

## Klinische genetica (36): het Ehlers-Danlossyndroom

H. de Nijs Bik, kinderarts (senior)

Prof. dr. C.T.R.M. Schrandt-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts

### Ehlers-Danlossyndroom (*Ehlers-Danlos syndrome*)

Hypermobiliteit is een klacht die vaak voorkomt en dus goed bekend is bij de huisarts. Soms is deze hypermobiliteit familiair. Complicaties als gewrichtsluxaties kunnen voorkomen en patiënten klagen vaak over moeheid. De klachten komen vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Op het spreekuur klinische genetica wordt vaak de vraag gesteld of er misschien een genetisch syndroom aan de overbeweeglijkheid ten grondslag ligt. Vooral wordt dan gevraagd naar de mogelijkheid van een Ehlers-Danlossyndroom (EDS), een aandoening waaraan in Nederland circa 3.000 patiënten lijden.

#### EXPRESINFORMATIE

**De diagnose is gebaseerd op de aanwezigheid van klinische kenmerken. Het klassieke type van Ehlers-Danlossyndroom wordt vooral gekenmerkt door overrekbaarheid en hypermobiliteit van de gewrichten. Bij het hypermobiliteitstype is de hypermobiliteit algemeen. Het vaattype uit zich onder meer in een dunne en doorzichtige huid en de patiënt krijgt snel blauwe plekken; de grote vaten, darmen en baarmoeder zijn gevoelig voor scheuren.**

#### Kenmerken en typen

Het Ehlers-Danlossyndroom is een heterogene aandoening van het bindweefsel, met name van het collageen. Ze zou bij ongeveer 1:5.000 mensen voorkomen.

Een aantal verschijnselen is kenmerkend: overrekbaarheid van de huid, gewrichtshypermobiliteit en abnormale littekenvorming. Er zijn verschillende typen van EDS beschreven (zie kader): 90% van de patiënten heeft het klassieke ofwel het hypermobile type. Ongeveer 10% heeft het vaattype. Dit type wordt met laboratoriumdiagnostiek bevestigd in gespecialiseerde laboratoria. De overige typen worden vooral klinisch gediagnosticeerd. Wij volgen hier de indeling zoals die in een internationale consensusbijeenkomst in 1997 werd vastgesteld.<sup>1</sup> In dit artikel gaan we dieper in op de drie meest voorkomende typen. Deze typen erven autosomaal-dominant over en zijn variabel in ernst tussen de verschillende familieleden.

#### • Het klassieke type

Het klassieke type stond vroeger bekend als type I en II, waarbij II een mildere variant van I was. Het klassieke type wordt gekenmerkt door overrekbaarheid van de huid en brede littekens die een sigarettenpapieraspect hebben. Er is hypermobiliteit van de gewrichten. De huid kan fluweelachtig zacht aanvoelen en er kan sprake zijn van abnormale littekenvorming (pseudo-tumoren). Bij de hypermobiliteit kunnen complicaties optreden, zoals verzwikkingen en het uit de kom gaan van gewrichten. Er ontstaan makkelijk blauwe plekken. De huidkenmerken kunnen variëren in ernst. Moeheid is een vaak gehoorde klacht. Oorzaak van het klassieke type is een abnormale pro-alfa-1-(V)-keten of pro-alfa-2-(V)-keten van het type-V-collageen, dat gecodeerd wordt door de genen COL5A1 en COL5A2.

● **Het hypermobilitstype** (vroeger type III)

Er bestaat een algehele hypermobilit en regelmatig gaan gewrichten uit de kom. De patiënt heeft chronische pijnklachten. De huid is betrokken, overrekbaar of zacht fluwelig. De littekenvorming kan een sigarettenpapierachtig aspect hebben, net als bij het klassieke type. Bij het hypermobiele type komt bekkeninstabiliteit tijdens en na een zwangerschap vaak voor.

**Casus**

Piet is het eerste kind van gezonde Nederlandse ouders. In 1976 werd hij geboren, 6 weken te vroeg nadat de vliezen prematuur braken en weeënremming niet mocht baten. Hij had een normaal geboortegewicht voor de zwangerschapsduur en mocht na 2 maanden naar huis. De psychomotorische ontwikkeling verliep normaal en Piet liep met 16 maanden. Het viel de ouders op dat hij bij het vallen en struikelen snel blauwe plekken had. Een litteken op zijn voorhoofd genas niet mooi: het bleef altijd als dunne witte streep zichtbaar. Zijn huid voelde altijd al vrij zacht aan. Op de peuterleeftijd viel op dat hij vooral zijn grote gewrichten kon overstrekken zoals leeftijdgenootjes dat niet konden. De ouders van Piet hebben deze kenmerken niet.

De kinderarts opperde dat Piet wel eens het Ehlers-Danlossyndroom zou kunnen hebben. Het vaatype werd bij hem, na vele jaren research in opgekweekte huidcellen, uitgesloten. Inmiddels ontstonden op zijn scheenbenen vele littekens (zie afbeelding) en blauwe plekken. De hypermobiele gewrichten stellen Piet voor praktische problemen: met tennissen ging een schouder uit de kom en de knieschijf luxeerde al 2 keer. Qua beroep heeft hij een administratieve baan gekozen.

Nu is Piet volwassen en heeft hij met zijn partner Irene een kinderwens. Zij komen met hun vragen bij de huisarts: heeft Piet inderdaad EDS? Zo ja, welk type? Is er een test om dit te bewijzen of te ontkrachten? Hoe is de kans op herhaling voor hun toekomstige kinderen? Aan u het woord.

Foto is nog niet beschikbaar – 13-03-2003

**Afbeelding** – Litteken met ‘sigarettenpapieraspect’, passend bij het klassieke EDS-type

● **Het vaatype** (vroeger type IV)

De huid is dun en doorzichtig en er ontstaan makkelijk blauwe plekken. De grote vaten, de darmen en de baarmoeder zijn gevoelig voor scheuren, die aanleiding kunnen geven tot ernstige complicaties. Aan het gelaat worden typische kenmerken gezien: een wat spitse neus en diepliggende ogen met blauwige sclerae. Er kunnen vroeg spataderen optreden, er kunnen pees- en spierverscheuringen ontstaan en het tandvlies trekt makkelijk terug. In de familieanamnese kan het plotseling overlijden van een familielid een belangrijke aanwijzing zijn voor het vaatype.

Oorzaak van het vaatype is een defect in de pro-alfa-1-(III)-keten van het collegeentype III, gecodeerd door het COL3A1-gen.

## Hoe wordt de diagnose gesteld?

Bij het klassieke en hypermobile type worden vooral aan de huid en aan de gewrichten kenmerken gezien. De diagnose is gebaseerd op deze klinische kenmerken. Een eenvoudige screeninglijst kan helpen om de diagnose te stellen (zie 'Eenvoudige klinische screeningtest voor de diagnostiek van EDS'). Een patiënt met een score van 7 of meer heeft een kans van 99% dat hij aan EDS lijdt. Het type EDS kan meestal nog niet worden bevestigd met een laboratoriumtest.

Het kan moeilijk zijn om het hypermobilitetype te onderscheiden van de zogenaamde 'familiaire hypermobilitet'. Kinderen en tieners met deze aandoening zijn opvallend lenig, een eigenschap die afneemt bij het ouder worden. De betrokkenheid van de huid is minder opvallend bij deze groep.

**Tabel 1**

### **Classificatie van de verschillende vormen van EDS**

klassieke type  
hypermobilitetype  
vasculaire type  
kyfoscoliosetype  
artrochalasiatype: met aangeboren heupluxatie aan beide kanten  
dermatosparaxistype: met ernstig kwetsbare huid

*Bron:* Beighton P, de Paepe A, Steinmann B et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology. Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 1998 ;77 :31-37.

## EXPRESINFORMATIE

**Bij bijna elk type van Ehlers-Danlos zijn er veranderingen in de morfologie van de collageenvezels. De meeste vormen van de ziekte erven autosomaal-dominant over. Het herhalingsrisico bedraagt 50%. Het is belangrijk om een patiënte met kinderwens goed voor te lichten over de risico's van een zwangerschap.**

## Pathogenese van het Ehlers-Danlossyndroom

Bijna elk type EDS gaat gepaard met veranderingen in de morfologie van de collageenvezels: een toename of afname in de diameter van de collageenvezels, irreguliere fibrillen bij doorsnede of een toegenomen variabiliteit in de vezeldiameters. De aandoening is sterk heterogeen. Sommige vormen worden veroorzaakt door mutaties in genen voor type-I- en type-III-procollageen, andere blijken veroorzaakt te worden door defecten in enzymen die nodig zijn voor het hele proces in de procollageenvorming.

Het klassieke type en het hypermobilitetype worden klinisch gekarakteriseerd door huid- en gewrichtskenmerken. De collageenstructuur vertoont patronen van structurele veranderingen in de matrix, wat gebruikt kan worden om een diagnose te bevestigen. Zonder specifieke biochemische kenmerken is de pathogenese van deze typen niet duidelijk. Er zijn waarschijnlijk mutaties in de type-IV-collageengen, COL5A1 en COL5A2. Elektronisch microscopisch onderzoek suggereert dat de collageenfibrillogenese verstoord is.

Het vaattype (type IV) is een relatief zeldzame maar ernstige vorm met potentieel gevaarlijke complicaties door scheuring van grote arteriën en holle organen. Bij patiënten met dit type EDS wordt een defect van het type-III-procollageen gevonden.

## Erfelijkheid

EDS is, enkele zeldzame subtypes uitgezonderd, een autosomaal-dominante aandoening. Het syndroom komt dus even vaak voor bij mannen en vrouwen en erft van generatie tot generatie. Kinderen van iemand met de aandoening hebben steeds een herhalingsrisico van 50%.

## Erfelijkheidsvoorlichting

De herhalingsrisico's worden voor elke situatie volgens de autosomaal-dominante wet van Mendel vastgesteld. Iemand die zelf EDS heeft, moet rekening houden met een herhalingsrisico van 50%. Als de baby ook EDS heeft, wordt vaker een prematuur breken van de vliezen gezien.

## **Ehlers-Danlossyndroom door de eeuwen heen**

In 1668 demonstreerde de Amsterdamse chirurg Job Janzoon van Mekerem de Spanjaard Gregorius Albes aan de Academie van Leiden vanwege zijn merkwaardig overrekbare huid: hij kon met de huid van zijn rechter thoraxzijde zijn linkeroog bedekken. Hij werd wel de “rekkelijke” van het Iberisch schiereiland genoemd!

In 1891 gaf Tschernogubow, een Russische dermatoloog, als eerste een volledige beschrijving van het syndroom. Hij beschreef een 17 jaar oude jongen met een dunne bleke en zeer uitrekbare huid, een abnormale littekenvorming en extreem mobiele gewrichten. De patiënt had subluxatie van een heup en een elleboog. Tot op heden wordt de aandoening in de Russische medische literatuur Tschernogubow-syndroom genoemd.

De beroemde negentiende-eeuwse violist Nicolò Paganini had waarschijnlijk Ehlers-Danlossyndroom.

Dankzij de hypermobiliteit van zijn vingers had hij een zeer groot bereik op de snaren.

Eduard Ehlers werd in 1863 in Kopenhagen als zoon van de toenmalige burgemeester geboren. Na een klassieke middelbareschoolopleiding werd hij arts. Hij reisde veel en bezocht vele buitenlandse congressen. Buiten Europa was hij betrokken bij de bestrijding van lepra. Hij ontving vele onderscheidingen en was enige tijd president van de *International Union Against Venereal Diseases*. Van 1911 tot zijn pensionering in 1932 was hij directeur van het gemeenteziekenhuis in Kopenhagen. Na een kort ziekbed overleed hij in 1937 op 74-jarige leeftijd. Zijn inbreng aan het naar hem genoemde syndroom bestond uit het beschrijven van de hyperelastische huid, de hypermobile gewrichten en de ecchymosen.

Henri-Alexandre Danlos (1844-1912) was dermatoloog/veneroloog in Parijs. Hij beschreef een typische Ehlerspatiënt met een dunne kwetsbare en hyperelastische huid. Ook beschreef hij de abnormale littekenvorming na traumata. Hij woonde en werkte vooral in Parijs en deed research op het gebied van straling. Hij was president van de Parijse medische sociëteit en secretaris van het Parijse dermatologisch gezelschap. Danlos leed onder ernstige depressies maar bleef voor zijn patiënten en collega's een betrokken en sympathiek mens.

Het eponiem Ehlers-Danlossyndroom werd voorgesteld door Poumeau en Soulie in 1934. In 1933 stelde Parkes Weber een nosologische indeling voor in de groep van aandoeningen met losse huid en gewrichten en hij stelde voor om de term Ehlers-Danlos aan deze specifieke aandoening toe te wijzen.

## **Ehlers-Danlossyndroom en zwangerschap**

Als een vrouw EDS heeft, is het belangrijk om – liefst tevoren – haar situatie tijdens een eventuele zwangerschap en bevalling te bespreken.

Bij het klassieke en hypermobile type zijn gewrichtslaxiteit beschreven en complicaties zoals excessieve bloeding, cervixscheuren, perineale scheuren en uterusprolaps. Gynaecoloog Jan Lind deed een onderzoek onder vrouwen die bekend waren bij de EDS-patiëntenvereniging en zwanger waren geweest.<sup>2</sup> Hij evalueerde alle gegevens van de vrouwen, hun zwangerschappen en de geboren kinderen.

In totaal onderzocht hij de gegevens van 46 vrouwen met EDS. Hij stelde vast dat een aantal obstetrische afwijkingen vaker voorkwamen in de onderzochte groep dan normaal: een premature bevalling; een afwijkende ligging; postpartum nabloeden met trombocytopathie; en een derdegraadsruptuur. Bij het hypermobile type werd vaak bekkeninstabiliteit gezien.

Bij het vasculaire type zijn serieuze complicaties rondom de zwangerschap vastgesteld, zoals darmruptuur, uterusruptuur, aortruptuur en ernstige bloeding. Zelfs moederlijke sterfte is beschreven.

De ervaring met zwangere vrouwen met het vasculaire type is echter beperkt. Een vrouw met dit type moet daarom zo goed mogelijk geïnformeerd worden over de specifieke risico's in haar situatie, het liefst voor aanvang van de zwangerschap.

Er is bij vrouwen met EDS dus een indicatie voor begeleiding door de gynaecoloog, die zich bewust moet zijn van de klinische kenmerken en potentiële risico's. Liefst wordt preconceptioneel met de vrouw besproken of zij specifieke verhoogde risico's heeft.

## Kader

### Eenvoudige klinische screeningtest voor de diagnose van EDS

- **Gewrichtshypermobiliteit** (voor ieder kenmerk 1 punt)
  - dorsale flexie van de pink > 90°
  - passieve oppositie van de duim tegen de onderarm
  - hyperextensie van de elleboog >10°
  - met gestrekte benen vooroverbuigen en de handpalmen op de grond leggen
  - hyperextensie van de knie > 10°

- **Huidelasticiteit**

De huid in het midden van de strekzijde van de onderarm pakken

Punten	Opgerekte huid
0	< 4 cm
1	4 cm
2	5 cm
3	6 cm
4	7 cm
5	8 cm of meer

- **Sigarettenpapierlitttekens** (1 punt per item) op:

- de linker elleboog en onderarm
- de rechter elleboog en onderarm
- de linkerknie
- de rechterknie
- het voorhoofd

- **Blauwe plekken**

Punten	Kenmerken
0	geen positieve anamnese
1	milde blauwe plekken, nu niet te zien
2	matig ernstige blauwe plekken, anamnestic
3	matig ernstige blauwe plekken, bij onderzoek
4	ernstige opvallende blauwe plekken
5	zeer ernstig opvallende blauwe plekken

Een score van 7 of meer geeft een waarschijnlijkheid van 99% op EDS.

*Referentie:*

Holzberg M, Hewan-Lowe KO, Olansky AJ. The Ehlers-Danlos syndrome: recognition, characterization, and importance of a milder variant of the classic form. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:656-666.

*Referenties:*

1. Beighton P, Paepe A de, Steinmann B et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology. Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 1998;77:31-37.
2. Lind J. *The Marfan and Ehlers-Danlos syndromes and pregnancy*. [Thesis]. Rotterdam: Erasmus Universiteit; 2002.

*Aanvullende literatuur:*

Beighton P, Beighton G. *The man behind the syndrome*. Springer Verlag, 1986.  
Scheltens T, Veenhuizen MC, Jacobs JWG. Het syndroom van Ehlers-Danlos. Een vaak niet-herkend beeld soms met grote gevolgen. *Huisarts en Wetenschap* 2001; 44:254-257.

### **Patiëntenvereniging**

De 'Vereniging van Ehlers-Danlos patiënten' werd in 1984 opgericht en stelt zich ten doel informatie te geven aan EDS-patiënten en hun familieleden en begeleiders. Ook beoogt de vereniging een beter begrip voor en kennis over de aandoening. Zij organiseert regelmatig lotgenotencontact en stelt schriftelijke informatie beschikbaar. Op de goed verzorgde website is informatie te vinden over de aandoening en richtlijnen voor behandeling en begeleiding, onder andere tijdens een zwangerschap.

VED

Stationsplein 6  
3818 LE Amersfoort  
Tel. 033 – 4450730  
Fax 033 – 4450731

e-mail: [hob@ondersteuningsburu.nl](mailto:hob@ondersteuningsburu.nl)

Daarnaast is er een lotgenotentelefoon: 0900 – 4636833 (= 0900-info VED)

e-mail: [ehlers@tref.nl](mailto:ehlers@tref.nl)

[www.ehlers-danlos.nl](http://www.ehlers-danlos.nl)

### **Adres voor correspondentie**

Prof. dr. C.T.R.M. Schrande-Stumpel

Klinisch geneticus/kinderarts, Afdeling klinische genetica, Academisch Ziekenhuis Maastricht

Postbus 1475, 6201 BL Maastricht

E-mail: [connie.schrander@gen.unimaas.nl](mailto:connie.schrander@gen.unimaas.nl)