

De Ehlers-Danlos Syndromen en Hypermobiliteits Spectrum Aandoeningen.

Auteur: drs. E. Janssen

Ehlers-Danlos Syndromen (EDS) is een verzamelnaam voor een klinisch en genetisch gevarieerde groep van minstens veertien typen aandoeningen van het collageen in het bindweefsel. De meeste typen zijn autosomaal (niet geslachtsgebonden) dominant overervend. Dominant overervend betekent dat als een van de ouders de aandoening heeft, de kans voor ieder kind 50% is dat zij de aandoening ook hebben. Qua klachten en verschijnselen is er deels overlap tussen de verschillende typen EDS. De syndromen hebben hypermobiliteit (extreme beweeglijkheid) van de gewrichten, toegenomen abnormale rekbaarheid van de huid en verhoogde kwetsbaarheid van diverse weefsels met elkaar gemeen.

De syndromen 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. Hij beschreef het in 1901 en de Fransman Henri-Alexandre Danlos deed dit nog eens in 1908.

Ehlers was dermatoloog en had primair aandacht voor de kwetsbare en zeer rekbare huid bij EDS, maar hij beschreef ook de hypermobiele, luxerende (uit de kom gaande) gewrichten. De Franse arts Henri-Alexandre Danlos focust in zijn beschrijving op de kenmerken van de huid, met name de abnormale littekens. In 1892 beschreef de Russische dermatoloog dr. A. N. Chernogobubov de eerste patiënt die naast een zeer rekbare en fragiele huid ook hypermobiele en luxerende gewrichten had. In Rusland spreekt men dan ook van het Chernogobubov-syndroom. De Britse arts Frederick Parkes-Weber heeft in 1936 voorgesteld om de aandoening Ehlers-Danlos Syndroom te noemen.

In 1949 stelden Johnson en Falls als eersten dat EDS hoogst waarschijnlijk autosomaal dominant overerft.

Bij EDS is er in het bindweefsel een probleem met vorm en functie van het in het bindweefsel gelegen collageen. Collageen is een fundamentele bouwsteen van het bindweefsel. Collageen wordt ook wel bestempeld als de lijm die het menselijk lijf bij elkaar houdt. Het eerste moleculaire defect in het collageen bij EDS werd in 1972 door Pinell beschreven.

De eerste classificatie van EDS werd eind jaren '60 van de vorige eeuw door Beighton (1970) en Mc Kusick (1972) gedaan. In 1988 werd er een indeling in elf subcategorieën door Beighton c.s. beschreven. In 1998 werd teruggegaan naar zes verschillende typen door Beighton c.s. In 2017 is de huidige indeling in dertien typen EDS voorgesteld door Malfait c.s., waaraan in 2018 een veertiende type is toegevoegd.

De verschillende typen van EDS zijn geassocieerd volgens uiting van verschijnselen en (voor zover bekend) erfelijke 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 klachten en verschijnselen van de verschillende EDS typen overlap.

Bij het hypermobiel Ehlers-Danlos Syndroom (hEDS) is de precieze fout in het erfelijke materiaal (nog) niet bekend en vindt de diagnostiek plaats met behulp van diagnostische criteria. Dit is een lijst van klachten en verschijnselen en bevindingen bij specifieke testen bij lichamelijk onderzoek. De huidige stand van de wetenschap is dat er bij hEDS mogelijk meerdere erfelijke fouten in combinatie met diverse omgevingsfactoren verantwoordelijk zijn. Er zijn sinds mei 2023 ook diagnostische criteria voor kinderen vanaf 5-jarige leeftijd voor Hypermobiliteits Spectrum Aandoeningen (HSD).

De prevalentie van Ehlers-Danlos Syndromen

De prevalentie (het voorkomen in de algemene bevolking) wordt al tientallen jaren (te) voorzichtig geschat op minstens 1:5000. Hierbij heeft minstens 90% van alle EDS-patiënten het hypermobiele type (hEDS).

Vertaald naar Nederland zou dit neerkomen op minstens 3600 mensen met een vorm van EDS en minstens 3200 mensen met hEDS. Er moet wel worden opgemerkt dat er geen accurate studies zijn gedaan naar het voorkomen van EDS.

Op basis van ervaringen in de praktijk is het waarschijnlijk dat het werkelijke aantal EDS-patiënten (veel) hoger is.

Hypermobiliteits Spectrum Aandoeningen (HSD)

De moderne inzichten onderscheiden een klinisch spectrum dat begint bij mensen met een vorm van hypermobiliteit zonder klachten. Daarnaast zijn er ook mensen met hypermobiliteit met klachten die niet voldoen aan de diagnostische criteria voor hEDS of een andere vorm van EDS. Deze mensen worden benoemd met de term Hypermobiliteits Spectrum Aandoeningen/HSD. Aan de andere kant van het klinisch spectrum zitten mensen die voldoen aan de diagnostische criteria voor hypermobiel Ehlers-Danlos Syndroom (hEDS) en mensen met andere typen van Ehlers-Danlos Syndromen, waarbij er ook in meer of mindere mate sprake is van hypermobiliteit.

De nieuwe indeling en benaming van EDS, met ingang van 2017, beschrijft Hypermobiliteits Spectrum Aandoeningen als de nieuwe term voor hypermobiliteitssyndroom (HMS). De diagnose van HSD moet worden overwogen bij patiënten die hypermobiliteit hebben in combinatie met de aanwezigheid van bijkomende verschijnselen in het spier-, gewrichts- en skeletstelsel (als gevolg van letsels door o.a. ontwrichtingen en bijna ontwrichtingen van gewrichten, chronische pijn, gestoorde proprioceptie (het gevoel in spieren, pezen en gewrichten) en andere verschijnselen en bij uitsluiting van hEDS. Klachten en verschijnselen buiten het spier- en gewrichtsstelsel komen ook bij HSD vaak voor.

HSD is een bindweefselziekte en heeft dus veel klinische kenmerken gemeen met het hypermobiel Ehlers-Danlos Syndroom. Dusdanig dat veel deskundigen op het gebied

van bindweefselziekten ze als één ziekteproces beschouwen. Historisch gezien was de diagnostiek van hypermobiliteit met klachten een uitdaging. Het werd aanvankelijk beschreven als benigne hypermobiliteitssyndroom, later als EDS type 3 en sinds 2017 als hEDS of een subtype van HSD. De uitdaging van het onderscheiden van patiënten met HSD wordt nog groter door het hoge aantal verschijnselen buiten het spier- en skeletstelsel. Het gebrek aan bekendheid en ervaring van professionals met deze aandoeningen, de zeer variabele uitingsvormen en het ontbreken van een bevestigende test, leidt tot vertraagde of gemiste diagnoses en onjuiste behandelingen die zorgverleners frustreren, maar vooral patiënten benadelen.

Drempels bij diagnostiek en behandeling

Mensen die lijden aan HSD/hEDS worden vaak gezien als hypochonders (iemand die onterecht steeds denkt dat hij/zij ziek is). Ook worden ze vaak beschuldigd van luiheid, omdat ze vele activiteiten die hen pijn doen vermijden. Ook vermijden ze 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 tientallen jaren, onsuccesvol, naar de oorzaak van hun klachten, omdat veel artsen en therapeuten niet bekend zijn met deze aandoeningen van het bindweefsel en de daarbij behorende complexe verschijnselen.

Deze lange vertraging in het stellen van de juiste diagnose en het ervaren gebrek aan begrip en vertrouwen door anderen, kan leiden tot frustraties en traumatisering (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.

De betrokkenheid van meerdere organen van hEDS/HSD leidt ertoe dat patiënten moeite hebben om met de ziekte om te gaan en dat medische professionals de ware aard van de aandoening niet begrijpen en herkennen. Dit kan de therapeutische relatie nadelig beïnvloeden en aanleiding geven tot scepsis, wrok, wantrouwen en vijandigheid van de kant van de patiënt. Zorgmijdend gedrag als gevolg hiervan is niet zeldzaam bij mensen met hEDS/HSD.

Verschillende typen EDS, beschreven in de indeling van 2017 Malfait c.s.:

Klassieke EDS (cEDS)

Opvallende kenmerken:

Extreme overrekbaarheid en hoge kwetsbaarheid en atrofische littekens van de fluweelachtige huid

Blaauwe plekken

Gegeneraliseerde hypermobiliteit

Autosomaal dominant overervend

Prevalentie 1 op 20.000

Klassiek-gelijkende EDS (cIEDS)

Opvallende kenmerken:

Extreme overrekbaarheid en fluweelzachte huid zonder atrofische littekens van de huid

Blauwe plekken

Gegeneraliseerde hypermobiliteit

Voet- en handafwijkingen

Autosomaal recessief overervend

Prevalentie onbekend, maar zeer zeldzaam

Cardiovalvulaire EDS (cvEDS)

Opvallende kenmerken:

Ernstige progressieve hartklepafwijkingen, m.n. aan aorta- en mitralisklep

Rekbare, dunne huid met snel blauwe plekken en atrofische littekens

Gegeneraliseerde hypermobiliteit, met luxatie van gewrichten

Afwijkingen borstbeen

Voetafwijkingen

Autosomaal recessief overervend

Prevalentie minder dan 1 op 1.000.000

Vasculaire EDS (vEDS)

Opvallende kenmerken:

Sterk verwijde, atrofische littekens in opvallende slappe, hangende huid

Ouder uitziend dan kalenderleeftijd

Significante kyfoscoliose

Een voorgeschiedenis met crisis als gevolg van ruptuur van organen (darm)

Arteriële dissectie/ruptuur voor de leeftijd van 40 jaar

Hand- en voetdeformiteiten, m.n. klompvoeten en acrogerie, *amniotic band*-syndroom

Spataders optredend voor de leeftijd van 40 jaar

Recidiverende buikwandbreuken

Recidiverende pneumothorax

Hypermobiliteit van kleine gewrichten

Autosomaal dominant overervend

Prevalentie onbekend, schatting tussen de 1 op de 50.000 en de 1 op de 200.000

Hypermobiele EDS (hEDS)

Opvallende kenmerken:

Gegeneraliseerde hypermobiliteit

Systemische manifestaties van een meer gegeneraliseerde bindweefsel/ collageen ziekte:

Opvallend fluweelzachte huid

Mild toegenomen rekbaarheid/elasticiteit van de huid

Onverklaarbare striae, zonder een voorgeschiedenis van significant gewichtsverlies of zwangerschap

Piëzogene papels

Atrofische littekenvorming op minstens twee locaties, zonder de sigarettenpapier littekens en/of hemosederine littekens zoals gezien bij cEDS

Recidiverende of multipele breuken van de buikwand

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

Arachnodactylie: 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

Aortawortelverwijding met een Z-score > +2

Een positieve familie-anamnese

Musculoskeletale complicaties:

- Dagelijks musculoskeletale pijn in twee of meerdere ledematen, gedurende minstens drie maanden

- Recidiverende gewrichtsluxaties of duidelijke gewrichtsinstabiliteit, zonder duidelijk trauma

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 reumatische aandoening kan alleen óók de diagnose EDS gesteld worden als ze voldoen aan kenmerk A en B bij criterium 2 (criteria 2017).

Exclusie van alternatieve diagnoses die ook gepaard gaan met hypermobiliteit ten gevolge van hypotonie en/of slap bindweefsel

Autosomaal dominant overervend

Prevalentie: minstens 1 op 5.000

Arthrochalasia EDS (aEDS)

Opvallende kenmerken:

Aangeboren dubbelzijdige heupdislocaties

Ernstige gegeneraliseerde hypermobiliteit met frequente en in meerdere gewrichten Luxaties

Rekbare huid

Autosomaal dominant overervend

Prevalentie minder dan 1 op 1.000.000

Dermatosparaxis EDS (dEDS)

Opvallende kenmerken:

Extreem kwetsbare huid met aangeboren of postnatale huidletsels

Kenmerkende afwijkingen van de schedel

Zeer slappe, losse huid, met excessieve huidplooiën bij de polsen en enkels

Rimpelige huid van de handpalmen

Excessieve blauwe plekken met onderhuidse bloedingen

Navelbreuk

Groeistoornis

Korte armen, benen, handen en voeten

Gegeneraliseerde hypermobiliteit

Autosomaal recessief overerend

Prevalentie minder dan 1 op 1.000.000

Kyfoscoliotische EDS (kEDS)

Opvallende kenmerken:

Aangeboren verlaagde spierspanning

Aangeboren of op zeer jonge leeftijd optreden van een kyfoscoliose

Gegeneraliseerde hypermobiliteit, met luxaties en subluxaties m.n. van schouders, heupen en knieën

Rekbare huid met frequent blauwe plekken

Vaatrupturen

Blauwe sclera

Spitsvoeten

PLOD1-versie toont ernstige oog- en huidafwijkingen

FKBP14-versie toont ernstige problemen met het gehoor

Autosomaal recessief overerend

Prevalentie minder dan 1 op 1.000.000

Brittle Cornea Syndroom

Opvallende kenmerken:

Ernstige afwijkingen aan het hoornvlies

Blauwe sclera

Gegeneraliseerde hypermobiliteit

Milde contracturen van de vingers, m.n. de pinken

Autosomaal recessief overerend

Prevalentie minder dan 1 op 1.000.000

Spondylodysplastisch EDS (spEDS)

Opvallende kenmerken:

Groeistoornis

Lage spierspanning

Buiging van de ledematen

Vertraagde motorische en cognitieve ontwikkeling

Autosomaal recessief overerend

Prevalentie minder dan 1 op 1.000.000

Musculocontracturale EDS (mcEDS)

Opvallende kenmerken:

Aangeboren contracturen van de gewrichten

Kenmerkende aangeboren schedelafwijkingen

Kenmerkende huidafwijkingen: excessieve rekbaarheid, frequente blauwe plekken, kwetsbaar, atrofische littekens en excessieve rimpeling van huid van de handpalmen

Recidiverende en chronische gewrichtsdislocaties

Autosomaal recessief overervend

Prevalentie minder dan 1 op 1.000.000

Myopathische EDS (mEDS)

Opvallende kenmerken:

Aangeboren verlaagde spierspanning en/of spieratrofie

Contracturen m.n. van schouders, ellebogen en heupen

Hypermobiliteit van de distale gewrichten

Zachte, deegachtige huid

Autosomaal recessief of autosomaal dominant overervend

Prevalentie onbekend, zeer zeldzaam

Parodontale EDS (pEDS)

Opvallende kenmerken:

Ernstige therapieresistente tandvleesontstekingen en afwijkingen aan het gebit, vanaf jonge leeftijd

Bloeduitstortingen in de huid over de scheenbenen

Hypermobiliteit van de gewrichten

Autosomaal dominant overervend

Prevalentie minder dan 1 op 1.000.000

Comorbiditeiten

Er zijn extra-articulaire (buiten het spier- gewrichts- en skeletstelsel gelegen) manifestaties of comorbiditeiten beschreven wat de ingewikkelde aard, waarbij meerdere organen betrokken zijn, van hEDS/HSD benadrukt. Tot deze comorbiditeiten die zich samen met hEDS/HSD kunnen voordoen behoren:

Stoornissen in het autonome (onwillekeurige) zenuwstelsel, zich onder andere uitend in:

- Cardio-vasculaire verschijnselen met stoornissen in de hartslag- en bloeddrukregulatie, zoals hartkloppingen (incl. premature atriale complexen of paroxysmale supraventriculaire tachycardie), orthostatische intolerantie (neiging tot flauwvallen).

- Verschijnselen van stoornissen in de temperatuurregulatie, incl. doorbloedingsstoornissen, zoals het Raynaud-syndroom, acrocyanosis, CRPS en stoornissen in de zweetproductie.
- Verschijnselen van stoornissen in de ademhaling/ benauwdheidsklachten
- Verschijnselen van stoornissen in de functie van blaas en urinewegen. Bij kinderen met hypermobiliteit bleken constipatie vaker voor te komen bij jongens, en urineweginfecties en urine-incontinentie vaker bij meisjes. In een ander wetenschappelijk onderzoek bij kinderen had 13% van de meisjes en 6% van de jongens last van urineweginfecties. Stressincontinentie werd gevonden bij 40%-70% van de vrouwen met hEDS, vaak al op jongere leeftijd. Vermoedelijk als gevolg van een verzwakte bekkenbodem, die kan verergeren door blaasverzakking. Incontinentie voor ontlasting werd gevonden bij tot bijna 15% van de hEDS-patiënten, vergeleken met slechts 2,2% van de algemene bevolking. Rectale prolaps (verzakking van de endeldarm) kan ook gevonden worden bij hEDS-patiënten. Verder rapporteerden Dordoni et al. over twee hEDS-familieleden die leden aan visceroptosis (verzakking of verplaatsing van borst- en buikorganen zoals hart, darmen, maag, lever, milt, nieren, eierstokken).
- Verschijnselen van stoornissen in de slokdarm-, maag- en darmmotiliteit c.q. darmdysmotiliteit (een afwijking van de onwillekeurige spierbewegingen die de spijsvertering controleren).
- Verschijnselen van stoornissen in de oogfunctie, zoals traanvochtproductie, pupilwijdte en scherpstellen van de ooglenzen. Myopie (bijziendheid) is gevonden bij tot 50% van de hEDS-patiënten en hoge myopie van meer dan -6,0 dioptrie werd gevonden bij 16% van de patiënten met hEDS vergeleken met 0% in de controlegroep. Strabismus (scheel kijken) werd gevonden bij 7% van de hEDS-patiënten op kinderleeftijd (in tegenstelling tot slechts 2%-4% van de algemene populatie) en het is vaak niet operatief te behandelen. Meyer et al. vonden variaties in de grootte en vormafwijkingen van collageenfibrillen in de buiten het oog gelegen spieren die de beweging van het oog controleren.

Hematologische manifestaties:

Gemakkelijk blauwe plekken krijgen en bloedingsneiging komen vaak voor bij alle EDS-types, inclusief hEDS. Dit uit zich in een verlengde bloedingstijd, kwetsbaarheid van de mondslimvlies met bloeditstortingen in de slijmvlies en langdurige menstruatiebloedingen die onregelmatig optreden. Aangezien stollingstests normaal zijn, wordt aangenomen dat de onderliggende oorzaak mechanisch beschadigd collageen is dat te zwak is om de haarvaten voldoende bescherming te bieden. Het is belangrijk op te merken dat kleine en grote slagaderlijke splijtingen van de binnen- en buitenwand niet zijn gemeld bij hEDS.

Gynaecologische verschijnselen:

Dysmenorroe (hevige krampende pijn in onderrug en buik bij de menstruatie) en menorrhagie (hevig bloedverlies bij de menstruatie), komen vaak voor en worden toegeschreven aan spiersamentrekkingen van de baarmoeder die met grotere kracht

optreden vanwege het losse bindweefsel. Dyspareunie (aanhoudende of terugkerende pijn bij het vrijen) werd gevonden bij 30%-57% van de hEDS-vrouwen, vermoedelijk veroorzaakt door kleine scheurtjes in het vaginale oppervlak en gebrek aan voldoende vaginale afscheiding. Prolaps (verzakking) van de bekkenorganen komt vaak voor, inclusief verzakking van de baarmoeder die werd gevonden bij bijna 40% van de vrouwen met hEDS.

Hoewel de bevalling snel kan verlopen (korter dan vier uur) en het voortijdig breken van de vliezen vaak voorkomt, verloopt de zwangerschap bij vrouwen met hEDS over het algemeen normaal met een goede uitkomst voor moeder en kind. De hypermobiliteit van de gewrichten en pijn kunnen echter toenemen tijdens de zwangerschap.

Bekkenpijn als gevolg van bekkeninstabiliteit maken het gebruik van een bekkengordel, en/of bedrust noodzakelijk bij 26% van de vrouwen met hEDS, (vergeleken met slechts 7% bij vrouwen zonder EDS). Spataderen in de benen en de uitwendige geslachtsorganen van de vrouw komen vaker voor bij zwangere vrouwen met hEDS.

Cardiovasculaire dysautonomie, gekenmerkt door licht in het hoofd zijn, duizeligheid, flauwvallen, etc., kan verergeren tijdens de zwangerschap en wanneer het posturale orthostatische tachycardiesyndroom (POTS) aanwezig is, is een bloeddrukdaling gemeld. Vrouwen met hEDS hebben meer kans op bloedingen na de bevalling (19% versus 7%) en gecompliceerde bekkenbodempwonden (8% versus geen). Voortijdige bevalling bleek meer gerelateerd aan hEDS bij het kind (40%), en kwam minder vaak voor als de moeder hEDS had.

Mast Cell Activation Syndrome (MCAS):

Dit is een fenomeen dat vaak samengaat met hEDS. MCAS is een stoornis in het afweersysteem waarbij er een verhoogd aantal en overgevoelige, overactieve mestcellen zijn. Mestcellen zijn witte bloedcellen en een onderdeel van ons afweersysteem. Als poortwachters van onze afweer bevinden ze zich overal in het lijf waar er contact is met de buitenwereld. Hier staan zij op wacht en hebben ze een belangrijke functie in het afweersysteem bij het opsporen, het herkennen en het bestrijden van ziekteverwekkers en de reparatie van weefselbeschadigingen. De mestcellen gebruiken hierbij een heel scala aan chemische stoffen (mediatoren) om de functie van lokale en verder verwijderde onderdelen van het afweersysteem te beïnvloeden (zoals andere afweercellen, cellen die bindweefsel vormen en cellen die bloedvaten vormen).

Het is nog onduidelijk in hoeverre MCAS een aparte aandoening is die vaker voorkomt bij hEDS of dat MCAS een van de uitingvormen van hEDS is. Ook is er overlap verondersteld van MCAS met dysautonomie bij hEDS. De meest recente inzichten op basis van wetenschappelijk onderzoek laten een cruciale rol vermoeden in het ziekteproces bij bindweefselziekten, zoals hEDS/HSD van de geactiveerde mestcellen.

Neurologische problematiek:

Dunnevezelneuropathie

Tarlov-cysten

Gedeeltelijk of volledig falen van lokale verdoving is beschreven tijdens biopsieën en tandheelkundige of verloskundige ingrepen. Hakim en Grahame vonden ongevoeligheid voor lokale verdoving bij 58% van de hEDS-patiënten versus 21% van de controles.

Verminderde proprioceptie is aangetroffen bij volwassen hEDS-patiënten en pediatrische patiënten. Proprioceptie ook wel zelfwaarneming, positiezin of houdingszin genaamd, is het vermogen om met de zintuigen in ons pees- en spierstelsel, onze gewrichten en huid, zonder te kijken, te weten wat onze houding is en hoe het bewegen verloopt.

Aan gestoorde proprioceptie gerelateerde instabiliteit van onze houdingen en evenwichts- en loopstoornissen, resulterend in een verhoogde valfrequentie, werden gevonden bij hEDS-patiënten in vergelijking met gezonde controles. Vermoed wordt dat een verminderde proprioceptie ook de spierkracht beïnvloedt.

Chiari malformatie (uitzakken van de kleine hersenen in het achterhoofdsgat) type 1 werd gevonden bij 4,7% van de hEDS-patiënten en kan geassocieerd zijn met cranio-cervicale instabiliteit (instabiliteit tussen schedel en bovenste nekwerfel) en hoog cervicale instabiliteit leidend tot complexe neurologische problemen.

Het *tethered cord*-syndroom.

Mond-, kaak-, tand- en tandvleesproblematiek

Chronische vermoeidheid

Verhoogde prikkelbaarheid

Inspanningsintolerantie: dit wil zeggen dat bij inspanning het algemene malaisegevoel verergert.

Slaapstoornissen

Psychische problemen:

Concentratiestoornissen (*brain fog*),

Angststoornissen

Depressie

Neurodivergentie, incl. ADHD, ADD, ASS, dyslexie, dyscalculie, syndroom van Gilles de la Tourette, hoogbegaafdheid.

Prognose en kwaliteit van leven bij hEDS

Bij hEDS/HSD dient er in het algemeen rekening gehouden te worden met chronische pijnklachten in diverse gewrichten, die qua locatie en intensiteit wisselen. Het pijngebied

is inclusief de wervelkolom en weke delen. Er kan zelfs sprake zijn van pijn in het gehele bewegingsapparaat, al dan niet geassocieerd met gewrichtsinstabiliteit en (sub)luxaties en de gevolgen daarvan.

Daarnaast bestaat er een complex samenspel met chronische vermoeidheid en verminderde belastbaarheid, mede ook door frequent met hEDS geassocieerde comorbiditeiten, inclusief de psychische problematiek op diverse terreinen van het functioneren. Secundair is er kans op het optreden van vervroegde invaliderende artrose (slijtage van het kraakbeen in de gewrichten). Qua functioneren dient er rekening gehouden te worden met soms wisselende, maar veelal substantiële beperkingen in diverse domeinen van het functioneren, 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 samen met het veel vaker voorkomen van psychische problematiek en neurodivergentie spelen hierbij mede een rol. Ook negatieve, traumatische ervaringen met zorgprofessionals bij de diagnostiek en de behandeling en met diverse instanties spelen hierbij een rol.

Het beloop van EDS/HSD

Wat de mensen met HSD en hEDS allemaal met elkaar gemeen hebben is het bestaan van hypermobiliteit, dat enerzijds leidt tot verschijnselen in het spier- en skeletstelsel en anderzijds tot meer algemene verschijnselen. Wanneer en welke verschijnselen optreden is naast de mate van hypermobiliteit, 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.

Wat betreft kinderen met hEDS/HSD: het is een aandoening waarmee je geboren wordt en hEDS/HSD kan al op jonge leeftijd klachten en verschijnselen veroorzaken, maar de symptomen kunnen zich ook pas op latere leeftijd openbaren. Het is niet ongevoerd dat een genetische aandoening, zoals EDS/HSD, zich voor het eerst openbaart in de puberteit onder invloed van hormonale factoren. Maar de symptomen kunnen ook jaren later worden uitgelokt door diverse andere factoren, zoals een letsel, of een (virus)infectie. Veel kinderen met EDS/HSD hebben milde symptomen, zoals pijn in de benen en vermoeidheid, en hun symptomen kunnen onopgemerkt blijven.

Soms zijn kinderen al vanaf jonge leeftijd ernstig aangedaan. Kinderen met hEDS/HSD zullen leniger zijn dan hun leeftijdsgenootjes en deze hypermobiliteit kan problemen veroorzaken door instabiliteit van hun gewrichten. Dit kan leiden tot ontwrichtingen of gedeeltelijke ontwrichtingen. Kinderen kunnen pijn hebben, m.n. in de benen, hun gewrichten kunnen klikken en ze kunnen motorisch onrustig zijn om het ongemak te verlichten.

hEDS/HSD is echter meer dan alleen hypermobiliteit met klachten, ook bij kinderen, omdat het veel functies van het lichaam kan beïnvloeden. Kinderen met EDS/HSD zijn waarschijnlijk gevoeliger voor verwondingen, krijgen gemakkelijk blauwe plekken en hun huid kan scheuren na een minimaal trauma, waarbij het langer dan normaal duurt voordat verwondingen genezen. Ze kunnen ook een slecht uithoudingsvermogen hebben en problemen met de spijsvertering of de functie van de blaas hebben. Op school kunnen ze moeite hebben met schrijven of lang zitten, ze kunnen zenuwachtig zijn, snel moe worden en zich slecht concentreren. Mobiliteitsproblemen en verminderde kracht maken het dragen van zware tassen en boeken moeilijker.

Het gebrek aan bekendheid en ervaring van professionals met deze aandoeningen, een zeer variabele klinische presentatie en het ontbreken van een bevestigende test, leidt tot vertraagde of gemiste diagnoses en inadequate interventies die zorgverleners frustreren, maar vooral patiënten benadelen. De uitdaging is om tegemoet te komen aan de behoeften van het kind met EDS/HSD zonder dat ze het gevoel hebben dat ze anders zijn dan hun leeftijdsgenootjes. Het is belangrijk dat ze een zo normaal mogelijk leven proberen te leiden en aangemoedigd worden om deel te nemen aan lichamelijke opvoeding en activiteiten, zolang dit geen overmatige belasting van gewrichten/ligamenten veroorzaakt of een hoog risico op letsel met zich meebrengt. Als de hEDS/HSD ernstig is of als een kind een van de zeldzame types heeft, is een multidisciplinair zorgplan, ook voor school nodig.

De drie fasen

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

Fase 1: de hypermobile fase

In de eerste fase van het leven, grofweg van de geboorte tot de start van puberteit, staat extreme lenigheid en instabiliteit van gewrichten op de voorgrond. De pijnklachten beperken zich doorgaans tot de benen en voeten en worden vaak geduid als 'groeipijnen'. Daarnaast zijn er pijnklachten bij motorische en repetitieve activiteiten, m.n. schrijven. Ook vermoeidheid en problemen met plassen en ontlasting kunnen optreden. Buikpijnklachten, ontlastingsproblemen en stoornissen in de functie van de blaas en urinewegen komen frequent voor bij kinderen met hEDS/HSD. Sommige hypermobile 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 niet serieus worden genomen door mensen uit hun omgeving en ook niet door professionals in de zorg. De klachten worden dan geduid als gedragsproblemen, 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/HSD, het frequenter optreden van botbreuken door gestoorde proprioceptie en

andere letsels, 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 diagnoses fibromyalgiesyndroom, chronisch pijnsyndroom, bekkeninstabiliteit, hoofdpijn (zowel spanningshoofdpijn als migraine), chronisch vermoeidheidssyndroom, SOLK, temporomandibulaire gewrichtsdysfunctie (problemen met de functie van de kaakgewrichten), 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 voortkomend uit de comorbiditeiten 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 kunnen toenemen, door een combinatie van pijn en vermoeidheid, leeftijd gerelateerde afnemende spiermassa en toenemende spierzwakte, verslechterende proprioceptie, doorgemaakte letsels en gewrichtsontstekingen. Ook de geassocieerde klachten en problemen buiten het bewegingsapparaat kunnen toenemen.

Gegeneraliseerde hypermobiliteit 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: de lenigheid neemt af.

Mannen en vrouwen en hEDS/HSD

Ondanks dat hEDS een autosomaal, dus niet geslachtsgebonden overervingspatroon heeft, zijn vrouwen veel frequenter aangedaan dan mannen, waarbij meer dan 95% van de volwassen patiënten vrouw is. Bij kinderen zien we een gelijke man-vrouwverhouding, maar na de puberteit treedt een verschuiving op. Hierbij neemt het aantal mannelijke patiënten relatief af ten opzichte van de vrouwelijke. Het is bekend dat hEDS/HSD zowel mannen als vrouwen treft van alle rassen en etnische achtergronden.

De behandeling van EDS/HSD

Bij een individueel behandelplan is het uitgangspunt de formatie en inzet van een multidisciplinair revalidatieteam in de eerste lijn, dat door een revalidatiearts gecoördineerd wordt. Voor de effectiviteit van interdisciplinaire specialistische gedragsgeoriënteerde pijnrevalidatieprogramma's bij hEDS/HSD is onvoldoende kwalitatief bewijs. De revalidatiebehandeling van hEDS/HSD is holistisch (allesomvattend) en focust op vermindering van de symptomen op stoornisniveau van hEDS/HSD en geassocieerde comorbiditeiten. Daarnaast richt de revalidatiebehandeling op de realisatie van doelen op activiteitsniveau, in de vorm van vermindering van beperkingen en uiteraard op verbetering van het participatieniveau en

kwaliteit van leven. Naast medicatie, toepassing van orthesen en hulpmiddelen, inschakelen van ergotherapie en psychologische begeleiding worden er diverse vormen van fysiotherapie toegepast.