



Het vasculair Ehlers-Danlos syndroom

Mila Punte¹, Yvonne Koopman², Serwet Demirdas³, Floor Garritsen⁴

De Ehlers-Danlos syndromen (EDS) zijn een groep van erfelijke bindweefselafwijkingen en bestaan uit dertien verschillende subtypen. Het vasculaire Ehlers-Danlos syndroom (vEDS) wordt gekenmerkt door dissecties/aneurysma's van de (middel)grote arteriën. Veel patiënten met vEDS zullen zich presenteren met een aneurysma, dissectie of darmperforatie, maar huidafwijkingen op kinderleeftijd kunnen het eerste signaal zijn van vEDS. De dermatoloog heeft dan een grote rol in het stellen van de diagnose en kennis van vEDS is daarom belangrijk.

INLEIDING

De Ehlers-Danlos syndromen (EDS) zijn erfelijke bindweefselafwijkingen en bestaan uit dertien verschillende typen. [1,2] De meest voorkomende vorm van EDS is hypermobiel type EDS (hEDS). Dit type kenmerkt zich door gegeneraliseerde hypermobiliteit in combinatie met systemische kenmerken van een gegeneraliseerde bindweefselafwijking, een positieve familiehistorie en complicaties van het bewegingsapparaat. [3] Het vasculair Ehlers-Danlos syndroom (vEDS) wordt gekenmerkt door dissecties/aneurysma's van de (middel)grote arteriën en heeft een geschatte prevalentie tussen de 1 op 10.000 tot 1 op 150.000. [2,4,5] De oorzaak van vEDS is een pathogene genvariant op de lange arm van chromosoom 2 in het *COL3A1* gen. Normaliter zorgt dit gen voor de correcte aanmaak van het type 3 collageen. Door de pathogene variant in dit gen wordt er minder of slechtere kwaliteit van het collageen type 3 gemaakt wat ervoor zorgt dat het bindweefsel minder stevig is. [2,4,6,7] Type 3 collageen komt voornamelijk voor in holle organen zoals bloedvaten, de uterus en de darmen. Hiernaast is het belangrijk in de bloedstollingscascade en wondheling. [7] vEDS erft autosomaal dominant over [4,8] maar in ongeveer 50% van de patiënten ontstaat de pathogene genvariant de novo. [6-8]

SYMPTOMEN

De eerste verschijnselen van vEDS bij kinderen kunnen prematuriteit, klompvoeten, liesbreuk en gewrichtsklachten zijn. Echter, in de meeste patiënten ontstaan de eerste herkenbare symptomen pas op (jong)volwassen leeftijd. [4,5,7,8] Vaak hebben patiënten, in enige mate, een dunne en doorschijnende huid, snel blauwe plekken en slechte wondgenezing. Met deze klachten kunnen zij zich als eerste bij een dermatoloog presenteren. Toch presenteren patiënten zich vaak pas bij ernstigere klachten zoals aneurysmata en rupturen van vaten of darmen.

Een ruptuur van de uterus ontstaat voornamelijk bij zwangere patiënten met het vasculair Ehlers-Danlos syndroom, maar is zeldzaam. [4,6-8] Hiernaast kunnen patiënten met vEDS stollingsproblemen hebben waarbij zij langer nabloeden en al bloeden bij simpele activiteiten zoals tandenpoetsen. [6,7] Een deel van de patiënten heeft een kenmerkend gelaat met prominente en uitpuilende ogen met oedemateuze oogleden en excessieve periorbitale huid. [1] Andere symptomen van vEDS zijn fors gepigmenteerde littekens, acrogerie, een elastische huid, hypermobiliteit van gewrichten en pezen, platvoeten, varices op jonge leeftijd (<40 jaar en voor vrouwen nullipara) en het optreden van een spontane pneumothorax. [3,6-8]

DIAGNOSESTELLING

Verschiede klinische criteria kunnen de verdenking op vEDS ondersteunen, voornamelijk bij patiënten jonger dan 40 jaar (tabel 1). [1,6]

De diagnose vasculair Ehlers-Danlos syndroom wordt bevestigd door middel van DNA onderzoek. Wanneer er een heterogene, (waarschijnlijk) pathogene variant in *COL3A1* wordt gevonden of door biochemische analyse van type III pro-collageen is de diagnose bevestigd. [6] Veel kenmerken van verschillende typen van het Ehlers-Danlos Syndroom overlappen, waardoor het vaak lastig is om de subtypen bij patiënten klinisch te diagnosticeren. Omdat het vEDS potentieel dodelijk is, is het erg belangrijk deze aandoening tijdig door middel van DNA onderzoek te diagnosticeren. [8] De patiënt kan hiermee tijdig in surveillance worden opgenomen en familieleden kunnen worden gescreend op dragerschap van de familiale genvariant. Ook voor vrouwen is het van belang om vóór een zwangerschap gediagnosticeerd te worden i.v.m. een verhoogd risico op vaatlijden en/of uterusruptuur tijdens de zwangerschap en rondom de partus.

¹ Student geneeskunde LUMC, destijds co-assistent dermatologie Hagaziekenhuis

² Kinderarts, Juliana Kinderziekenhuis, HagaZiekenhuis

³ Klinisch Geneticus, Erasmus Medisch Centrum

⁴ Dermatoloog, Juliana Kinderziekenhuis, HagaZiekenhuis

Tabel 1. Klinische criteria voor vasculaire Ehlers-Danlos syndroom.

Major criteria	Minor criteria
Arteriële aneurysmata, dissecties of rupturen	Een dunne, doorzichtige huid
Intestinale rupturen	Karakteristieke kenmerken in het gelaat
Uteriene rupturen gedurende de zwangerschap	Acrogerie
Familiaire voorgeschiedenis met vEDS	Carotico-caverneuze fistels Hypermobiele gewrichten Pees of spier rupturen Early-onset varices Pneumothorax/ hematopneumothorax Makkelijk blauwe plekken krijgen Chronische luxaties van gewrichten Congenitale luxatie van de heupen Klompvoet

ADVIEZEN EN PREVENTIEVE MAATREGELEN

Omdat vEDS een ongeneeslijke ziekte is moeten patiënten goed gemonitord worden. [4,7] De diagnose wordt bevestigd door een klinisch geneticus, waarna een patiënt onder controle komt bij de kinderarts. De bloeddruk en de vaten van de patiënten moeten worden gecontroleerd door een cardioloog of vaatchirurg en eventuele behandeling met antistolling en antihypertensiva (zoals celiprolol) moet worden gestart. [6] Kinderen geven we nog geen celiprolol.

Patiënten kunnen een alarmpenning dragen waarop de medische gegevens staan zodat hulpverleners altijd snel de diagnose weten (afbeelding 1). De alarmpenning wordt als sieraad gedragen en tevens verbonden aan een spoeddossier dat telefonisch direct kan worden opgevraagd. [9]

Hiernaast zijn leefregels heel belangrijk. Patiënten wordt geadviseerd om geen contactsporten te doen en zware belasting van gewrichten wordt afgeraden om verhoogde druk in



Afbeelding 1. Witte kruis alarmpenning

de buik met daarbij kans op vaatruptuur te voorkomen. Bij het hechten van de huid moet dit zonder spanning gebeuren en dienen de hechtingen langer te blijven zitten om de huid meer hersteltijd te geven. Ook ingrijpende diagnostische technieken zijn niet geschikt voor deze patiëntengroep. Coloscopie wordt bijvoorbeeld streng afgeraden in verband met het risico op iatrogene darmrupturen. Bij pijn of licht trauma dient de patiënt zich direct te melden bij de behandelend arts om gecontroleerd te worden op eventuele bloedingen. Bij een eventuele zwangerschapswens dient het risico op prematuriteit en een ruptuur van de uterus goed besproken te worden in een tertiair centrum, evenals de kans op het doorgeven van de familiale genvariant die vEDS veroorzaakt. [4,6]

Omdat het vEDS een zeldzame diagnose is en omdat meerdere specialisten betrokken zijn bij de behandeling en follow-up, is het advies om kinderen met een (verdenking op) vEDS te verwijzen naar een expertisecentrum. In Nederland zijn dat het Erasmus Medisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Radboud UMC.

LITERATUUR

1. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics*. 2017;175(1), 8–26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>.
2. Danlos E. Typen / criteria [Internet]. Ehlers Danlos. 2022. Beschikbaar op: <https://ehlers-danlos.nl/over-ehlers-danlos/typen/>.
3. Danlos E. hEDS en HSD criteria [Internet]. Ehlers Danlos. 2020. Beschikbaar op: <https://ehlers-danlos.nl/heds-en-hsd-criteria/>.
4. VKGN. VEDS | VKGN [Internet]. VKGN. Beschikbaar op: <https://www.vkgn.org/veds-307/>.
5. Demirdas S, Van Den Bersselaar LM, Lechner R, Bos J, et al. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome: A comprehensive natural history study in a Dutch national cohort of 142 patients. *Circulation Genomic and Precision Medicine*. 2025;17(3). <https://doi.org/10.1161/circ-gen.122.003978>.
6. Byers PH. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome [Internet]. *GeneReviews® - NCBI Bookshelf*. 2019. Beschikbaar op: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1494/>.
7. Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene* [Internet]. 1 juli 2019;707:151–71. Beschikbaar op: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.05.00>.
8. Forgotten Diseases Research Foundation | Vascular Ehlers-Danlos Syndrome (VEDS) [Internet]. Beschikbaar op: http://www.forgotten-diseases.org/assets/EhlersDanlos_Vascular_Type4.html.
9. Witte Kruis Alarmpenning. De Witte Kruis Alarmpenning redt levens [Internet]. <https://www.alarmpenning.nl/>. Beschikbaar op: <https://www.alarmpenning.nl/>.

CORRESPONDENTIEADRES

Floor Garritsen

E-mail: f.garritsen@hagaziekenhuis.nl