that gender, age, ethnicity, strength training, stretching exercises, and warming up all affect JH and therefore GJH. However, muscular overcompensation, injury and surgery can cause either joint hypermobility or hypomobility. Muscular overcompensation, such as tight hamstrings, can affect the degree of knee extension and lumbar flexion negatively, while stretching exercises and warming up affects positively. Injury can destabilize a joint or alternatively reduce movement. Surgery can similarly affect a joint. For example, a person with lumbar spine fusion may not be able to have a “positive” forward spinal flexion for Beighton scoring. There is a temptation by clinicians to consider this a positive score but without current ability or historical demonstration, it should be scored negative. An argument could be made to invalidate spinal flexion scoring thus the total score would be eight and not nine. However, it is not known if the numerator (determinant of GJH) should be adjusted in this situation. In theory, this makes sense but what is the appropriate cut-off? Therefore, like any clinical tool, there is some subjectivity and this is a guideline not to replace the judgment of the experienced clinician; however, standardization of performance procedures is required. One may want to label such persons as having “probable GJH” but at the present time, “probable GJH” should not be considered an alternative of the objectively diagnosed GJH (as described above) into the diagnostic flow-chart of hEDS. Stronger scrutiny of phenocopies should be contemplated.

**Criterion 2: Two or More Among the Following Features (A-C) MUST Be Present (for Example: A and B; A and C; B and C; A and B and C)**

**Feature A: systemic manifestations of a more generalized connective tissue disorder (a total of five must be present)**<sup>12</sup>

- 1. Unusually soft or velvety skin<sup>13</sup>
- 2. Mild skin hyperextensibility<sup>14</sup>
- 3. Unexplained striae such as striae distensae or rubrae at the back, groins, thighs, breasts and/or abdomen in adolescents, men or prepubertal women without a history of significant gain or loss of body fat or weight

- 4. Bilateral piezogenic papules of the heel<sup>15</sup>
- 5. Recurrent or multiple abdominal hernia(s) (e.g., umbilical, inguinal, crural)
- 6. Atrophic scarring involving at least two sites and without the formation of truly papyraceous and/or hemosideric scars as seen in classical EDS<sup>16</sup>
- 7. 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
- 8. Dental crowding and high or narrow palate<sup>17</sup>
- 9. Arachnodactyly, as defined in one or more of the following: (i) positive wrist sign (Steinberg sign) on both sides; (ii) positive thumb sign (Walker sign) on both sides
- 10. Arm span-to-height  $\geq 1.05$
- 11. Mitral valve prolapse (MVP) mild or greater based on strict echocardiographic criteria<sup>18</sup>
- 12. Aortic root dilatation with Z-score  $> +2$

Feature B: positive family history, with one or more first degree relatives independently meeting the current diagnostic criteria for hEDS.

Feature C: musculoskeletal complications (must have at least one)

- 1. Musculoskeletal pain in two or more limbs, recurring daily for at least 3 months
- 2. Chronic, widespread pain for  $\geq 3$  months
- 3. Recurrent joint dislocations or frank joint instability, in the absence of trauma (a or b)<sup>19</sup>
  - a. Three or more atraumatic dislocations in the same joint or two or 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<sup>20</sup>

Criterion 3: All 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 connective tissue disorder (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 towards 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., myopathic EDS, Bethlem myopathy), other HCTD (e.g., other types of EDS, Loeys-Dietz syndrome, Marfan syndrome), and skeletal dysplasias (e.g., OI). Exclusion of these

considerations may be based upon history, physical examination, and/or molecular genetic testing, as indicated.

- **General comment**  
Many other features are described in hEDS but most are not sufficiently specific nor sensitive at the moment to be included in formal diagnostic criteria (see *“Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos Syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical Description, and Natural History”* by Tinkle et al., this issue). These include but are not limited to: sleep disturbance, fatigue, postural orthostatic tachycardia, functional gastrointestinal disorders, dysautonomia, anxiety, and depression. These other systemic manifestations may be more debilitating than the joint symptoms, often impair functionality and quality of life, and should always be determined during clinical encounters. While they are not part of the diagnostic criteria, the presence of such systemic manifestations may prompt consideration of hEDS in the differential diagnosis. Future research will need to focus on such symptoms to validate any association with hEDS, describe sub-groups or sub-phenotypes, and be focused on evidence-based management of the symptoms in the context of hEDS.

### **Arthrochalasia EDS (aEDS)**

Inheritance Autosomal dominant

- **Major criteria**
  1. Congenital bilateral hip dislocation<sup>21</sup>
  2. Severe GJH, with multiple dislocations/subluxations<sup>22</sup>
  3. Skin hyperextensibility<sup>22</sup>
- **Minor criteria**
  1. Muscle hypotonia
  2. Kyphoscoliosis
  3. Radiologically mild osteopenia
  4. Tissue fragility, including atrophic scars
  5. Easy bruisable skin
- **Minimal criteria suggestive for aEDS:**
  1. - Major criterion (1): Congenital bilateral hip dislocation

Plus

  1. - Either major criterion (3): skin hyperextensibility
  2. - Or major criterion (2): severe GJH with multiple dislocations/subluxations and at least two other minor criteria

Confirmatory molecular testing is obligatory to reach a final diagnosis.
- **Molecular basis**  
aEDS is caused by heterozygous mutations in either *COL1A1* or *COL1A2*, that cause entire or partial loss of exon 6 of the respective gene. No other genes are associated with aEDS.

- Verification of diagnosis  
Molecular screening by Sanger sequencing of *COL1A1* and *COL1A2*, or targeted resequencing of a gene panel that includes these genes, is indicated. When no mutation is identified, this approach should be complemented with a CNV detection strategy to identify large deletions or duplications.  
In case of unavailability of genetic testing, SDS PAGE of the pepsin-digested collagen in the medium or cell layer of cultured dermal fibroblasts demonstrates the presence of a mutant pN $\alpha$ 1(I) or pN $\alpha$ 2(I) chain (precursor procollagen chains in which the carboxy (C)-but not the amino (N)-propeptide is cleaved off).  
TEM of skin specimens shows loosely and randomly organized collagen fibrils with a smaller and more variable diameter, and an irregular outline. These findings may support the diagnosis, but cannot confirm it.  
Absence of a causative mutation in *COL1A1* or *COL1A2* that leads to complete or partial deletion of the exon 6 of either gene excludes the diagnosis of aEDS.

### Dermatosparaxis EDS (dEDS)

Inheritance Autosomal recessive

- Major criteria:
  1. Extreme skin fragility with congenital or postnatal skin tears
  2. Characteristic craniofacial features, which are evident at birth or early infancy, or evolve later in childhood<sup>23</sup>
  3. Redundant, almost lax skin, with excessive skin folds at the wrists and ankles
  4. Increased palmar wrinkling
  5. Severe bruisability with a risk of subcutaneous hematomas and haemorrhage
  6. Umbilical hernia
  7. Postnatal growth retardation
  8. Short limbs, hand and feet
  9. Perinatal complications due to connective tissue fragility<sup>24</sup>
- Minor criteria
  1. Soft and doughy skin texture
  2. Skin hyperextensibility
  3. Atrophic scars
  4. GJH<sup>25</sup>
  5. Complications of visceral fragility (e.g., bladder rupture, diaphragmatic rupture, rectal prolapse)
  6. Delayed motor development<sup>26</sup>
  7. Osteopenia
  8. Hirsutism
  9. Tooth abnormalities
  10. Refractive errors (myopia, astigmatism)
  11. Strabismus
- Minimal criteria suggestive for dEDS:
  1. - Major criterion (1): extreme skin fragility

2. - AND major criterion (2): characteristic craniofacial features  
Plus
    1. - Either: one other major criterion
    2. - And/or: three minor criteria
- Confirmatory molecular testing is obligatory to reach a final diagnosis.
- Molecular basis  
dEDS is caused by biallelic mutations in *ADAMTS2*, the gene encoding ADAMTS-2, the main procollagen I N-proteinase. It is the only gene associated with dEDS.
  - Verification of diagnosis  
Molecular screening by Sanger sequencing of targeted resequencing of a gene panel that includes *ADAMTS2* is indicated. When no, or only one, causative mutation is identified, this approach should be complemented with a CNV detection strategy to identify large deletions or duplications. In case of unavailability of genetic testing, SDS, PAGE demonstrates presence of pN $\alpha$ 1(I) and pN $\alpha$ 2(I) chains of type I procollagen extracted from dermis in the presence of protease inhibitors or detected in fibroblast cultures. TEM shows collagen fibrils in affected skin specimens with a hieroglyphic pattern. These ultrastructural findings are usually typical but may be almost indistinguishable from those observed in aEDS. As such, they are not sufficient to confirm the diagnosis.  
Absence of these confirmatory findings does not exclude the diagnosis of dEDS, as specific types of mutations (e.g., deep intronic mutations) may go undetected by standard diagnostic molecular techniques; however, alternative diagnoses should be considered in the absence of *ADAMTS2* mutations.

### Kyphoscoliotic (kEDS)

Inheritance Autosomal recessive

- Major criteria
  1. Congenital muscle hypotonia<sup>27</sup>
  2. Congenital or early onset kypho-scoliosis (progressive or non-progressive)<sup>28</sup>
  3. GJH<sup>29</sup> with dislocations/subluxations (shoulders, hips, and knees in particular)
- Minor criteria:
  1. Skin hyperextensibility<sup>29</sup>
  2. Easy bruisable skin
  3. Rupture/aneurysm of a medium-sized artery
  4. Osteopenia/osteoporosis
  5. Blue sclerae
  6. Hernia (umbilical or inguinal)
  7. Pectus deformity
  8. Marfanoid habitus
  9. Talipes equinovarus
  10. Refractive errors (myopia, hypermetropia)
- Gene-specific minor criteria

1. *PLOD1*
    1. Skin fragility (easy bruising, friable skin, poor wound healing), widened atrophic scarring
    2. Scleral and ocular fragility/rupture<sup>30</sup>
    3. Microcornea
    4. Facial dysmorphology<sup>31</sup>
  2. *FKBP14*
    1. Congenital hearing impairment (sensorineural, conductive, or mixed)
    2. Follicular hyperkeratosis
    3. Muscle atrophy
    4. Bladder diverticula
- Minimal criteria suggestive for kEDS:
    1. - Major criterion (1): congenital muscle hypotonia
    2. - AND major criterion (2): congenital or early-onset kyphoscoliosis
 Plus
    1. - Either major criterion (3): GJH
    2. - And/or three minor criteria (either general or gene-specific criteria)
 Confirmatory molecular testing is obligatory to reach a final diagnosis.
  - Molecular basis

The majority of patients with kEDS harbor biallelic mutations in *PLOD1*, the gene encoding the collagen-modifying enzyme procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1 (*PLOD1* or LH1 [lysylhydroxylase1]). LH1 plays an important role as a post-translational modifying enzyme in collagen biosynthesis through (i) hydroxylation of helical lysyl residues in—Xaa-Lys-Gly-collagen sequences to hydroxy-lysyl residues which serve as sites of attachment for carbohydrate units (either galactose or glucosyl-galactose) and (ii) in the formation of intra- and intermolecular collagen cross-links. LH1 deficiency results in underhydroxylation of lysyl residues and underglycosylation of hydroxylysyl residues in collagens and, hence, impaired cross-link formation with consequent mechanical instability of the affected tissues.

Recently, biallelic mutations have been identified in *FKBP14*, encoding FKBP22, a member of the F506-binding family of peptidyl-prolyl cis-trans isomerases, in patients displaying a phenotype that clinically largely overlaps with kEDS-*PLOD1* [Baumann et al., 2012].

- Verification of diagnosis  
 Laboratory confirmation of kEDS should start with the quantification of deoxypyridinoline (Dpyr or LP for lysyl-pyridinoline) and pyridinoline (Pyr or HP for hydroxylysyl-pyridinoline) cross-links in urine quantitated by means of high-performance liquid chromatography (HPLC). An increased Dpyr/Pyr ratio is a highly sensitive and specific test for kEDS caused by biallelic *PLOD1* mutations (kEDS-*PLOD1*), but is normal for biallelic *FKBP14* mutations (kEDS-*FKBP14*).

The normal ratio of Dpyr/Pyr cross-links is approximately 0.2, whereas in kEDS-*PLOD1* the ratio is significantly increased (approximately 10-40 times increase, range 2-9). This method is fast and cost-effective and it can also

be used to determine the pathogenic status of a VUS in *PLOD1*.

SDS-PAGE may detect faster migration of underhydroxylated collagen chains and their derivatives in kEDS-*PLOD1* but not in kEDS-*FKBP14*. However, abnormalities in migration can be subtle.

Molecular analysis for kEDS-*PLOD1* may start with MLPA analysis of *PLOD1*, for the evaluation of the common intragenic duplication in *PLOD1* caused by an Alu-Alu recombination between introns 9 and 16 (the most common mutant allele) [Hautala et al., 1993].

Molecular screening by means of targeted resequencing of a gene panel that includes *PLOD1* and *FKBP14*, is indicated when MLPA of *PLOD1* fails to identify the common duplication. Such a gene panel may also include other genes associated with phenotypes that clinically overlap with kEDS, such as *ZNF469*, *PRDM5*, *B4GALT7*, *B3GALT6*, *SLC39A13*, *CHST14* and *DSE*.

Alternatively, WES may be performed. When no, or only one, causative mutation is identified, this approach should be complemented with a CNV detection strategy to identify large deletions or duplications in these genes.

TEM on skin specimens has shown variable diameters and abnormal contours of the collagen fibrils and irregular interfibrillar space, but these abnormalities are not unique to this condition. As such, whereas TEM on a skin biopsy can support diagnosis, it cannot confirm it.

Whereas absence of an abnormal urinary LP/HP ratio excludes the diagnosis of kEDS-*PLOD1*, absence of the confirmatory genetic findings does not exclude the diagnosis of kEDS, as specific types of mutations (e.g., deep intronic mutations) may go undetected by standard diagnostic molecular techniques and/or other, yet to be discovered, genes, may be associated with this phenotype; however, alternative diagnoses should be considered in the absence of *PLOD1* or *FKBP14* mutations.

The majority of patients with kEDS harbor biallelic mutations in *PLOD1*, the gene encoding the collagen-modifying enzyme procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1 (*PLOD1* or LH1 [lysylhydroxylase1]).

## Brittle Cornea Syndrome

Inheritance Autosomal recessive

- Major criteria
  1. Thin cornea, with or without rupture (central corneal thickness often <400 µm)
  2. Early onset progressive keratoconus
  3. Early onset progressive keratoglobus
  4. Blue sclerae
- Minor criteria
  1. Enucleation or corneal scarring as a result of previous rupture
  2. Progressive loss of corneal stromal depth, especially in central cornea
  3. High myopia, with normal or moderately increased axial length
  4. Retinal detachment
  5. Deafness, often with mixed conductive and sensorineural components, progressive, higher frequencies often more severely affected (“sloping” pure tone audiogram),
  6. Hypercompliant tympanic membranes

7. Developmental dysplasia of the hip
  8. Hypotonia in infancy, usually mild if present
  9. Scoliosis
  10. Arachnodactyly
  11. Hypermobility of distal joints
  12. Pes planus, hallux valgus
  13. Mild contractures of fingers (especially 5th)
  14. Soft, velvety skin, translucent skin
- Minimal criteria suggestive for kEDS:
    1. - Major criterion (1): thin cornea, with or without rupture (central corneal thickness often < 100 micrometer)
 Plus
    1. - Either: at least one other major criterion
    2. - And/or three other minor criteria
 Confirmatory molecular testing is obligatory to reach a final diagnosis
  - Molecular basis
 

BCS is caused by biallelic mutations in either *ZNF469*, encoding ZNF469, a zinc finger protein of unknown function, or *PRDM5*, encoding a DNA-binding transcription factor of the PR/SET protein family that lacks the intrinsic histone methyltransferase activity. At least one family with a clinical BCS phenotype did not harbor mutations in these genes, suggesting that at least one other gene might be associated with BCS [Rohrbach et al., 2013].
  - Verification of diagnosis
 

Molecular screening by means of targeted resequencing of a gene panel that includes *ZNF469* and *PRDM5* is indicated. Such a gene panel may also include other genes associated with phenotypes that clinically overlap with BCS, such as *PLOD1*, *FKBP14*, *B4GALT7*, *B3GALT6*, *SLC39A13*, *CHST14*, and *DSE*. Alternatively, WES may be performed. When no, or only one, causative mutation is identified, this approach should be complemented with a CNV detection strategy to identify large deletions or duplications in these genes. Absence of these confirmatory findings does not exclude the diagnosis, as specific types of mutations (e.g., deep intronic mutations) may go undetected by standard diagnostic molecular techniques, and other, yet unknown genes, might be associated with BCS.

## Spondylodysplastic EDS (spEDS)

Inheritance Autosomal recessive

- Major criteria
  - 1 Short stature (progressive in childhood)
  - 2 Muscle hypotonia (ranging from severe congenital, to mild later-onset)
  - 3 Bowing of limbs
- Minor criteria
  - 1 Skin hyperextensibility, [32](#) soft, doughy skin, thin translucent skin
  - 2 Pes planus
  - 3 Delayed motor development
  - 4 Osteopenia

- 5 Delayed cognitive development
- Gene-specific minor criteria
  - - *B4GALT7*
    - - Radioulnar synostosis
    - - Bilateral elbow contractures or limited elbow movement
    - - GJH<sup>32</sup>
    - - Single transverse palmar crease
    - - Characteristic craniofacial features<sup>33</sup>
    - - Characteristic radiographic findings<sup>34</sup>
    - - Severe hypermetropia
    - - Clouded cornea
  - - *B3GALT6*
    - - Kyphoscoliosis (congenital or early onset, progressive)
    - - Joint hypermobility, generalized or restricted to distal joints, with joint dislocations
    - - Joint contractures (congenital or progressive) (especially hands)
    - - Peculiar fingers (slender, tapered, arachnodactyly, spatulate, with broad distal phalanges)
    - - Talipes equinovarus
    - - Characteristic craniofacial features<sup>35</sup>
    - - Tooth discoloration, dysplastic teeth
    - - Characteristic radiographic findings<sup>36</sup>
    - - Osteoporosis with multiple spontaneous fractures
    - - Ascending aortic aneurysm
    - - Lung hypoplasia, restrictive lung disease
  - - *SLC39A13*:
    - - Protuberant eyes with bluish sclerae
    - - Hands with finely wrinkled palms
    - - Atrophy of the thenar muscles, and tapering fingers
    - - Hypermobility of distal joints
    - - Characteristic radiologic findings<sup>37</sup>
- Minimal criteria suggestive for spEDS:
  - - Major criterion (1): short stature
  - - AND major criterion (2): muscle hypotonia
- Plus
  - - Characteristic radiographic abnormalities and at least three other minor criteria (general or type-specific)
- Confirmatory molecular testing is obligatory to reach a final diagnosis
- Molecular basis
  - spEDS is caused by either:
    - - Biallelic mutations in *B4GALT7*, encoding galactosyltransferase I (B1,4-galactosyltransferase 7 or B4GalT7), which catalyzes the transfer of the first galactose to the xylose residue in tetrasaccharide linker region of glycosaminoglycans (GAGs).

- - Biallelic mutations in *B3GALT6*, encoding galactosyltransferase II (B1,3-galactosyltransferase 6 or B3GalT6), which catalyzes the transfer of the second galactose to the first galactose residue in tetrasaccharide linker region of GAGs.
- - Biallelic mutations in *SLC39A13*, encoding the homodimeric transmembrane Zrt/irt-like protein 13 (ZIP13) protein, a member of the SLC39A/ZIP family that regulates the influx of Zn into the cytosol.
- Verification of diagnosis

Molecular screening by means of targeted resequencing of a gene panel that includes *B4GALT7*, *B3GALT6*, and *SLC39A13* is indicated. Such a gene panel may also include other genes associated with phenotypes that clinically overlap with spEDS, such as *PLOD1*, *FKBP14*, *ZNF469*, *PRDM5*, *CHST14*, and *DSE*. Alternatively, WES may be performed. When no, or only one, causative mutation is identified, this approach should be complemented with a CNV detection strategy to identify large deletions or duplications in these genes. For definite proof of GAG deficiency (*B4GALT7* and *B3GALT6* mutations), biochemical methods to assess GAG synthesis in patients' cultured fibroblasts are currently available in many specialized laboratories [Talhaoui et al., 2010].

The laboratory measurement of urinary pyridinolines, lysyl-pyridinoline (LP) and hydroxylysyl-pyridinoline (HP) quantitated by HPLC allows the detection of an increased ratio LP/HP to approximately 1, (compared to a normal values of approximately 0.2) in patients with mutations in *SLC39A13* [Giunta et al., 2008]. This fast and cost-effective method can also be used to determine the pathogenic status of a VUS (see also "verification of diagnosis" in kEDS-*PLOD1*).

Absence of confirmatory genetic findings does not exclude the diagnosis of spEDS, as specific types of mutations (eg deep intronic mutations) may go undetected by standard diagnostic molecular techniques, and still other, yet to be discovered, genes may be associated with these phenotypes. In case no *B4GALT7*, *B3GALT6*, or *SCL39A13* mutations are identified, alternative diagnoses should however be considered.

## Musculocontractural EDS (mcEDS)

Inheritance Autosomal recessive

- Major criteria
  1. Congenital multiple contractures, characteristically adduction-flexion contractures and/or talipes equinovarus (clubfoot)
  2. Characteristic craniofacial features, which are evident at birth or in early infancy<sup>38</sup>
  3. Characteristic cutaneous features including skin hyperextensibility<sup>39</sup>, easy bruisability, skin fragility with atrophic scars, increased palmar wrinkling
- Minor criteria
  1. Recurrent/chronic dislocations<sup>40</sup>
  2. Pectus deformities (flat, excavated)
  3. Spinal deformities (scoliosis, kyphoscoliosis)
  4. Peculiar fingers (tapering, slender, cylindrical)

5. Progressive talipes deformities (valgus, planus, cavum)
  6. Large subcutaneous hematomas
  7. Chronic constipation
  8. Colonic diverticula
  9. Pneumothorax/pneumohemothorax
  10. Nephrolithiasis/cystolithiasis
  11. Hydronephrosis
  12. Cryptorchidism in males
  13. Strabismus
  14. Refractive errors (myopia, astigmatism)
  15. Glaucoma/elevated intraocular pressure
- Minimal criteria suggestive for mcEDS:
    1. - At birth or in early childhood: Major criteria (1)
    2. - Congenital multiple contractures AND (2) characteristic craniofacial features
    3. - In adolescence and in adulthood: Major criteria (1)
    4. - Congenital multiple contractures AND (3) characteristic cutaneous features
 Confirmatory molecular testing is obligatory to reach a final diagnosis.
  - Molecular basis
 

mcEDS is caused by biallelic mutations in *CHST14*, encoding D4ST1, a single-exon gene encoding carbohydrate sulfotransferase 14 or dermatan 4-*O*-sulfotransferase 1, an enzyme involved in the biosynthesis of the GAG dermatan sulfate. It catalyzes 4-*O*-sulfation of *N*-acetylgalactosamine (GalNAc) in the sequence “L-iduronic acid (IdoA)-GalNAc,” immediately after epimerization of D-glucuronic acid (GlcA) to IdoA by dermatan sulfate epimerase (DSE).

A few mutations have been identified in the *DSE* gene, encoding DSE, in patients with a similar phenotype.
  - Verification of diagnosis
 

Molecular screening by means of targeted resequencing of a gene panel that includes *CHST14* and *DSE* is indicated. Such a gene panel may also include other genes associated with phenotypes that clinically overlap with mcEDS, such as *PLOD1*, *FKBP14*, *ZNF469*, *PRDM5*, *B4GALT7*, *B3GALT6* and *SLC39A13*. Alternatively, WES may be performed. When no, or only one, causative mutation is identified, this approach should be complemented with a CNV detection strategy to identify large deletions or duplications in these genes. Absence of these confirmatory genetic findings does not exclude the diagnosis of mcEDS, as specific types of mutations (e.g., deep intronic mutations) may go undetected by standard diagnostic molecular techniques. In case no *CHST14* or *DSE* mutations are identified, alternative diagnoses should be considered.

mcEDS is caused by biallelic mutations in *CHST14*, encoding D4ST1, a single-exon gene encoding carbohydrate sulfotransferase 14 or dermatan 4-*O*-sulfotransferase 1, an enzyme involved in the biosynthesis of the GAG dermatan sulfate.

## Myopathic EDS (mEDS)

Inheritance Autosomal dominant or autosomal recessive

- Major criteria
  1. Congenital muscle hypotonia, and/or muscle atrophy, that improves with age<sup>41</sup>
  2. Proximal joint contractures (knee, hip, and elbow)<sup>42</sup>
  3. Hypermobility of distal joints
- Minor criteria
  1. Soft, doughy skin
  2. Atrophic scarring
  3. Motor developmental delay
  4. Myopathy on muscle biopsy
- Minimal clinical criteria suggestive for mEDS:
  1. - Major criterion (1): congenital muscle hypotonia that improves with agePlus
  1. - Either: one other major criterion
  2. - And/or: three minor criteria
  - 3.
- Confirmatory molecular testing is obligatory to reach a final diagnosis.
- Molecular basis

mEDS is caused by heterozygous or biallelic mutations in *COL12A1*, encoding type XII collagen. The clinical phenotype highly overlaps with collagen type VI-related myopathies, that is, Bethlem Myopathy, and Ullrich Congenital Muscular Dystrophy. It is currently unknown whether other, yet to be discovered genes, are associated with this phenotype.
- Verification of diagnosis

Molecular screening by means of targeted resequencing of a gene panel that includes *COL12A1* is indicated. Such a gene panel may also include other genes associated with phenotypes that clinically overlap with mEDS, such as *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*. Alternatively, WES may be performed. When no, or only one, causative mutation is identified, this approach should be complemented with a CNV detection strategy to identify large deletions or duplications in these genes.

Absence of these confirmatory findings does not exclude the diagnosis, as specific types of mutations (eg deep intronic mutations) may go undetected by standard diagnostic molecular techniques, and other, yet to be discovered, genes may be associated with this phenotype. In case no *COL12A1* mutations are identified alternative diagnoses, especially collagen VI-related Ullrich Congenital Muscular Dystrophy and Bethlem Myopathy, should be considered.

## Periodontal EDS (pEDS)

Inheritance Autosomal dominant

- Major criteria
  - - Severe and intractable periodontitis of early onset (childhood or adolescence)

- - Lack of attached gingiva
- - Pretibial plaques
- - Family history of a first-degree relative who meets clinical criteria
- Minor criteria
  - - Easy bruising
  - - Joint hypermobility, mostly distal joints
  - - Skin hyperextensibility<sup>40</sup> and fragility, abnormal scarring (wide or atrophic)
  - - Increased rate of infections
  - - Hernias
  - - Marfanoid facial features
  - - Acrogeria
  - - Prominent vasculature
- Minimal criteria suggestive for pEDS:
  - - Major criterion (1): severe and intractable periodontitis of early onset (childhood or adolescence)
  - - OR major criterion (2): lack of attached gingiva
 Plus
  - - At least two other major criteria and one minor criterion
 Confirmatory molecular testing is obligatory to reach a final diagnosis.
- Molecular basis
 

pEDS is caused by heterozygous gain-of-function mutations in *C1R* or *C1S*, encoding subunits C1r and C1s of the first component of the classical complement pathway.
- Verification of diagnosis
 

Identification of known or compatible mutations by sequence analysis of *C1R* and *C1S*. Large deletions or null mutations that completely remove C1r or C1s protein function do not cause pEDS.

At present it cannot be stated whether absence of a *C1R* or *C1S* mutations excludes the diagnosis because the experience with the molecular diagnosis is limited.

1. Skin extensibility should be measured by pinching and lifting the cutaneous and subcutaneous layers of the skin on the volar surface at the middle of the non-dominant forearm as described in Remvig et al. [2009]. Skin is hyperextensible if it can be stretched over a standardized cut-off in three of the following areas: 1.5 cm for the distal part of the forearms and the dorsum of the hands; 3 cm for neck, elbow, and knees.
2. Abnormal scarring can range in severity. Most patients have extensive atrophic scars at a number of sites (Fig. 1). These can sometimes be haemosiderotic. A minority of patients are more mildly affected.
3. GJH is evaluated according to the Beighton score; a Beighton score of  $\geq 5$  is considered positive for the presence of GJH (Fig. 2). Since laxity decreases with age, patients with a Beighton score  $< 5/9$  may be considered positive based on their historical observations (see “five-point questionnaire (5PQ)” (Table III).

4. Easy bruising can occur anywhere on the body, including unusual sites. The pretibial area often remains stained with hemosiderin from previous bruises.
5. Subjective abnormality of the skin texture is appreciable by touching the skin.
6. Molluscoid pseudotumors are fleshy lesions associated with scars, found over pressure points (e.g., elbow, fingers).
7. Subcutaneous spheroids (Fig. 1E) are small spherical hard bodies, frequently mobile, and palpable on the forearms and shins. Spheroids may be calcified and detectable radiologically.
8. Epicanthal folds are often seen in childhood but may also be seen in adults.
9. For definitions of GJH and skin hyperextensibility, see criteria for “Classical EDS.”
10. The cardiac-valvular problems were reported in all affected adult individuals, but were absent in the two reported children (both <10 years of age).
11. For definition of skin hyperextensibility, see criteria for “Classical EDS.”
12. If marfanoid features are present, consider other conditions such as: Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndrome, congenital contractural arachnodactyly, Shprintzen-Goldberg syndrome, Stickler syndrome, Homocystinuria, multiple endocrine neoplasia type 2B, and the familial thoracic aortic aneurysmal disorders [Pyeritz and Loeys, 2012]. Molecular testing for many of these conditions is clinically available.
13. While skin softness and texture remain subjective, it is often very notable in some individuals and useful when present but not quantifiable; we therefore recommend a high threshold for positivity.
14. Skin extensibility as measured by pinching and lifting the cutaneous and subcutaneous layers of the skin on the volar surface at the middle of the non-dominant forearm as described in Remvig et al. [2009]. Skin extensibility of >1.5 cm is considered the upper end of normal. It is likely that the hyperextensibility of the skin in hEDS overlaps significantly with that of “normal” skin. Therefore, extensibility of more than 1.5 cm is “positive.” If extensibility >2.0 cm is present especially in combination with other cutaneous features, such as papyraceous scars, molluscoid pseudotumors and/or subcutaneous spheroids, consider other EDS types as possible alternative diagnoses (mainly cEDS and classical-like EDS).
15. Piezogenic papules are herniations of subcutaneous fat often demonstrable in the heel upon standing (Fig. 3). It is considered uncommon in children but can be found in adults with history of prolonged standing (occupational), marathon runners, or weightlifters [Poppe and Hamm, 2013] However, in a sex- and age-matched study of 29 Dutch EDS patients, piezogenic papules were found in 34.5% but none in the control group [Kahana et al., 1987].



**Figuur**

*Piezogenic papules of the feet which are subcutaneous fat herniations through the fascia. They often appear as blanching white nodules only while bearing weight.*

16. Atrophic scarring is defined as scars from linear traumatic lacerations or single-surgery that are unusually shallow (i.e., thin and sunken) and/or wider than the original wound due to impaired repair and subsequent dermal hypotrophy. Atrophic scars as the result of multiple incisions, wound infections, or inflammatory conditions (such as viral infections, cystic acne, etc.) are not to be considered. Elliptical incisions (e.g., for removal of nevi) may be difficult to assess without knowing the size of the original wound. True skin fragility, such as the propensity to have an open wound due to trivial trauma, is not a typical feature of hEDS. Atrophic scarring in hEDS is mildly to moderately different from that usually considered typical of cEDS (Fig. 1).
17. Includes history of dental crowding or orthodontic intervention(s) to correct such problems. Both conditions must be positive to meet this criterion.
18. Some studies show no increase in the frequency of clinically significant MVP [Dolan et al., 1997; McDonnell et al., 2006; Atzinger et al., 2011] and others show an MVP frequency of 28-67% among hEDS patients [Camerota et al., 2014; Kozanoglu et al., 2016]. This feature is included in the diagnostic criteria because it can be a marker of connective tissue laxity, but is usually not clinically significant in patients with hEDS.
19. "Dislocation" is defined as displacement of a bone out of the joint socket (or out of normal position in the case of sesamoid bones such as the patella), sufficiently severe to limit motion of the joint and requiring manual reduction.
20. Refers to sites regardless of laterality. For example, right and left patellar instability would count as two. Instability should be evaluated and determined by a qualified practitioner using recommended guidelines.

21. All reported aEDS patients had congenital bilateral hip dislocation. One unreported molecularly proven aEDS patient is known to have had congenital unilateral hip dislocation [Byers et al., personal communication].
22. For definition of GJH, see criteria for “Classical EDS.”
23. Craniofacial features include: prominent and protuberant eyes with puffy, oedematous eyelids and excessive periorbital skin, epicanthal folds, downslanting palpebral fissures, blue sclerae, large fontanels and/or wide cranial sutures, delayed closure of fontanels and hypoplastic chin.
24. Reported perinatal complications due to connective tissue fragility include: congenital skull fractures, intracerebral hemorrhage, friable umbilical cord, congenital skin tears, neonatal pneumothorax.
25. or definition of GJH, see criteria for “Classical EDS.”
26. Most patients identified to date display a severe phenotype, recognizable from birth or first months of life. Milder forms of the condition have recently been described.
27. Muscular hypotonia can be very pronounced and lead to delayed gross motor development. This condition should be considered in the initial differential diagnosis of a floppy infant. Neuromuscular work-up is however normal.
28. Kyphoscoliosis is usually present at birth or develops in infancy. In patients with biallelic *PLOD1* mutations, it may be absent throughout adulthood.
29. For definitions of GJH and skin hyperextensibility, see criteria for “Classical EDS.”
30. Scleral and ocular fragility were removed from the major clinical criteria of kEDS-*PLOD1*, as rupture of the eye globe following minimal trauma has only been reported in five individuals, including one patient with both eyes affected.
31. Facial dysmorphic features include: low-set ears, epicanthal folds, downslanting palpebral fissures, synophrys, and high palate.
32. For definitions of GJH and skin hyperextensibility, see criteria for “Classical EDS.”
33. Characteristic craniofacial features associated with biallelic *B4GALT7* mutations include: triangular face, wide-spaced eyes, proptosis, narrow mouth, low-set ears, sparse scalp hair, abnormal dentition, flat face, wide forehead, blue sclerae, and cleft palate/bidif uvula.
34. Reported radiographic findings associated with biallelic *B4GALT7* mutations include: include radioulnar synostosis, metaphyseal flaring, osteopenia, radial head subluxation or dislocation, and short clavicles with broad medial ends.
35. Characteristic craniofacial features associated with biallelic *B3GALT6* mutations include: midfacial hypoplasia, frontal bossing, proptosis, or prominent eyes, blue sclerae, downslanting palpebral fissures, depressed nasal bridge, long upperlip, low-set ears, micrognathia, abnormal dentition, cleft palate, sparse hair.
36. Reported radiographic features associated with biallelic *B3GALT6* mutations include: platyspondyly, anterior beak of vertebral body, short ilium, prominent lesser trochanter, acetabular dysplasia, metaphyseal flaring, metaphyseal dysplasia of femoral head, elbow malalignment, radial head dislocation, overtubulation, bowing of long bones, generalized osteoporosis, healed fractures. Craniosynostosis and radioulnar dysostosis has been reported in one patient.
37. Reported radiologic findings associated with biallelic *SLC39A13* mutations include: mild to moderate platyspondyly, mild to moderate osteopenia of the spine, small ileum, flat proximal femoral epiphyses, short, wide femoral necks.

38. Characteristic craniofacial features include: large fontanelle, hypertelorism, short and downslanting palpebral fissures, blue sclerae, short nose with hypoplastic columella, low-set and rotated ears, high palate, long philtrum, thin upper lip vermillion, small mouth, micro-retrognathia.
39. For definition of skin hyperextensibility, see criteria for “Classical EDS.”
40. The phenotypic features in the three reported patients with EDS caused by DSE deficiency seem to be milder than those in patients with EDS caused by D4ST1-deficiency, but identification of additional patients with DSE-deficiency is needed to confirm this correlation.
41. So far, five families have been reported: four with an autosomal dominant condition and one with an autosomal recessive condition. The affected siblings from the family with the autosomal recessive condition have a more severe form of the condition than patients with autosomal dominant inheritance [Zou et al., 2014].
42. Muscle biopsy and skin fibroblast culture studies: the diagnosis can be suspected in patients that undergo a muscle biopsy and/or in whom a fibroblast line is established. In the autosomal recessive form in which there is no collagen XII produced, immunostaining has shown absence of collagen XII staining. In missense mutations that lead to autosomal dominant forms, collagen XII may be abnormally secreted. The myopathic pattern on muscle biopsy may be suggestive, but is not diagnostic. Recently, muscle MRI has been developed as an alternative, non-invasive technique to study muscle involvement, however it is not specific enough to confirm the diagnosis.

## **Bijlage 2.**

*Janssen Rehabilitation Medicine & Consultancy*

*Inschrijving handelsregister KvK 27077373*

*AGB code 22227620*

*Emile P.F. Janssen, revalidatiearts*

*BIG. no. 79032110911*

*AGB code 03 027 340*

### **Screening vragenlijst hEDS:**

**Instructie:** voor het consult vult u onderstaande vragenlijst in. Graag vragen zo compleet mogelijk invullen.

Let op: ik ben vooral benieuwd of en welke klachten u heeft en niet naar uw verklaring van uw klachten.

Welke klachten zijn er:

- Is er sprake van, in uw ogen, opvallende lenigheid van één of meerdere gewrichten?

Is er sprake van instabiliteit van gewrichten?

Heeft u wel eens een gewricht gehad dat uit de kom ging? U kunt dan ook denken aan uw enkels die vaak verzwikken of uw kaakgewrichten?

- Bestaan er pijnklachten, m.n. in gewrichten, spieren, pezen? Zo ja, waar en hoe lang?

Is er sprake van hoofdpijn en/of migraine?

- Heeft u ooit peesontstekingen, pees letsels, slijmbeurs ontstekingen, tenniselleboog of golfers-elleboog gehad?
- Zijn er stadsafwijkingen van de rug zoals toegenomen bolling van het borstgedeelte van de rug of scoliose: s-vormige kromming van de rug?

- Is er sprake van abnormale, onverklaarbare, niet door rusten/slapen verbeterende moeheid?

Hoe beperkend is die?

Zijn er slaapstoornissen?

In hoeverre herkent u het fenomeen van algemene malaise/ziek en griepachtig gevoel na inspanning?

- Hartklachten: ervaart u wel eens hartkloppingen?

Heeft u daarbij ook pijn op de borst?

Zijn er bij u wel eens hartgeruisen of problemen met hartkleppen geconstateerd?

- Bestaan er bij u problemen met de bloeddruk, zoals te hoge bloeddruk, te lage bloeddruk, flauwvallen, duizeligheid, onvermogen om lang te staan, met pijn, zwelling en onrust in de benen?
- Urogenitale problemen: zijn er klachten geassocieerd met de urinewegen zoals problemen met plassen, incontinentie voor urine en veelvuldig blaasontstekingen.

zijn er bij u verzakkingen van de blaas, de endeldarm en/of de baarmoeder geconstateerd.

Bestaan er bij u menstratieklachten?

Zijn er klachten geassocieerd met intimiteit/sexualiteit?

- Gastro-intestinale klachten: Is er sprake van opstoten, zuurbranden, waarbij pijnklachten zich uitbreiden naar de borstregio

Bestaat er snel een vol gevoel bij eten?

Zijn er slikproblemen?

Heeft u regelmatig buikpijn?

Bestaan er bij u perioden van diarree of verstopping?

heeft u regelmatig, m.n. na de maaltijd een opgeblazen gevoel, strak gevoel in buik?

Zijn er bij u wel eens breuken in de buikwand: liesbreuken, navelbreuken, littekenbreuken Geconstateerd?

- Bestaan er problemen met tanden en tandvlees: u moet dan denken aan spontane, veelvuldige tandvleesbloedingen, veelvuldige en hardnekkige tandvleesontstekingen, standafwijkingen tanden, waarvoor u een beugel heeft of had?

Is er bij u een verminderde gevoeligheid voor lokale verdoving bij behandelingen door de tandarts?

- Temperatuurregulatie problemen: bemerkt u wel eens dat u het in vergelijking met anderen kouder of warmer hebt?

Kunt u heel slecht tegen hoge en/of lage temperaturen?

- Psychische problematiek: is er bij u wel eens sprake geweest van angsten en paniekstoornissen en/of depressie, autisme, ADHD, ADD of andere psychische problematiek?
- Heeft u wel eens cognitieve klachten: u moet dan m.n. denken aan klachten over aandacht en concentratie en geheugenklachten?
- Zijn er huidproblemen of met de huid gerelateerde klachten, zoals wondgenezing problemen, problemen met littekens, kwetsbare huid, gemakkelijk of zelfs spontane blauwe plekken?
- Zijn er problemen met de ademhaling?
- Zijn er allergieën/allergische reacties?
- Zijn er problemen met spreken en de stem, zoals een zwakke stem of heesheid?
- Overige klachten:

Zijn er factoren, activiteiten of gebeurtenissen die de klachten bij u oproepen of verergeren?

Diagnosen en behandeling tot nu toe?

Zijn er bij uw bloedverwanten mensen met vergelijkbare klachten?

**Beperkingen inventarisatie:** Zijn er beperkingen in onderstaande activiteiten?

Activiteiten van het dagelijks leven: beperkingen in lopen, traplopen, reiken, grijpen, tillen, dragen, zitten en staan?

Maatschappelijk: problemen met studie, werken, wonen, aangaan relaties, seksualiteit, gezinsvorming, verplaatsen buitenshuis, hobby's?

Psychisch: relatieproblemen, frustraties, onbegrip?

Communicatie: schrijven, typen, muisbediening?

Hulpvragen, wat wil u graag weten, dan wel bereiken met het consult?