

EDS-foreningens årsmøte 2019

Diagnostisering og klassifisering av EDS

Nina Riise

Overlege TRS

- en del av Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser

Temaer

- Hvem bør utredes?
- Diagnostisering og gentesting – hvem gjør hva?
- Den nye klassifikasjonen fra 2017 med 13 undertyper – en oversikt

Hvem bør utredes av udiagnostiserte?

- Kanskje ikke så aktuelt for medlemmene i EDS-foreningen
- Hypermobile personer med betydelige helseplager (ikke hos genetiker)
- Personer med organfunn som kan skyldes EDS eller andre bindevevssykdommer

Gammel diagnose – hvem skal ha ny utredning?

- Personer med slektninger som har dødd brått før 50-årsalderen, spesielt ved sprekk i blodårer eller indre organer
- Personer som selv har helseproblemer som tyder på skjøre organer

Hva gir grunn til utredning?

- Utvidelse eller sprekk av pulsårer eller påvist «krøllete» pulsårer
- Sprekk av organ: tarm, livmor, milt, lever, øye
- Løse linser
- Mange brudd ved små traumer
- Punktert lunge/lungeblødning uten traume
- Utvidelse av ryggmargskanalen (dural ectasi)

Grunn til utredning **hvis andre funn i tillegg**

- **Påfallende** hudforandringer
 - Brede, sigarettpapiraktige arr
 - Utpreget overstrekbarhet
 - Strekkmerker fra pubertet på uvanlige steder
- **Uvanlig** blødningstendens/uvanlig store blåmerker (hudblødninger)
- **Store/uvanlige** tannproblemer

Grunn til utredning hvis andre funn i tillegg

- Feilstillinger i rygg/brystkasse
- Fotfeilstillinger
- Født med hoftene ut av ledd
- Hypermobile ledd og ledd som går ut av stilling (luksasjon)
- Redusert bevegelighet i ledd (stivnet i feilstilling)
- Unormale kroppsproporsjoner
- Langvarige plager muskel/skjelett, funksjonssvikt

Gammel diagnose - hvem skal ikke ha ny utredning

- De aller fleste!
- Personer som mangler tegn på organskjørhet som beskrevet ovenfor
- Personer som ikke har tilfeller av tegn på organskjørhet hos nære familiemedlemmer eller tidlige dødsfall som gir mistanke om dette

Ikke grunn til ny genetisk utredning

- Irritabel tarm/mageplager
- Svimmelhet/hjertebank/POTS
- Smerter
- Tretthet/fatigue
- Angst/depresjon/andre psykiske plager
- Mastcelleaktivering
- Manglende effekt av lokalbedøvelse

Hvorfor ikke genetisk utredning ved slike plager?

- Kjenner ikke årsaken:
 - Kan være knyttet til EDS (som regel hypermobil), men ikke kjent gen
 - Kan skyldes andre forhold enn EDS, uspesifikt
- Har ikke konsekvenser for oppfølging og behandling

Fremtiden

- Rask utvikling i kjennskap til gener og sykdomsmekanismer
- Nytt prosjekt for å avdekke genetiske årsaker til hypermobil EDS
- Rådene kan være ganske annerledes om noen år

Hvem skal utrede?

- Legen som har mistanke, skal henviser til undersøkelser:
 - Undersøkelse av organer
 - Billeddiagnostikk
 - Undersøkelse av gener hvis god grunn til klinisk mistanke – kan bestilles av legen som har gjort kliniske funn
- Hos udiagnostiserte med betydelige plager fra muskel/skjelett, henvises til fysikalskmedisiner

Diagnostisk vs prediktiv testing

- Diagnostisk test: genetiske undersøkelser på bakgrunn av egne symptomer og funn for å stille diagnose
- Prediktiv test: genetisk undersøkelse uten egne symptomer for å avdekke om man har arvet familiens mutasjon
- Forutsetter:
 - Genetisk veiledning
 - Kjent årsak (påvist genfeil) hos familiemedlem
 - (Behandlingskonsekvens av å stille diagnosen)

Hvem skal ha genetisk veiledning?

- Når det er gjort funn ved genundersøkelse hos en selv eller slektninger
- En slektning har en kjent genforandring som man ønsker undersøkelse for, men man har ikke selv symptomer på tilstanden
- Genetisk veiledning til foreldre før testing av barn under 16 år uten symptomer

EDS-klassifikasjon 2017

- 13 undertyper
- Kliniske kriterier
- Genetisk årsak
- De fleste er svært sjeldne
- Signaler fra EDS-konferansen i Ghent 2018 om at det kan komme justeringer av kriterier for hypermobil EDS

Klassisk EDS (cEDS)

- Hovedkriterier:
 - Overstrekkelig hud og brede, sigarettpapiraktige (atrofiske) arr
 - Generalisert hypermobilitet
 - Beighton ≥ 5
 - Eldre kan ha Beighton < 5 ved tidligere hypermobilitet (Minst 2 ja på 5 point questionnaire)
- Dominant arv

The Five-Point Questionnaire

- Kan/kunne du legge håndflatene i bakken med strake knær?
- Kan/kunne du berøre underarmen med tommelen på samme side?
- Underholdt du venner med å vise hypermobile ledd eller klarte du spagat?
- Gikk skulder eller kneskjell ut av ledd mer enn en gang i oppveksten?
- Synes du selv at du er hypermobil?

Klassisk EDS bikriterier

- Får lett blåmerker (easy bruising)
- Myk, deigaktig hud
- Hudskjørhet
- Rosinaktige knuter i huden (molluscoide pseudotumorer)
- Små, harde knuter i huden (subcutane sferoider)
- Brokk
- Hudfold over indre øyekrok
- Komplikasjoner hypermobilitet (forstuelse, luksasjon, plattfot, smerte)
- Førstegradsslektning med diagnosen

Kreves for diagnose

- Overstrekkelig hud med atrofiske arr OG ENTEN
 - Hypermobilitet ELLER
 - Minst 3 bikriterier
- Laboratorietest for å bekrefte diagnosen (men negativt svar avkrefter ikke sikkert)):
 - Påvisning av genforandring i *COL5A1/COL5A2* eller
 - «Kollagen-blomster» i hudbiopsi
 - Ellers: Mistenke liknende tilstand

Klassisk-lignende EDS (cEDS)

- Hovedkriterier:
 - Overstrekkelig, fløyelsmyk hud uten arr
 - Generalisert hypermobilitet med/uten luksasjoner
 - Får lett blåmerker
- Vikende (recessiv) arvegang

cLEDS bikriterier

- Fotforandringer (kort, bred fot, korte tær med mye hud, plattfot, skjev ankel, fettutposninger rundt hælen)
- Ødemer i leggene uten hjertesvikt
- Lett muskelsvakhet
- Påvirkning av nerver i hender/føtter
- Lite muskler i hender/føtter
- «Gamle» hender med nedsatt leddutslag, korte fingre

Kreves for diagnose

- Alle hovedkriteriene (hud, ledd, blåmerker)
- Familiehistorie forenlig med recessiv arv
- Genforandring i *TNXB* fra begge foreldrene eller
- Påvisning av mangel på proteinet TNXB i blodserum
- Labtester bekrefter, men utelukker ikke diagnosen
- Vurdere annen tilstand hvis negativ test

Cardiac-valvular (hjerteklaff) EDS (cvEDS)

- Hovedkriterier:
 - Alvorlige, progressive problemer med hjerteklaffer
 - Hudpåvirkning (overstrekkelig, tynn, atrofiske arr, blåmerker)
 - Hypermobile ledd
- Bikriterier:
 - Lyskebrokk
 - Endringer i brystkassen (særlig traktbryst)
 - Luksasjoner av ledd
 - Fotfeilstillinger (plattfot, skjev ankel, hallux valgus)

Diagnose cvEDS

- Alvorlige, progressive klaffeproblemer OG
- Familiehistorie forenlig med recessiv arv OG
- Minst et annet hovedkriterium ELLER
- Minst to bikriterier
- Bekreftes med påvirkning av *COL1A2*-genet fra begge foreldre

Vaskulær EDS (vEDS)

- Hovedkriterier:
 - vEDS i familien med påvist mutasjon i *COL3A1*
 - Sprekk i arterie i ung alder
 - Sprekk i tykktarm uten grunn
 - Sprekk i livmor i 3. trimester uten grunn
 - Karfistel bak øyet (CCSF) uten grunn

- Blåmerker uten traumer eller på uvanlige steder
- Tynn, gjennomskinnelig hud med synlige vener
- Karakteristiske ansiktstrekk
- Punktert lunge
- Gamle hender
- Klumpfot
- Født med hofter ute av ledd
- Hypermobile småledd
- Sprekk i muskel/sene
- Endring i hornhinne (keratoconus)
- Skjørt, tilbaketrukket tannkjøtt
- Tidlige åreknuter

Minstekriterier vEDS

- Familiehistorie
- Sprekk i arterie før 40 år
- Uforklarlig sprekk i tykktarm
- Punktert lunge sammen med andre vEDS-trekk
- Bekreftes med test for *COL3A1*

Hypermobil EDS (hEDS)

- Kriterium 1: generalisert hypermobilitet:
 - Beighton skår ≥ 6 før pubertet
 - Beighton skår ≥ 5 fra pubertet til 50 år
 - Beighton skår ≥ 4 etter 50 år
- Ved positiv 5 point questionnaire (ja på minst 2 spørsmål) regnes grensen for positiv Beighton skår ved et poeng lavere

Hypermobil EDS

- Kriterium 2: Må ha minst 2 av 3 av følgende:
 - A: Må ha minst 5 av 12 trekk fra andre organer (neste slide) **Korreksjoner sannsynlig**
 - B: Minst en førstegradsslektning fyller selvstendig kriteriene
 - C: Minst en muskel-/skjelettkomplikasjon:
 - Daglige smerter ≥ 2 lemmer i ≥ 3 måneder
 - Kronisk utbredt smerte i ≥ 3 måneder
 - Gjentatte luksasjoner/instabilitet uten traume

- Fløyelsmyk hud
- Lett overstrekkelig hud
- Uforklarlige strekkmerker
- Utposninger på hælene (piezogene papulae)
- Flere/gjentatte brokk
- Minst 2 atrofiske arr (ikke så uttalte som ved cEDS)
- Nedfall underliv/prolaps uten kjent årsak
- Trangstilte tenner/høy, smal gane
- Positivt håndleddstegn og/eller tommeltegn
- Armspenn/høyde $\geq 1,05$
- Prolaps av mitralklaffen i hjertet
- Utvidet hovedpulsåre (aortarot)

Hypermobil EDS

- Kriterium 3: Alle må være fylt:
 - Fravær av uvanlig hudskjørhet
 - Andre bindevevssykdommer skal være utelukket
 - Andre sykdommer som kan gi hypermobilitet, skal være utelukket

Hypermobil EDS og HSD

- Hypermobil EDS defineres smalere enn tidligere EDS hypermobil type/hypermobilitetssyndrom
- Personer som ikke fyller de nye kriteriene, men som har problemer knyttet til hypermobilitet, får diagnose HSD
- Ikke nødvendig med ny utredning for personer med «gammel» diagnose

Artrochalasia EDS (aEDS)

- Hovedkriterier:
 - Født med hoftene ut av ledd begge sider
 - Alvorlig hypermobilitet med flere luksasjoner
 - Overstrekkelig hud
- Bikriterier:
 - Muskelsvakhet
 - Skjev/krum rygg
 - Lav bentetthet
 - Vevsskjørhet med atrofiske arr
 - Lett for å få blåmerker

Artrochalasia EDS

- Diagnosen forutsetter:
 - Født med hofter ute av ledd OG
 - Overstrekkelig hud ELLER
 - Utpreget hypermobilitet OG minst to bikriterier
- Dominant arvegang
- Diagnosen skal bekreftes med gentest
- Genforandring i *COL1A1* eller *COL1A2*, tap av genområde (exon) 6

Dermatosparaxis EDS (dEDS)

- Hovedkriterier:
 - Ekstrem hudskjørhet, rifter etter (egen) fødsel
 - Karakteristiske ansiktstrekk
 - Slapp overskuddshud med folder
 - Økte rynker i håndflatene
 - Alvorlig blåmerketendens
 - Navlebrokk
 - Dårlig tilvekst etter fødselen
 - Korte lemmer, hender og føtter
 - Fødselskomplikasjoner pga bindevevsskjørhet

- Myk, deigaktig hud
- Overstrekkelig hud
- Atrofiske arr
- Hypermobile ledd
- Komplikasjon av organskjørhet (sprekk, prolaps)
- Forsinket motorisk utvikling
- Lav bentetthet
- Økt behåring
- Tannendringer
- Nærsynthet/skjeve hornhinner
- Skjeling

Diagnose dEDS

- Ekstrem hudskjørhet OG
- Karakteristiske ansiktstrekk OG
- ENTEN et annet hovedkriterium
- OG/ELLER tre bikriterier
- Diagnosen skal bekreftes med endring i *ADAMTS2*-genet fra begge foreldre (recessiv arv)

Kyfoskoliotisk EDS (kEDS)

- Hovedkriterier:
 - Medfødt muskelsvakhet
 - Medfødt eller tidlig innsettende skjev/krum rygg
 - Hypermobilitet med (sub)luksasjoner
- Recessiv tilstand

Kyfoskoliotisk EDS

- Bikriterier:
 - Overstrekkelig hud
 - Lett for å få blåmerker
 - Utvidelse/sprekkdannelse i mellomstor pulsåre
 - Lav bentetthet/benskjørhet
 - Blå senehinner på øynene
 - Brokk
 - Feilstilling i brystkassen
 - Marfan-liknende utseende
 - Klumpfot
 - Nærsynthet/langsyndhet

Kyfuskoliotisk EDS

- *PLOD1* bikriterier:
 - Skjør hud
 - Skjøre øyne, kan sprekke
 - Liten hornhinne
 - Spesielle ansiktstrekk
- *FKBP14* bikriterier:
 - Medfødt hørselstap
 - Forhorning av hårsekker
 - Dårlig utviklede muskler (atrofi)
 - Utposninger i blæren (divertikler)

kEDS diagnose

- Medfødt muskelsvakhet OG
- Medfødt/tidlig feilstilling i rygg OG
- ENTEN hypermobilitet
- ELLER tre bikriterier
- Diagnosen skal bekreftes med påvisning av genforandring i *PLOD1* eller *FKBP14*
- Undersøkelse av forholdet deoksyppyridinolin/pyridinolin i urinen

Brittle cornea syndrom (BCS)

- Hovedkriterier:
 - Tynn hornhinne ($< 400\mu\text{m}$), med eller uten sprek
 - Tidlig, progressiv endring i hornhinnens fasong (keratokonus)
 - Tidlig, progressiv frembukning av hornhinnen (keratoglobus)
 - Blå senehinne i øyet

Brittle cornea syndrom

- Bikriterier
 - Tap av øyeeplets innhold eller arr på hornhinnen etter sprekkdannelse
 - Gradvis tynnere hornhinne, mest i midten
 - Uttalt nærsynthet, evt økt akselengde
 - Netthinneløsning
 - Nedsatt hørsel, særlig høye frekvenser
 - Overbevegelig trommehinne
 - Medfødte endringer i hofteleddene

Brittle cornea syndrom

- Muskelslapphet i spedbarnsalderen
- Skjev rygg
- Lange fingre
- Hypermobile fingre/tær
- Plattfot, skjev storetå
- Vansker med å strekke fingrene helt ut, særlig lillefingeren
- Fløyelsmyk, gjennomskinnelig hud

BCS diagnose

- Tynn hornhinne ($< 400 \mu\text{m}$) OG
- ENTEN et annet hovedkriterium
- ELLER minst 3 bikriterier
- Diagnosen skal bekreftes med genforandring i *ZNF469* eller *PRDM5*

- Recessiv arv

Spondylodysplastisk EDS (spEDS)

- Hovedkriterier
 - Kortvoksthet
 - Muskelsvakhet
 - Bøyde lemmer
- Bikriterier:
 - Tynn, myk, overstrekkelig hud
 - Plattfot
 - Forsinket motorisk utvikling
 - Lav bentetthet
 - Forsinket kognitiv utvikling

spEDS *B4GALT7*

- Bikriterier for genet *B4GALT7*
 - Sammenvekning av underarmsbeina
 - Nedsatt bevegelighet i albue
 - Hypermobilitet
 - Enkel håndflatefure
 - Spesielle ansiktstrekk
 - Karakteristiske røntgenfunn
 - Blakket hornhinne

- Bikriterier for genet *B3GALT6*
 - Krum/skjev rygg
 - Hypermobilitet med luksasjoner
 - Nedsatt leddbevegelighet (kontrakturer), særlig hender
 - Lange, tynne, spatelformede fingre
 - Klumpfot
 - Karakteristiske ansiktstrekk
 - Tannforandringer
 - Karakteristiske røntgenfunn
 - Benskjørhet med brudd
 - Utvidet hovedpulsåre
 - Dårlig utviklede lunger

spEDS *SLC39A13*

- Bikriterier for genet *SLC39A13*
 - Fremstående øyne med blålige senehinner
 - Smårynkede håndflater
 - Tynne tommelmuskler, avsmalnende fingre
 - Hypermobile ledd i fingre og tær
 - Karakteristiske røntgenfunn

spEDS diagnose

- Kortvoksthet OG
- Muskelsvakhet OG
- Karakteristiske røntgenfunn OG
- Minst 3 bikriterier
- Skal bekreftes med genforandring i *B4GALT7*, *B3GALT6* eller *SLC39A13*

- Recessiv arv

Muskulokontraktural EDS (mcEDS)

- Hovedkriterier
 - Flere medfødte, stive ledd (kontrakturer); (adduksjon/fleksjon og klumpfot)
 - Karakteristiske ansiktstrekk
 - Hudfunn: overstrekkelig, skjør hud med atrofiske arr, blåmerker, rynkede håndflater
- Recessiv tilstand

Muskulokontraktural EDS

- Bikriterier:
 - Gjentatte luksasjoner
 - Feilstillinger i brystkassen (traktbryst, flat)
 - Feilstillinger i ryggen
 - Tynne, sylindriske fingre
 - Progressiv fotfeilstilling
 - Store blåmerker/blodansamlinger
 - Kronisk forstoppelse

Muskulokontraktural EDS

- Bikriterier:
 - Utposninger på tykktarmen
 - Punktert lunge, evt med blødning
 - Nyrestein
 - Utvidelse av nyrebekken
 - Testikler som ikke er nede i pungen
 - Skjeling
 - Nærsynthet, skjeve hornhinner
 - Grønn stær

mcEDS diagnose

- Ved fødsel/ tidlig barndom:
 - Flere bøye, stive ledd ved fødsel OG
 - Karakteristiske ansiktstrekk
- Hos ungdom/voksne:
 - Flere bøye, stive ledd OG
 - Karakteristiske hudfunn
- Diagnosen skal bekreftes med påvisning av genet *CHST14* eller *DSE*

Myopatisk EDS (mEDS)

- Hovedkriterier
 - Medfødt muskelsvakhet og/eller underutviklede muskler. Bedres med alderen
 - Nedsatt bevegelighet i knær, hofter, skuldre
 - Hypermobile småledd
- Bikriterier:
 - Myk, deigaktig hud
 - Atrofiske arr
 - Forsinket motorisk utvikling
 - Muskelendring (myopati) ved muskelbiopsi

mEDS diagnose

- Medfødt muskelsvakhet som bedres OG
- ENTEN et annet hovedkriterium
- ELLER tre bikriterier
- Diagnosen skal bekreftes med funn av endring i genet *COL12A1*
- Tilstanden kan være dominant eller recessiv

Periodontal EDS (pEDS)

- Hovedkriterier:
 - Tidlig, alvorlig periodontitt som ikke blir bra av behandling
 - Mangelfullt tannkjøttfeste (lack of attached gingiva)
 - Flekkvise hudendringer fortil på leggene
 - Førstegradsslektning med diagnosen

Periodontal EDS (pEDS)

- Bikriterier:
 - Får lett blåmerker
 - Hypermobilitet, særlig småledd
 - Overstrekkelig, skjør hud med unormale arr
 - Økt forekomst av infeksjoner
 - Brokk
 - Marfanliknende ansiktstrekk
 - «Gamle» hender/føtter
 - Fremtredende blodårer

pEDS diagnose

- Tidlig, alvorlig periodontitt som ikke responderer på behandling ELLER
- Mangelfullt tannkjøttfeste OG
- Minst to andre hovedkriterier og et bikriterium
- Diagnosen skal bekreftes med påvisning av forandring i genet *C1R* eller *C1S*
- Arvegangen er dominant