

Ehlers-Danlos Syndrome - wie erkennen?

Rheuma-Workshop

31.03.2022

Aylin Canbek

«Wenn du Hufgetrappel hörst,
denke an Pferde und nicht an Zebras»
(The House of God, Samuel Shem, 1978)



“Sometimes when you hear hoofbeats, it really is a zebra”



Bild: naija360.ng, Meet Garry Turner, Stand 03/2022



Bild: scarletcheckers.com, Stand 03/2022



Bild: freepik, Excited woman, by cookie_studio



Bild: freepik, man working, by senivpetro

Hintergrund: Bindegewebe

- **Zellen:**

- Fixe: Fibroblasten, Retikulumzellen
- Mobile: Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen, Mastzellen

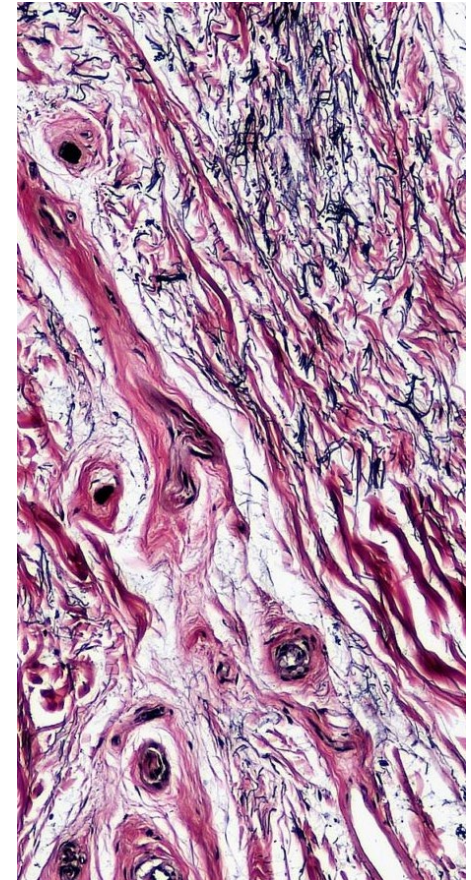
Abwehr

- **Extrazelluläre Matrix (ECM):**

- Grundsubstanz: Wasser, Proteoglykane, Glykoproteine, Glykosaminoglykane
- Fasern: Kollagene & elastische Fasern

Ernährung

Stütze



Kollagene Fasern

- **Hauptfasertyp** im Bindegewebe
- **25% des Proteingehalts** des menschlichen Körpers besteht aus Kollagen!
- Hohe **Zugfestigkeit** und mechanische Widerstandskraft
- Geringe Dehnbarkeit: Fasern reißen bei Dehnung > 5-10% der Gesamtlänge (z.B. Sehnenruptur)
- Hoher Gehalt:
 - Dermis (Stratum reticulare)
 - Sehnen, Bänder
- Retikuläre Fasern (v.a. Kollagen Typ III), z.B.:
 - Basalmembran
 - Stroma von Organen (Leber, Niere, Drüsen, lymphatische Organe)
 - Muskulatur (Endomysium)
 - Nerven (Endoneurium)
 - Gefäße (Adventitia)



Bild: Aylin Canbek

Elastische Fasern

- **Dehnbar:** um 100-150% ihrer Ausgangslänge
- Rückkehr in Ausgangslänge nach Dehnung
- Beispiele:
 - Arterien (Membrana elastica interna, Media)
 - Lunge (In-/Expiration)
 - Elastische Bänder (Ligg. Flava)
 - Elastischer Knorpel (Ohrmuschel)



Bild: hausjournal.net, Themenbereich: Gummi

Was sind die Ehlers-Danlos Syndrome?

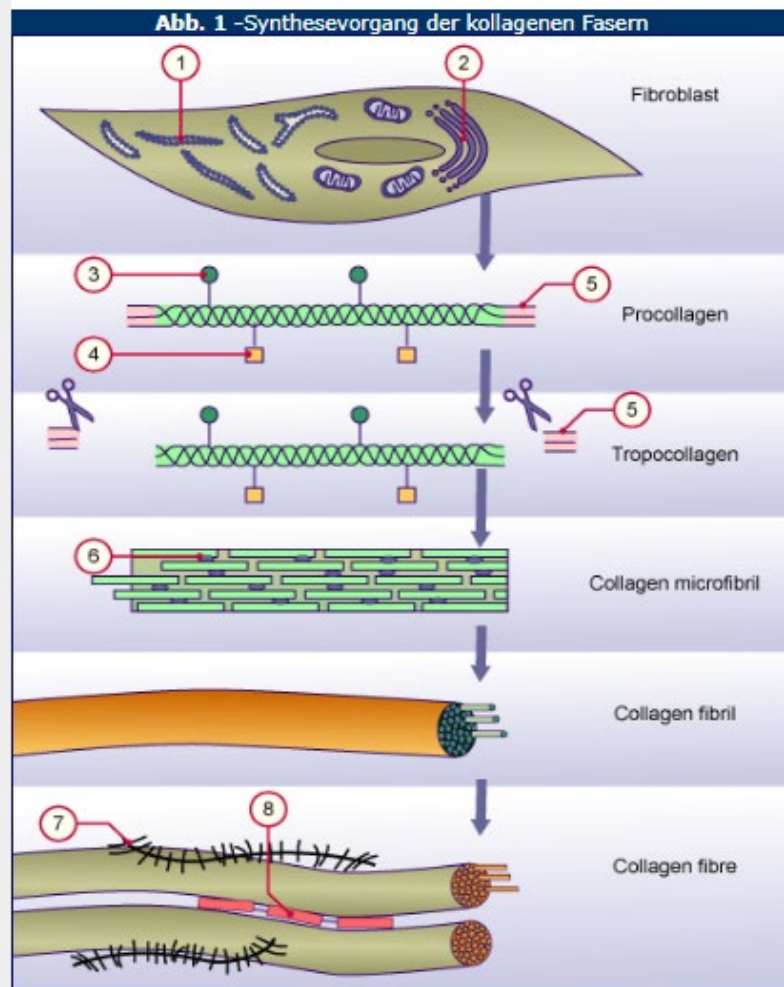
- **Klinisch und genetisch heterogene Gruppe** von hereditären Bindegewebskrankungen
- **13** Subtypen
- Vererbung autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv (je nach Typ)

	Clinical EDS subtype	Abbreviation	IP	Genetic basis	Protein
1	Classical EDS	cEDS	AD	Major: <i>COL5A1</i> , <i>COL5A1</i> Rare: <i>COL1A1</i> c.934C>T, p.(Arg312Cys)	Type V collagen Type I collagen
2	Classical-like EDS	clEDS	AR	<i>TNXB</i>	Tenascin XB
3	Cardiac-valvular	cvEDS	AR	<i>COL1A2</i> (biallelic mutations that lead to <i>COL1A2</i> NMD and absence of pro $\alpha 2(I)$ collagen chains)	Type I collagen
4	Vascular EDS	vEDS	AD	Major: <i>COL3A1</i> Rare: <i>COL1A1</i> c.934C>T, p.(Arg312Cys) c.1720C>T, p.(Arg574Cys) c.3227C>T, p.(Arg1093Cys)	Type III collagen Type I collagen
5	Hypermobile EDS	hEDS	AD	Unknown	Unknown
6	Arthrochalasia EDS	aEDS	AD	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Type I collagen
7	Dermatosparaxis EDS	dEDS	AR	<i>ADAMTS2</i>	ADAMTS-2
8	Kyphoscoliotic EDS	kEDS	AR	<i>PLOD1</i> <i>FKBP14</i>	LH1 FKBP22
9	Brittle Cornea syndrome	BCS	AR	<i>ZNF469</i> <i>PRDM5</i>	ZNF469 PRDM5
10	Spondylodysplastic EDS	spEDS	AR	<i>B4GALT7</i> <i>B3GALT6</i> <i>SLC39A13</i>	$\beta 4$ GalT7 $\beta 3$ GalT6 ZIP13
11	Musculocontractural EDS	mcEDS	AR	<i>CHST14</i> <i>DSE</i>	D4ST1 DSE
12	Myopathic EDS	mEDS	AD or AR	<i>COL12A1</i>	Type XII collagen
13	Periodontal EDS	pEDS	AD	<i>C1R</i> <i>C1S</i>	C1r C1s

IP, inheritance pattern; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive, NMD, nonsense-mediated mRNA decay.

Abb.: The 2017 International Classification of the Ehlers–Danlos Syndromes, Malfait et al, Am J Med Genet, Mar 2017

Pathogenese: Beispiel Kollagen Typ I



- α -Kette, bestehend aus Aminosäuren (v.a. Prolin, Glycin)
- 3 α -Ketten bilden über Wasserstoffbrücken eine Tripel-Helix (= Prokollagen)
- Nach Abspaltung durch Prokollagen-Peptidasen: Tropokollagen
- Tropokollagen-Moleküle lagern sich seitlich versetzt aneinander (= Mikrofibrillen)
- Mikrofibrillen lagern sich zu Fibrillen
- Fibrillen lagern sich zu Fasern

Varianten in Genen betreffend Kollagen / Komponenten der ECM

EDS ist eine Multisystemerkrankung



Epidemiologie

- 1:5000 Personen: EDS
- Hypermobiles > klassisches > vaskuläres EDS



Bild: Wikipedia, Ehlers-Danlos syndrome in mixed breed puppy, Caroldermoid



Bild: tywkiwdbi.blogspot.com, Ehlers Danlos Syndrome in a cat

EDS: Diagnose



Erstmals in medizinischer Literatur durch Chernogubow erwähnt (Dermatologie, Russland)

Berlin Nosology:

- 11 Typen
- Klinik
- Vererbungsmuster

Internationale Klassifikation (Malfait et al)

- **Neue EDS-Subtypen**
- **Next-generation sequencing (NGS)**

Henri-Alexandre Danlos
(Dermatologie, Frankreich)

1891

1901

1908

1970

1988

1997

2017

Edvard Ehlers
(Dermatologie, Dänemark)

Peter Beighton
(Genetik, GB):
5 klinische Typen

Villefranche Nosology:

- 6 Typen
- Erstmals 7 Gene bekannt

EDS: Diagnose



Photo by Aaron Chavez on Unsplash

- 1. Klinisch**
- 2. Genetisch**

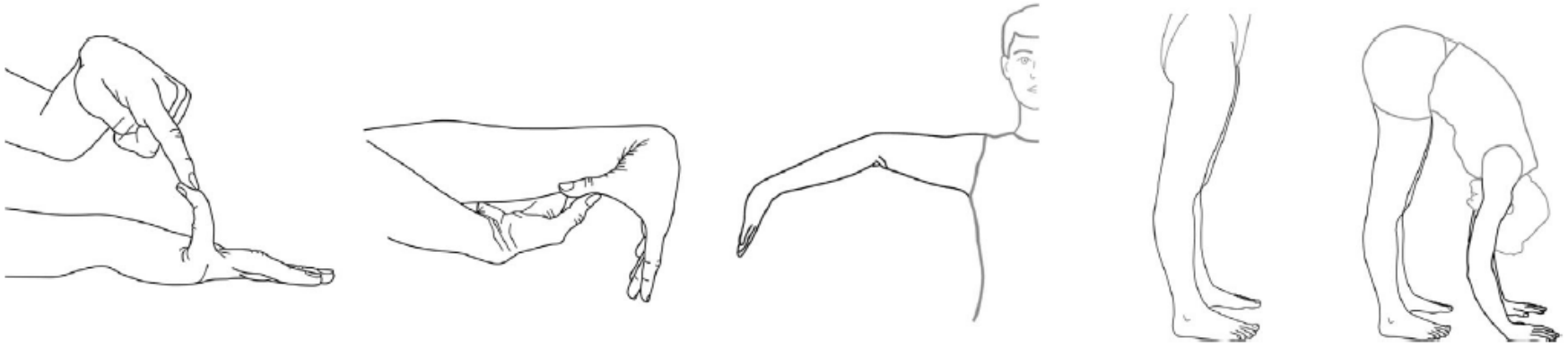
12 Typen:

- Klinische Klassifikationskriterien
- Diagnose genotypisch

1 Typ (hypermobiles EDS):

- Klinische Diagnosekriterien
- Keine Genetik bekannt

Generalisierte Hypermobilität: Beighton-Score



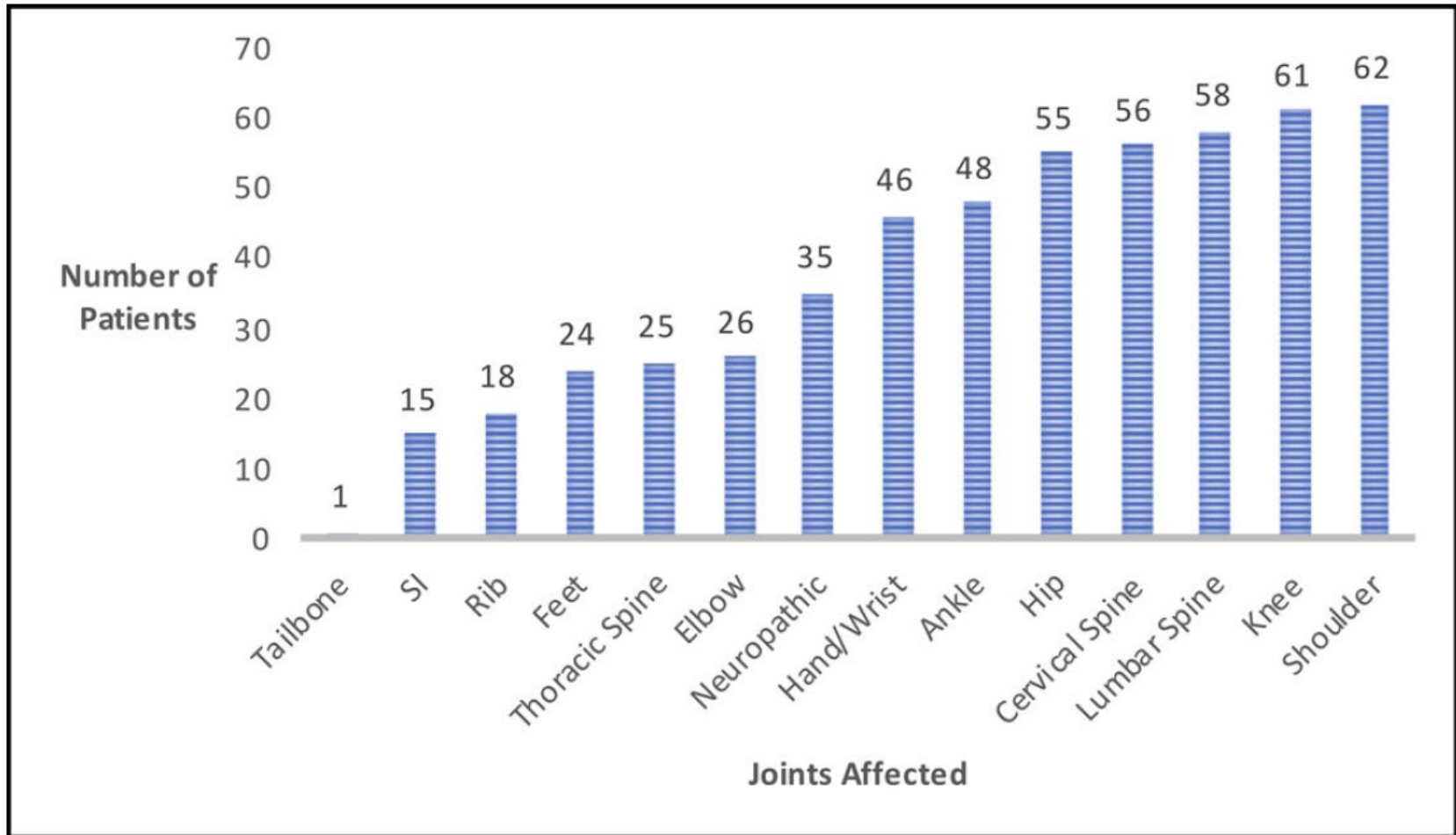
- A) MCP-Gelenk V: Extension $> 90^\circ$
- B) Daumenflexion passiv bis zum Vorderarm
- C) Ellbogenextension $> 10^\circ$
- D) Knieextension $> 10^\circ$
- E) Gesamte Handflächen auf Boden

≥ 6 vor Pubertät
 ≥ 5 Pubertät bis 50. LJ
 ≥ 4 ab 50. LJ

Cave:

- Nur 5 Gelenke (bedingt repräsentativ)
- Abnahme mit Alter, Schmerzen oder Komplikationen
- Nicht als einziges Kriterium erachten

Symptomatische Gelenke bei EDS



Benignes Hypermobilitätssyndrom?

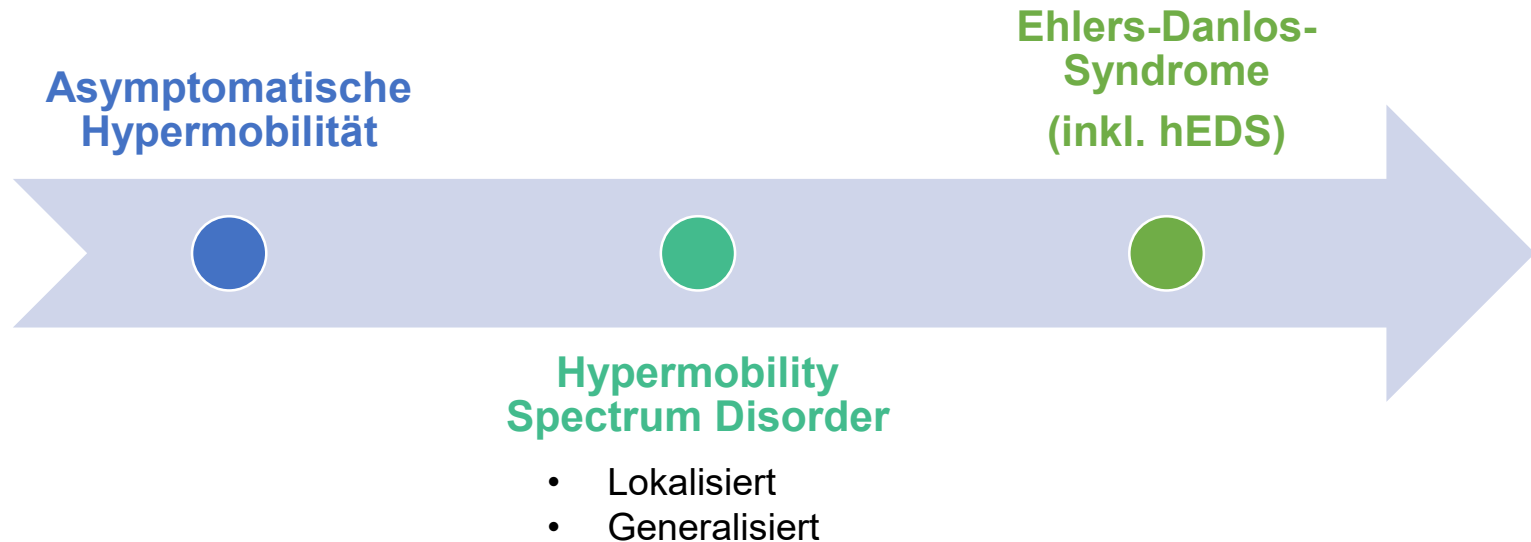
- «Beniges Hypermobilitätssyndrom» (BJHS) ist obsolet
- Überarbeitung mit neuen Klassifikationskriterien 2017
- Zuvor **BJHS** und **EDS Typ III / hypermobiler Typ**: Diagnosekriterien überschneidend, nicht unterscheidbar*
- Konnte dazu führen, dass nicht an EDS gedacht wird
- Kritik an benigne: bagatellisierend, z.T. relevante Invalidisierung, Störung in (motorischer) Entwicklung bei Kindern**

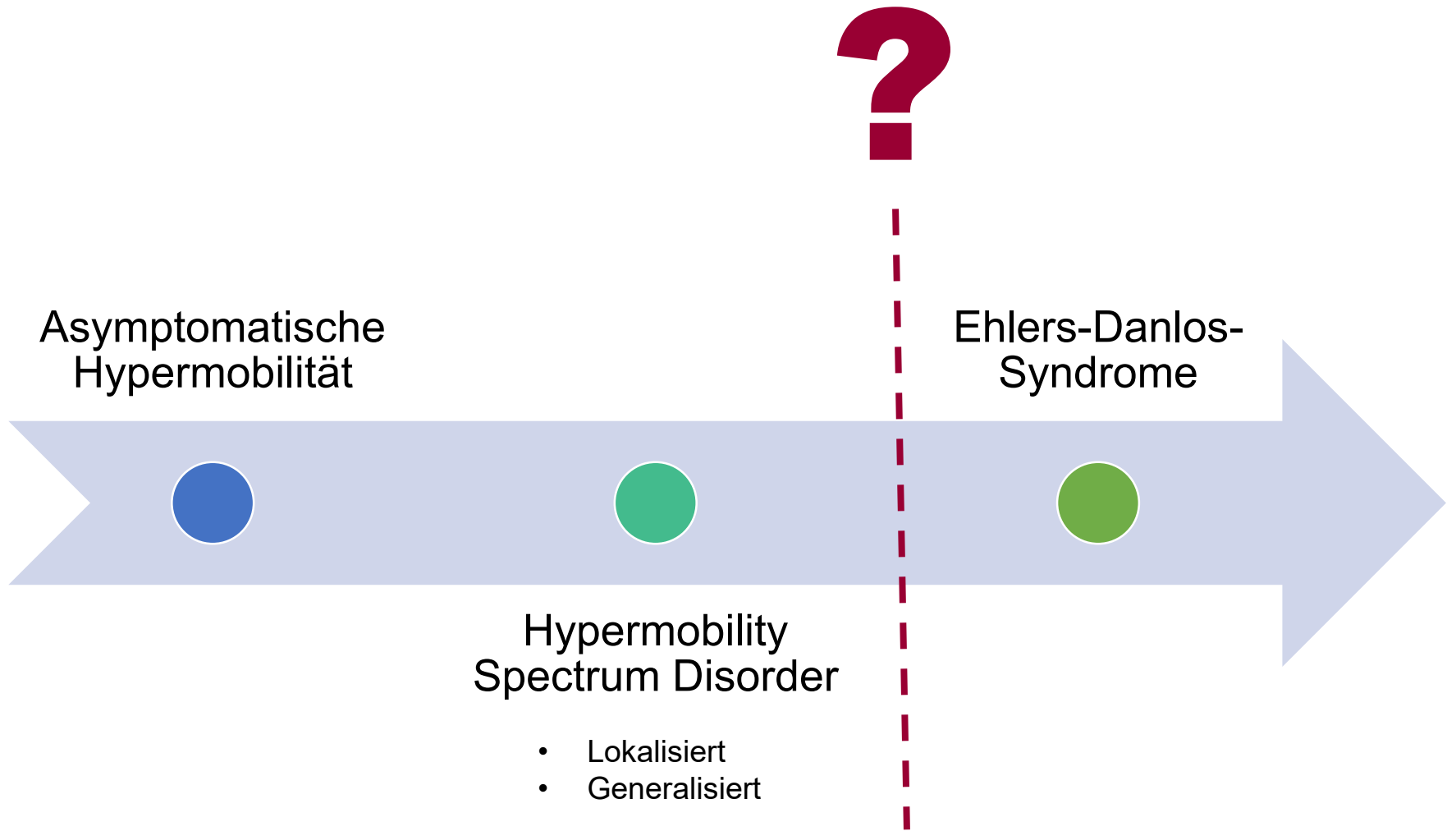
*Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK), Beighton et al, Am J Med Genet, Apr 1998

**Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? Adib et al, Rheumatology (Oxford), Jun 2005

EDS und Hypermobilität: ein Spektrum

- Betonung eines Spektrums
- Definition «**Hypermobility Spectrum Disorder**» (HSD) bei symptomatischer Hypermobilität ohne Kriterien eines EDS





Anamnestiche Befunde, die an EDS denken lassen sollten

Symptomatische Hypermobilität

+

Multisystemische Beschwerden

Cave:

Häufig unspezifische,
psychosomatisch anmutende
Symptome:

Reizdarm, Reizblase,
vegetative Symptome,
Unverträglichkeiten

Organsystem

Allgemein

Bewegungsapparat



Haut

Augen

Symptome

Chronische Fatigue

**Akute / chronische Schmerzen
(praktisch 100%!)**

(Sub-)Luxationen

Distorsionen

Rupturen

Tendovaginitis

Gelenkerguss (mechanisch)

Arthrose

Skoliose, Knickfuss

Spondylolisthesis

Myopathie

Osteoporose

Hautfragilität

Wundheilungsstörungen

Abnorme Narbenbildung

Hohe Myopie (>3 dpt)

Organsystem	Symptome
Gastrointestinal	GI-Dysfunktion («Reizdarm») Gastroparese Hiatushernie, Inguinalhernie Darmperforation/-ruptur
Kardial	Pathologie Mitralklappe / Aorta
Oromandibulär	Zahnfehlstellungen Kraniomandibuläre Dysfunktion
Vaskulär	Aneurysma Dissektion Ruptur
Hämatologisch	Hämatomneigung Blutungsneigung



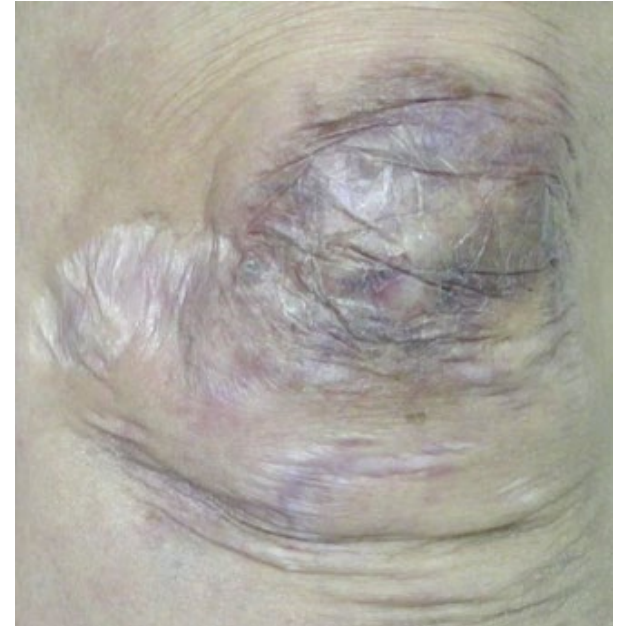
Bild: themighty.com, 25 pictures that show what Ehlers-Danlos syndrome really looks like, 12/2016

Organsystem
Urogenital
Neurologisch
Neurochirurgisch
Immunologie

Symptome
Blasenfunktionsstörungen Uterus-/Blasenruptur
Autonome Dysfunktion Nervenluxation Propriozeptionsstörung Polyneuropathien / SFN
Atlantoaxiale Subluxation Chiari-Malformation Typ I Spontanes Liquorleck
Allergien Asthma Mastzellaktivierungssyndrom

Klinische Befunde,
die an EDS denken lassen sollten

Narben: atroph, Zigarettenpapier, hämosiderotisch



Bilder:

Multisystemic manifestations in a cohort of 75 classical Ehlers-Danlos syndrome patients, Ritelli et al, *Orphanet J Rare Dis*, Jul 2020

Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type: An Underdiagnosed Hereditary Connective Tissue Disorder with Mucocutaneous, Articular, and Systemic Manifestations, M Castori, *Int Schol Res Not*, 2012

Überdehnbare Haut



Mind. 3 Regionen:

- Volarer Unterarm: 1.5 cm
- Handrücken: 1.5 cm
- Hals: 3 cm
- Ellbogen: 3 cm
- Knie: 3 cm

Piezogene Papeln



Bild: Audrey Effenberger, 06/2019

Molluscoide Pseudotumoren



Bild: Diseases of collagen and elastic tissue, Basicmedical Key, Wang, Lazar, 03/2022

Akrogerie



Bild: Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders, Br J Haematol, Dec 2004

Dünne, durchscheinende Haut mit verstärkter Gefäßzeichnung



Bild: Vascular-type Ehlers-Danlos syndrome caused by a hitherto unknown genetic mutation: a case report. Kashizaki et al, Journal of medical case reports, 2013



Bild: Ehlers-Danlos Syndromes, N Ghali, G Sobey, BMJ, 2019

Take Home Messages

- Auch an **Zebras** denken
- Verdacht bei: **symptomatischer Hypermobilität + systemischen Symptomen**
- Der Verdacht wird **anamnestisch & klinisch** gestellt
- **Beighton-Score** nicht überbewerten
- Falls EDS-Kriterien nicht erfüllt sind, aber Symptomatik besteht: **Hypermobility Spectrum Disorder (HSD)**



Bild: horsejournals.com, How Zebra Stripes Repel Flies, 02/2019