Virutal EDS ECHO Event Series: Rarer Types of EDS (May 29th 2021)

Det finns ett tydligt överlappande mellan de olika sällsynta diagnoserna inom EDS spektra, varför genetisk testning är viktigt för att säkerhetsställa diagnos. Den genetiska testning som idag görs heter ”Next generation sequencing”. För att slutligen kunna ställa slutgiltig diagnos är det viktigt att lägga ihop patientens kliniska bild med fynd på molekylär nivå för att få en helhet.

Classical like EDS

Det finns två olika typer av Classical like EDS nämligen typ 1 och typ 2.

Typ 1 Classical EDS:
Orsakas av en avsaknad av Tenascin X som ett viktigt protein i extracellulär matrix som hjälper till att bibehålla styrkan i vävnaden. Skillanden mellan cEDS och Classical like EDS typ 1 består dels orsaken bakom sjukdomen, nedärvningsmönstret (Vid typ 1 Classical EDS nedärvs sjukdomen autosomalt reccesivt medans cEDS nedärvs autosomalt dominant.) I typ 1 Classical EDS har inte patienterna atrofiska ärr till skilland från cEDS likväl har patienter som har typ 1 Classical EDS karakterisktiska tår/fötter. För diagnos krävs att patienten uppfyller både major och minor kriterier. Alla tre major kriterierna (hyperelastisk mjuk hud med avsaknad av atrofiska ärr, hypermobila leder (vanligast med axel och fotleder) med eller utan dislokationer, lätt att få blåmärken) behöver vara uppfyllda tillsammans med att man har sjukdomen i familjen och att individen har nedärvt sjukdomen autosomalt reccessivt. Obligatorisk med molekylär testning för att få diagnosen.

Classical like EDS typ 2

Classical like EDS typ 2 orsakas av en loss of function mutation I ACLP proteinet. Här finns ett tydligt överlapp med cEDS, vEDS, kEDS och msEDS. Skillander mellan Classical like EDS typ 2 och cEDS ligger i orsaken bakom sjukdomen, nedärvningsmönstret (Vid typ 2 Classical EDS nedärvs sjukdomen autosomalt reccesivt medans cEDS nedärvs autosomalt dominant.), individer med Classical like EDS typ 2 har cutis laxa, osteopenia/osteoporos. Vid Classical like EDS typ 2 kan ett flertal olika vävnader i kroppen drabbas: Hud (hyperelastisk hud, sämre sårläkningsförmåga, fragilitet, lätt att få blåmärken, tunn och genomskinlig hud, bråck), muskuloskeletalt (Generaliserad led hypermobilitet, dislokationer av leder, tidig uppkomst av osteoporos/osteopeni, fot deformiteter så som pes planus, hallux valgus, tå deformiteter) kardiovaskulärt (Mitralis prolaps och eller insufficiens, varicer, dilatation av aorta roten (extremt ovanligt)) , gastrointestinalt (spontan ruptur av tarmen (extremt ovanligt), tarm motalitet störningar , övrigt (närsynthet, astigmatism, alopecia, tandproblem, pnemothorax, kryptorkism)

Collagen 1 varianter:

Cardiac valvular EDS
Nedärvs autosomalt reccessivt. Orsakas av en mutation i COLA2 genen. Hos vuxna ses ofta en progressiv valvulär sjukdom, vilket kan leda till en lägre livslängd. Den kliniska bilden består i: led hypermobilitet, len hud, blå grå hudton, ben fragilitet och hyperelastisk hud.

Arthrochalasia EDS

Ofta patienter som har bilaterala höftdislokationer, hyperelastisk hud, laxisitet av ögonlock, atrofiska ärr. Dessa patienter har generellt inga kardiovaskulära manifestationer som leder till en minskad förväntad överlevnad.

Arginin→ cystein substitation. Denna sjukdom är en sjukdom där man ser en blandning mellan cEDS/ vEDS. Patineterna har ofta typiska cEDS symptom (platta fötter, hyperelastisk hud) med relativt låg vaskulär risk. Finns flera varianter inom denna grupp (se table 2):

Dermatopraxis type EDS (dEDS)
Brukar gå under beteckningen ”tearing of skin”. Patogenesen bakom sjukdomen består i en mutation i ett enzym (procallagen 1 N-protainase eller ADAMTS2) som skall modifiera det slutgiltiga kollagenet. Nedärvningsmönstret är autosomalt reccessivt. Vanliga manifestioner i sjukdomen är både *mucocutana* (väldigt fragil hud, hyperelastisk hud, mjuk och degliknande hudtextur, tun och nästan genomskinlig hud, atrofiska ärr, hudveck runt ex fotleder p.g.a. hyperelastisk hud, lätt att få blåmärken/subkutana hematom, stora navelbråck) *muskuloskeletala* symptom (kortväxthet, kortare extremiteter, ledhypermobilitet ofta ej uttalad vid födseln och sen motorisk utveckling) samt särskilda *ansiktsdrag* (blåaktig ögonvita, hudveck runt ögonen och tandproblem). Individer med denna sjukdom kan likväl även ha symptom som innefattar kardiovaskulära symptom, symptom från Viscerala organ samt ögonproblematik. Individer med denna sjukdom är ofta prematurer och har ofta svåra problem med huden, specifika ansiktsdrag (utåt stående ögon, risk att få navel bråck, samt har stor risk att drabbas av komplikationer efter födseln (pnemothorax, hydronefros, kongenitala frakturer av kraniet, hjärnblödningar). Hur sjukdomen påverkar den äldre individen är inte helt klarlagt varken vad gäller hur man lättast skall behandla sjukdomen, om den påverkar fertiliteten eller hur Quality of Life är eftersom den är så pass ovanlig.

BCS (Brittle Cornea Syndrome och kEDS (Kyphoscoliotic EDS)
BCS och kEDS diagnosticeras genom att ta en panel där fyra gener igår. Tillsammans testar de för både BCS (ZNF469, PRDM5) and kEDS (PLOD1, FKBP14). Den kliniska fenotypen för båda sjukdomarna är hypermobilitet samt hörselnedsättning. Det mest typiska för BCS är en förtunning av kornea. Individer med kEDS (PLOD1 varianten) har pyridinolines i urinen medans individer med kEDS (FKBP14 varianten) lider av hörselnedsättning.

BCS (Brittle Cornea Syndrome

Ögonförändringarna hos dessa individer innefattar en blåaktig ögonvita samt Keratokonus/Keratoglobus. Kornean hos dessa individer är väldigt tunn, varför rupturer utan förestående uppenbart trauma kan förekomma vilket leder/ kan leda till synnedsättning. Förutom ögonsymptom har Individer med BCS en hyperelastisk dock ej fragil hudtextur, hypermobilitet av både små samt stora leder samt ofta problem med hörseln.

kEDS (Kyphoscoliotic EDS)
Det finns major kriterier samt vissa specifika minor kriterier ibland andra minor kriterier för de två olika gentyperna av kEDS. Major kriterierna består av: Kongenital myskel hypotoni, Kongenital eller tidig uppkomst av kyphoscoliosis samt generaliserad led hypermobilitet. Specifika minor kriterier för PLOD1 varianten av kEDS är hud fragilitet (dålig ärrläkningsförmåga, atrofiska ärr) medans de specifika minor kriterierna för FKBP14 kEDS består i: kongenital hörselnedsättning samt myopatiska förändringar.

Spondylodysplastic EDS:
Det finns olika varianter av Spondylodysplastic EDS som orsakas av en mutation i någon av B4GALT7, B3GALT6 eller SLC39A13 genen som kodar för proteiner som bygger upp extracellulärmatrix. Sjukdomen nedärvs autosomalt recessivt. Vanliga symptom för individer med Spondylodysplastic EDS är: hyperflexibla leder, lös elastisk hud som lätt får ärr, kortväxthet med hjulbenthet av de nedre extremiteterna, minskad muskeltonus som försvårar rörelse, minskad hårväxt på både skalp och ögonbryn samt föråldrade ansiktsdrag.

	B4GALT7	B3GALT6	SLC39A13 (ZIP 13)
Andra namn	EDS Progeroid type	SEMD-JL Beighton	sdEDS type 3
Skeletal fenotyp	Kortväxthet, Radioulnar synostosis	SEMD, progressiv, kyphoscoliosis	Kortväxthet, Platyspondyly, Osteopeni.
Karakterisktiska kraniofaciala drag	Smalt kort ansikte, ptosis, hyperopia	Platt smalt ansikte, utåtstående ögon, proptos	Utåtstående ögon, blå sclera, nedåtgående palpebrala fissurer
Hud	Förlångsamad läkningsförmåga	Sämre ärrläkningsförmåga,	Hyperelastisk mjuk hud textur.
Muskel fenotyp	Hypotoni	Svår hypotoni	Muskel atrofi palmart
Led laxisitet	+++	+++	+++

McEDS: Musculocontractural EDS
Musculocontractural EDS orsakas av en mutation av någon av generna CHST14 eller DSE. Sjukdomen nedärvs autosomalt recessivt. Det finns både major och minor kriterier för sjukdomen. Major kriterier involverar: Kongenitala multipla kontrakturer vars karakteristika är adduktion-flexions kontrakturer och eller klumpfot. Typiska kraniofaciala karakteristika antingen från födseln eller tidig barndom inkluderande blåaktig ögonvita, stora fontaneller, hög gom, öronmissbildningar etc. Typiska kutana karakteristika involverande hyperelastisk hud, lätt att få blåmärken, hud fragilitet med atrofiska ärr samt ökad förekomst att hudveck palmart. Individer med Musculocontractural EDS har symptom från olika organsystem så som *kardiovaskulärt* inkluderande kongenitala hjärtdefekter, hjärtklaff förändringar och/eller dilatation av aorta roten. Infektiös endokardit samt stora subkutana hematom i olika vävnader utan förestående större trauma. Vidare ses också symptom *gastointestinalt* inkluderande förstoppning, perforation av divertiklar. *Urogenitalt* syns hydronefros, återkommande urinvägsinfektioner, kryptorkism hos män samt en ökad benägenhet att bilda återkommande stenar i njurarna. Individer med Musculocontractural EDS har ofta en sen motorisk utveckling. Syn samt hörselnedsättningar har rapporterats bland individer med sjukdomen. Medicinskt omhändertagande tillsammans med fysioterapi samt psykosocialt stöd gäller som behandlingsstrategi för sjukdomen. Molekylärdiagnostik är obligatorisk för att få diagnos.

Myopathic EDS (mEDS)

Major kriterierna består av: (Muskelsvaghet och eller muskelnedbrytning blir ofta bättre med åldern men lite sämre runt 40-år. Rörelseinskränkning av knä, höft eller armbåge p.g.a. stelhet av bindväven samt hypermobilitet av småleder. Minor kriterierna är mjuk och deglikande hudtextur, atrofiska ärr, sen motorisk utveckling samt konstaterad myopati i en muskelbiopsi. Patogenesen bakom mEDS består i genen COL12A1 som kodar för kollagen XII som är en viktig beståndsdel i exempelvis ligament, hud och skelettmuskel. Genom att fastställa den genetiska orsaken kan man bedöma/förutsäga svårighetsgraden av hur sjukdomen kommer att arta sig kliniskt. Recessiva förändringar i COLA1 vilket leder till att kollagen XII totalt avsaknas leder generellt till en svårare klinisk bild. Medan dominanta förändringar COLA1 leder till att Kollagen XII partiellt saknas, varför den kliniska bilden inte blir lika svår. Behandlingsmässigt är fokus framför allt på sjukgymnastik för att på så sätt arbeta både preventivt mot skador och symptomlindrande för att få en högre Quality of Life.

Ortodental manifestations in EDS
Det finns olika biologiska variationer inom vissa subgrupper av EDS. Pulpastenar är vanligt förekommande bland individer med cEDS, Periodontal EDS och hEDS. Vid cEDS samt Periodontal EDS har man likväl sett att individerna kan ha hypoplastiska tandrötter. Vid Vaskulär EDS kan tandrötterna istället vara ”exceeding roots”.Periodontit ses framförallt hos individer som har Periodontal EDS.
Periodontal EDS beror på en mutation i Komplementsystemet som är viktigt för att sätta igång immunsystemet och bekämpa bakterier i munnen. Periodontal EDS är en allvarlig snabbt progressiv sjukdom som gör att man tappar alla tänder vid ungefär 20 års ålder om man inte sätter in behandling. Medianåldern för insjuknande är ca 14 års ålder. Tandköttet på dessa individer väldigt tunt, varför kärlen ofta lyser igenom. Individer med Periodontal EDS har också högre risk att få peri implantitis.