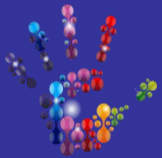


Stare aspekty nowej klasyfikacji zespołu Ehlersa-Danlosa

Olga Haus

Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej CM UMK
w Bydgoszczy



II Bydgoskie Spotkanie Osób z zespołem Ehlersa-Danlosa
Bydgoszcz, 05.04.2019

Zespół Ehlersa-Danlosa (EDS)

Najczęstsza choroba tkanki łącznej
wynikająca z zaburzeń struktury kolagenu

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

CHOROBA RZADKA ($\leq 1/2000$)

Historia

- Edvard Ehlers (Dania), 1899 (1901)
- Henri-Alexandre Danlos (Francja), 1908
Cienka, rozciągliwa (cutis laxa),
podatna na uszkodzenia skóra
+ nadmierna ruchomość stawów

Potrzeba klasyfikacji

- Różnorodne, ciężkie objawy kliniczne (np. z zakresu narządu wzroku, naczyń tętniczych)
- wspólne objawy kliniczne – zmiany stawowe, skórne, naczyniowe
- dodatkowe, ogólne objawy kliniczne, wpływające na inne niż EDS 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)
13 podtypów

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-contractional EDS)
12. Miopatyczny (myopathic EDS)
13. Okołozębowy (periodontal EDS)

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

spowodowany mutacjami genów *COL5A1*, *COL5A2* (90%), *COL1A1* (mutacja c.934C>T), rzadziej *COL1A2*, powodującymi zmiany w kolagenie typu V lub I

Mutacje *COL5A1* - haploinsuficjencja, rzadziej zaburzenia struktury kolagenu

Brak hot spots, brak mutacji założycielskich ?

Niestwierdzenie mutacji → cDNA (ekspresja – transkrypt? metylacja? biopsja skóry?)

cEDS

Główne (większe) kryteria:

rozciągliwość skóry

atroficzne blizny

uogólniona wiotkość stawów

cEDS

Mniejsze kryteria:

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

cEDS

mutacje *COL1A2*:

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

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

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

Czy tylko dziedziczenie recesywne?

Kryteria „classical-like EDS” cIEDS

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*

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 (kruchość, zanik)
- wczesne żylaki (< 30r.ż.)

5. Hiper mobilny EDS (hypermobile EDS=hEDS)

- dziedziczenie autosomalne dominujące - A,D
- spowodowany niepoznanymi 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*, uszkadzającymi 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*
→ 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 $\beta 4\text{GalT7}$, $\beta 3\text{GalT6}$ 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

Co z innymi genami ?

- COL6A1, 2
- FLNA, B
- FBN1, 2...

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

Nakładanie się klinicznych objawów różnych podtypów:

Skolioza – typowa dla ksEDS, występuje w wielu podtypach

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

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

Charakterystyczna skóra

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%, IS
4. Nadmierna ruchomość stawów 97% - s.Beighton
5. Skóra cienka, wrażliwa, łatwo ulegająca uszkodzeniom (87-91%), powolne gojenie - 85%
6. Rodzinna agregacja – 97%

EDS – choroba wieloukładowa

- U. pokarmowy** – 80% (dyspepsja, refluksy, zaparcia, krwawienia, przepukliny, uchyłki), j. ustna – zaburzenia żucia, zęby stłoczone, zniekształcenia żuchwy, uszkodzenia błony śluzowej
- U. oddechowy** – zaburzenia oddychania – 76%, bezdechcy – 65%, chrapanie – 65%
- U. moczowy**: dyzuria (brak parcia na pęcherz przez wiele godzin) – 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, stany podgorączkowe – 52% (zaburzenia wegetatywne – dysautonomia? zespół aktywacji makrofagów?)

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



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

Rozpoznanie kliniczne

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

Problemy osób z EDS

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

