

Nowa klasyfikacja zespołu Ehlersa-Danlosa

Olga Haus

Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej CM UMK
w Bydgoszczy

I Bydgoskie Spotkanie Osób z EDS, 20.05.2017

Zespół Ehlersa-Danlosa (EDS)

Najczęstsza choroba tkanki łącznej
wynikająca z zaburzeń struktury kolagenu

Częstość: 1/2500-1/5000-1/20000-1/100000

Białka kolagenowe

- Rodzina białek macierzy międzykomórkowej (ECM),
- Główne składniki: kolagen typu I,II,III,V,XI,XII
- Zapewniają odpowiednio mocną strukturę ECM wszystkich tkanek i narządów
- Kolageny fibrylarne – trimery (3 łańcuchy α uformowane w potrójną helisę)
- Powtórzone triplety glicyna-prolina-hydroksypolina \rightarrow wiązania krzyżowe

Historia

- Edvard Ehlers (Dania), 1899 (1901)
- Henri-Alexandre Danlos (Francja), 1908

Cienka, rozciągliwa (cutis laxa), podatna na uszkodzenia skóra + nadmierna ruchomość stawów

Potrzeba klasyfikacji

- różne objawy kliniczne (np. ciężkie objawy z zakresu narządu wzroku, zmiany skórne)
- wspólne objawy kliniczne – zmiany stawowe, skórne, naczyniowe
- dodatkowe, ogólne objawy kliniczne, wpływające na inne rozpoznanie zespołu – zaburzenia w układzie pokarmowym, zaburzenia w układzie nerwowym (migreny, bóle o trudnej do określenia lokalizacji)

Klasyfikacja

- Berlin – 11 podtypów – 1988
- Villefranche – 6 podtypów – 1998
- Międzynarodowa klasyfikacja – 2017
(po spotkaniu w Nowym Jorku w 2016)

Podtypy EDS 2017

według Malfait i wsp., Am J Med. Genet 2017

1. Klasyczny (classical EDS)
2. Podobny do klasycznego (classical-like EDS)
3. Sercowo-zastawkowy (cardio-valvular EDS)
4. Naczyniowy (vascular EDS)
5. Hipermobilny (hypermobile EDS)
6. Artrochalasia (arthrochalasia EDS)
7. Dermatosparaxis (dermatosparaxis EDS)

8. Kyfoskoliotyczny (kyphoscoliotic EDS)
9. Zespół kruchej rogówki (Brittle Cornea Syndrome)
10. Spondylodysplastyczny (spondylodysplastic EDS)
11. EDS z przykurczami mięśniowymi (mięśniowo-przykurczowy) (musculo-contractural EDS)
12. Miopatyczny (myopathic EDS)
13. Okołozębowy (periodontal EDS)

1. Klasyczny EDS (classical EDS=cEDS) o dziedziczeniu autosomalnym dominującym

50% ryzyko przekazania potomstwu spowodowany mutacjami genów *COL5A1*, *COL5A2*, *COL1A1* (mutacja c.934C>T), rzadziej *COL1A2*, powodującymi zmiany w kolagenie typu V lub I

Główne (większe) kryteria:

rozciągliwość skóry, atroficzne blizny

uogólniona wiotkość stawów

Klasyczny EDS (cEDS)

Mniejsze kryteria:

- łatwe siniaczenie, kaleczenie się
- aksamitna skóra
- kruchość skóry, pękanie
- pseudoguzy (łokcie, palce, okolice blizn)
- sferoidy (małe twarde okrągłe przesuwalne twory, głównie na przedramionach)
- przepukliny
- fałdy nakątne (wewnętrzne kąciaki oczu)
- powikłania wiotkości stawów (np. zwichnięcia)
- historia rodzinna: krewni I stopnia z EDS

Klasyczny EDS

mutacje *COL1A2*:

większe ryzyko zmian naczyniowych
niż przy mutacjach *COL5A1, 2*

2. Podobny do klasycznego EDS (classical-like EDS=clEDS), o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym

25% ryzyko przekazania potomstwu, jeśli obydwój rodzice są bezobjawowymi nosicielami

spowodowany mutacjami genu *TNXB*, powodującymi zmiany w białku tenascyna XB

Kryteria „classical-like EDS” cIEDS

- dziedziczenie A,R

Większe kryteria

- rozciągliwość skóry bez atroficznych blizn
- wiotkość stawów \pm zwichnięcia (st. skokowy, łopatką)
- Łatwe kaleczenie, spontaniczne siniaczenie

cIEDS

Mniejsze kryteria:

- zniekształcenie stóp
- obrzęki nóg bez niewydolności serca
- łagodne osłabienie mięśniowe
- polineuropatia aksonalna
- atrofia mięśni dłoni i stóp
- zniekształcenia dłoni, palców
- wypadanie pochwy, macicy, odbytu

3. Sercowo-zastawkowy EDS (cardiac-valvular EDS=cvEDS)

dziedziczenie autosomalne recesywne (A,R)

mutacje genu *COL1A2* (mutacje w obu kopiach genu= mutacja bialleliczna)

powodują zaburzenie struktury i funkcji kolagenu typu I, całkowity brak jego łańcuchów $\text{pro}\alpha 2$

cvEDS

Większe kryteria

- ciężkie, postępujące problemy sercowo-zastawkowe (AI=niewydolność zastawki aortalnej, MI=niewydolność z.mitralnej)
- skóra: rozciągliwość, blizny atroficzne, łatwe uszkodzenia, siniaczenie, skóra cienka
- wiotkość stawów

cvEDS

Mniejsze kryteria

- przepuklina pachwinowa
- zniekształcenie klatki piersiowej (głównie wklęśnięcie)
- zwichnięcia stawów (głównie małych)
- zniekształcenia stóp: stopy płaskie, płasko-koślawe, halluksy

4. Naczyniowy EDS (vascular EDS=vEDS)

dziedziczenie autosomalne dominujące (A,D)
spowodowany głównie mutacjami genu
COL3A1, rzadziej genu *COL1A1*
zmiany w typach III i I kolagenu

vEDS

Większe kryteria:

- historia rodzinna
- pęknięcie aorty w młodym wieku (<40 r.ż.)
- samoistne pęknięcie esicy
- pęknięcie macicy w trzecim trymestrze ciąży
- przetoka tętnicza szyjna (carotid-cavernous sinus fistula)

vEDS

Mniejsze kryteria:

- uszkodzenia skóry bez urazów
- cienka, przeźroczysta skóra z widocznymi naczyniami
- charakterystyczny wygląd twarzy
- spontaniczna odma opłucnowa
- akrogeria (starczy wygląd dłoni, stóp,...)
- stopy końsko-szpotawe

vEDS

- wrodzone zwichnięcie stawów biodrowych
- wiotkość małych stawów
- zerwanie ścięgien, mięśni
- keratoconus (stożek rogówki)
- nieprawidłowości dziąseł (kruchosc, zanik)
- wczesne żylaki (< 30r.ż.)

5. Hiper mobilny EDS (hypermobile EDS=hEDS)

- dziedziczenie autosomalne dominujące - A,D
- spowodowany nie poznanyymi dotychczas mutacjami
- nieznane są również zmiany kolagenu spowodowane tymi mutacjami
- najważniejsze: odróżnienie od izolowanych typów wiotkości stawowej

hEDS – ROZPOZNANIE KLINICZNE

KRYTERIUM 1: dziedziczenie A,D

KRYTERIUM 2: uogólniona wiotkość stawów
oraz ≥ 2 kryteria z A,B,C

- A/ ≥ 5 objawów: aksamitna skóra, łagodna rozciągliwość skóry, niewyjaśnione rozstępy, obustronne uwypuklenia pięt - przepukliny podskórnego tłuszczu, liczne nawracające przepukliny brzuszne, blizny atroficzne, wypadanie narządów, zagęszczenie zębów, wąskie podniebienie, arachnodaktylia, sięg ramion $>$ wzrost, wypadanie płotka zastawki mitralnej, poszerzenie opuszki aorty $> +2$

hEDS - klinika

- B/ rodzinna historia EDS
- C/ powikłania mięśniowo-szkieletowe (≥ 1):
ból mięśniowo-szkieletowy, nawracający
ciągły, trwający ≥ 3 miesiące, uogólniony ból
o podobnym przebiegu, zwichnięcia,
podwichnięcia ≥ 2 stawów

KRYTERIUM 3: kryteria ABC muszą być
spełnione

6. Arthrochalasia EDS (aEDS)

- dziedziczenie autosomalne dominujące - A,D
- spowodowany mutacjami genów *COL1A1* i *COL1A2*, uszkodzającymi kolagen typu I

Większe kryteria:

wrodzone obustronne zwichnięcie bioder,
ciężka wiotkość stawów,
rozciągliwość skóry

aEDS

Mniejsze kryteria:

- hipotonia mięśniowa
- kyfoskolioza
- łagodna osteopenia w RTG
- kruchość tkanek, atroficzne blizny
- łatwe uszkodzanie skóry

7. Dermatosparaxis EDS (dEDS)

dziedziczenie autosomalne recesywne - A,R
spowodowany mutacjami genu *ADAMTS2*,
powodującymi zmiany w białku ADAMTS2

Objawy dEDS

- ekstremalna kruchość skóry
- charakterystyczna dysmorfia twarzy
- skóra wiotka, zwisająca
- niskorosłość
- krótkie kończyny, dłonie, stopy
- przepukliny
- zwiększona liczba bruzd na dłoniach,
- bardzo wczesne zmarszczki

8. Kyfoskopiotyczny EDS (kfEDS)

- dziedziczenie autosomalne recesywne - A,R
- spowodowany mutacjami genów *PLOD1* i *FKBP14*, powodującymi zmiany w białkach LH1 i FKBP22
- Większe kryteria: wrodzona hipotonia mięśniowa, wrodzona lub wczesna kyfoskolioza, uogólniona wiotkość stawów

kfEDS

- pozostałe objawy dotyczące stawów i skóry podobne do innych typów
- zniekształcenie klatki piersiowej
- marfanoidalna budowa ciała

9. Zespół kruchej rogówki (Brittle Cornea Syndrome=BCS)

dziedziczenie autosomalne recesywne - A,R
spowodowany mutacjami genów *ZNF469* i
PRDM5, powodującymi zmiany w białkach
ZNF469 i *PRDM5*.

Większe kryteria: cienka rogówka, wczesny
stożek rogówki i inne zaburzenia rogówki
(keratoglobus), niebieskie twardówki

10. Spondylodysplastyczny EDS (spEDS)

- dziedziczenie autosomalne recesywne - A,R
- spowodowany mutacjami genów *B4GALT7*, *B3GALT6* i *SLC39A13*, powodującymi zmiany białek $\beta 4\text{GalT}7$, $\beta 3\text{GalT}6$ i ZIP13

spEDS - klinika

Większe kryteria:

- niski wzrost
- hipotonia mięśniowa
- zniekształcenia, łukowatość kończyn

11. EDS z przykurczami mięśniowymi (musculocontractural EDS=mcEDS)

- dziedziczenie autosomalne recesywne – A,R
- spowodowany mutacjami genów *CHST14* i *DSE*, powodującymi zmiany w białkach D4ST1 i DSE
- przykurcze mięśniowe, dysmorfia twarzy, cechy skórne EDS

12. Miopatyczny EDS (mEDS)

- Dziedziczenie A,D lub A,R
- spowodowany mutacjami genu *COL12A1*, powodującymi zmiany w kolagenie typu XII
- Większe kryteria: wrodzona hipotonia mięśniowa, postępująca atrofia mięśni, przykurcze stawów biodrowych, kolanowych, łokciowych, wiotkość dalszych, drobnych stawów
- Mniejsze: delikatna skóra, atroficzne blizny

13. Okołozębowy EDS (periodontal EDS=pEDS)

- dziedziczenie autosomalne dominujące - A,D
- spowodowany mutacjami genów *C1R* i *C1S*, powodującymi zmiany w białkach C1r i C1s
- wczesne zapalenie okołozębowe, brak prawidłowych dziąseł, rodzinna historia
- ogólne objawy EDS

Z powodu znacznej genetycznej i klinicznej różnorodności podtypów EDS i nakładania się klinicznych objawów wielu z nich, ostateczne rozpoznanie podtypu opierać się powinno na identyfikacji mutacji genowej powodującej określone zmiany biologiczne i kliniczne (z wyjątkiem podtypu hipermobilnego, w którym nie jest znana ani mutacja, ani zmiana białkowa)

(Malfait i wsp. 2017)

Problemy klasyfikacji - „płynna” klasyfikacja

Nakładanie się klinicznych objawów różnych podtypów:

Skolioza – typowa dla ksEDS, występuje w wielu podtypach

Żyłaki – charakterystyczne dla vEDS, obecne w wielu podtypach od dzieciństwa

Hipermobilność stawów – typowa dla hmEDS, obecna w większości podtypów (+odrębna jednostka)

Charakterystyczna skóra – we wszystkich, z wyj. 7?

→ Poprawa klasyfikacji ←

- Dokładny wywiad
- Dokładna analiza kliniczna
- Badania biochemiczne,
histopatologiczne (biopsja skóry)
- Molekularne zdefiniowanie podtypów
(klasyfikacja oparta na defektach
genetycznych)

cEDS (80% pacjentów)

1. Ból (stawy - 98%, mięśnie - 82%, brzuch - 77%, nadwrażliwość skóry na dotyk - 39%, nieokreślony ból całego ciała - >50%)
2. Astenia - 96%
3. Zaburzenia proprioceptywne - 86%
4. Nadmierna ruchomość stawów 97% - s.Beighton
5. Skóra cienka, wrażliwa, łatwo ulegająca uszkodzeniom (87-91%), powolne gojenie - 85%
6. Rodzinna agregacja – 97%

cEDS – choroba wieloukładowa

- U. pokarmowy - 80% (dyspepsja, refluksy, zaparcia, krwawienia, przepukliny, uchyłki), j.ustna – zaburzenia żucia, uszkodzenia błony śluzowej
- U. oddechowy – zaburzenia oddychania - 76%, bezdech - 65%, chrapanie – 65%
- U. moczowy: dyzuria (zaburzenia oddawania moczu) – 51%, nietrzymanie moczu -63%
- U. krążenia: niedociśnienie, zaburzenia rytmu serca

Słuch – hiperacusis – 89%, hipoacusis – 57%

Narząd równowagi: zawroty głowy – 80%

Wzrok: szybkie męczenie się – 86%

Neurowegetatywne i termoregulacyjne:

wrażliwość na zimno – 77%, pocenie się – 74%, niewyjaśnione gorączki – 52%

(Hamonet, 2011, De Paepe, 2012, bad. własne)

cEDS - objawy

- Zmienna ekspresja objawów w ciągu życia
(w młodości – akrobacja, później –
zwyrodnienie stawów)
- Różna ekspresja u różnych członków rodziny

Mutacje w cEDS

- Mutacje *COL5A1*, *COL5A2* – 90%
- Mutacje *COL5A1* → haploinsuficjencja, rzadziej zaburzenia struktury kolagenu
- Brak hot spots, brak mutacji założycielskich ?
- Niestwierdzenie mutacji → biopsja skóry

EDS po polsku

Rozpoznanie kliniczne

- Większość lekarzy POZ nie rozpoznaje EDS lub zaprzecza rozpoznaniu postawionemu przez samego pacjenta albo specjalistów
- Diagnoza: nerwica, zaburzenia neurowegetatywne, itd.
 - brak właściwego leczenia
 - zaburzenia emocjonalne, depresja

CHOROBY RZADKIE

b.rzadko występujące choroby, o przewlekłym i ciężkim przebiegu, w większości ujawniające się w wieku dziecięcym

(80% z nich to choroby genetyczne)

częstość choroby rzadkiej = $5/10\ 000$ ($1/2000$)
rocznie

CZY EDS JEST RZADKĄ CHOROBA?

Problemy chorych

- uciążliwości życia codziennego
- niezrozumienie przez lekarzy
- zagrożenia – powikłania, zagrożenie życia - głównie w naczyniowym EDS
- często konieczność powtarzalnych operacji (niebezpieczne, nie zawsze wskazane),
- rehabilitacja („dopasowana” do EDS)
- **konieczność wielospecjalistycznej opieki !**

Dzieci

- Opóźniony rozwój ruchowy, koordynacja ruchów (raczkowanie, schodzenie po schodach, rower, skakanka)
- Zwolnienie z zajęć wychowania fizycznego
- Zmęczenie po lekcjach
- Mała aktywność fizyczna
- Akceptacja grupy rówieśniczej?