

1. SED classique (1/20 000)

SEDc	AD	Principal: COL5A1, COL5A1	Collagène type V
		Rare: COL1A1	Collagène type I
		c.934C>T, p.(Arg312Cys)	

• Critères majeurs

1. Hyperextensibilité de la peau (note de bas de page 1 (FN1)) et cicatrices atrophiques (FN2)
2. Hypermobilité articulaire généralisée (HAG) (FN3)

• Critères mineurs

1. Ecchymoses fréquentes (FN4)
2. Peau douce et molle (FN5)
3. Fragilité de la peau (ou déchirement traumatique)
4. Pseudotumeurs molluscoïdes (FN6)
5. Sphéroïdes sous-cutanés (FN7)
6. Hernie (ou ses antécédents)
7. Plis épicanthiques (FN8)
8. Complications de l'hypermobilité articulaire (par exemple, entorses, luxation/subluxation, douleur, pied plat flexible)
9. Antécédents familiaux d'un parent de premier degré qui répond aux critères cliniques

• Critères minimaux évocateurs du SEDc:

- Critère majeur (1) - hyperextensibilité de la peau et cicatrices atrophiques

Plus

- Soit : Critère majeur (2) - HAG
- Et/ou : au moins trois critères mineurs

Le test moléculaire de confirmation est obligatoire pour parvenir à un diagnostic final.

Sex/Age (y)	Family history	Hyperextensibility smooth skin	Scars	Joint hypermobility Brighton score	Other features
F/15	-	+	A	+	Easy bruising, Striae oblique, Pseudogenital papules, Pes planus, Dislocations, Chronic articular pain
M/9	+	Doughy	A, H	+	Epicanthus, Easy bruising, Pseudogenital papules, Talipes equinovarus treated with surgery, Mild scoliosis, Pes planus and valgus, Tachycardia, Gastroesophageal reflux
F/7	-	+	A, H	+	Epicanthus, Blue sclerae, High palate, Micrognathia, Easy bruising
M/5	+	Doughy	A	+	High palate, Epicanthus, Micrognathia, Easy bruising, Pseudogenital papules, Mitral regurgitation, Pes planus
F/9	+	Doughy	A	+	Hypotonia at birth, Blue sclerae, Micrognathia, Myopia, Easy bruising, Dislocations, Chronic articular pain (knee)
M/7	-	Doughy	A	+	Blue sclerae, High palate, Mild epicanthus, Easy bruising, Pseudogenital papules, Valgus knees, Hallux valgus, Mobile patella, Pes planus, Dislocations (spontaneous)
F/7	-	Doughy	A	+	Epicanthus, Hyperlordosis, Micrognathia, Easy bruising, Hallux valgus, Mobile patella, Mild scoliosis, Pes planus
F/11	+	Doughy	A	+	Blue sclerae, High palate, Micrognathia, Easy bruising, Bilateral molluscoid pseudotumors (elbow), Arachnodactyly, Mild scoliosis, Pes planus, Toes deformities
F/10	+	Doughy	A	+	High palate, Mild prognathism, Easy bruising, Dental malocclusion treated with bite
F/4	-	Doughy	A	+	Epicanthus, Blue sclerae, Anteverted nostrils, Easy bruising, Dislocations (spontaneous)
F/13	+	+	A (small)	+	Epicanthus, Micrognathia, Easy bruising, Pseudogenital papules, Pes planus
F/6	+	Doughy	A, H	+	Epicanthus, Micrognathia, Easy bruising, Pseudogenital papules, Pes planus

Reid et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2015, 8:28
http://www.orphandis.com/content/8/1/28

RESEARCH Open Access

Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations

Marco Rossi¹, Chiara Dordani¹, Maria Ventura², Nicola Chiodi¹, Stefano Quaresima¹, Michela Tassinari¹, Nicoletta Zappi¹, Annalisa Vascotto¹, Anna Wicherer^{3,4}, Annalisa Manfredini⁵, Dora Gaspari⁶, Piergiacomo Calzavara-Pozzo⁷ and Maria Colonna^{1*}



Figure 1 Cutaneous and articular features in patients with cEDS. **a-d)** marked skin hyperextensibility on the neck, the forearm, the elbow, and the knee; **e-h)** different scar types, small atrophic, atrophic and hypertrophic, hypertrophic and haemosiderotic; **i, j)** scars and easy bruising of the knees and pretibial area in a pediatric and an adult patient; **k-n)** hypermobility of the little finger, the thumb, the elbow and the knee in a pediatric patient; **o-p)** molluscoid pseudotumors; **q)** piezogenic papules.

JEAN-PIERRE ET URSULE

uniques enfants de parents bien portants non apparentés, qui n'ont eux-mêmes pas d'hyperlaxité

Pas d'ATCD familial

JEAN-PIERRE

Il a marché à 15 mois, a parlé tôt.

A l'âge de 6 ans, il a eu une luxation du coude -possiblement une pronation douloureuse- en faisant du trampoline. Par la suite, il a eu au moins 10 épisodes de luxations des épaules, plus à droite qu'à gauche.

Il a eu des entorses de chevilles et des genoux également.

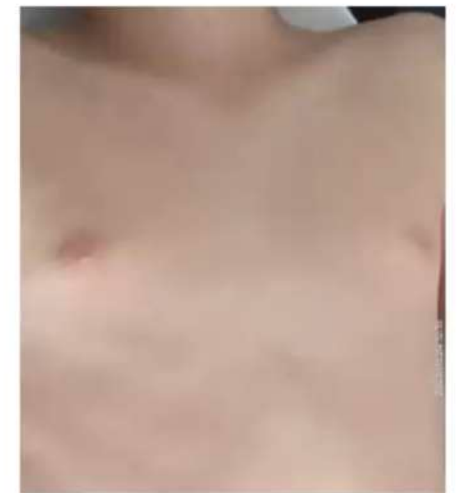
Il a une activité physique régulière, pratique le vélo, la course, la trottinette. Il a eu de la kinésithérapie.

Il a des ecchymoses facilement.

Il ne se plaint pas de douleur particulière, peut-être très occasionnellement niveau des membres inférieurs.

Le Beighton est à 6 avec un recurvatum entre 5 et 10°, coude gauche 0, inférieur à 5° à droite, mains à plat 0, pouce 2, 5ème 2, genoux 2.

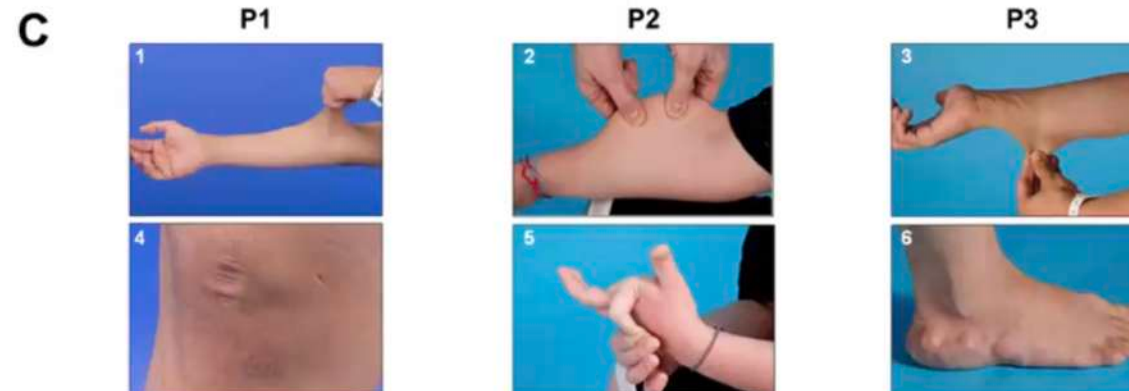
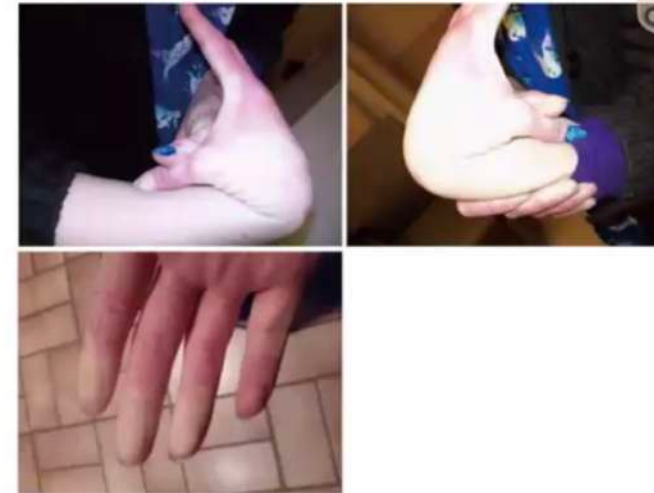
Il a une hyperlaxité cutanée réelle avec une peau de consistance atypique, des ecchymoses, une cicatrice légèrement hypertrophique au niveau du genou. Le réseau veineux est apparent.



1. SED classique-like

SEDcl	AR	TNXB	Tenascine XB
-------	----	------	--------------

- **Critères Majeurs**
 1. Hyperextensibilité de la peau (FN1), avec texture de la peau velouteuse et absence de cicatrices atrophiques.
 2. HAG (FN1) avec ou sans dislocations récurrentes (plus communément épaule et cheville)
 3. Peau qui bleuit facilement/Ecchymoses spontanées
- **Critères mineurs**
 1. Difformités du pied : avant-pied large/charnu, brachydactylie avec peau excessive ; *pes planus* (pied plat) ; *hallux valgus* (oignon) ; papules piézogéniques
 2. Œdème des jambes en l'absence d'insuffisance cardiaque
 3. Légère faiblesse musculaire distale et proximale
 4. Polyneuropathie axonale
 5. Atrophie des muscles des mains et des pieds.
 6. Mains acrogériques, doigt(s) en maillet, clinodactylie, brachydactylie
 7. Prolapsus rectal/utérin/vaginal
- **Critères minimums évocateurs d'un SEDcl :**
 - Les trois critères majeurs ET des antécédents familiaux compatibles avec une transmission autosomique récessive.



[Open in a separate window](#)

Biallelic CAH-X Genetics and Phenotypes A: *TNXB* variants found on the paternal and maternal alleles of each proband. *: presumed, not available for testing. B: Pedigrees of biallelic CAH-X families. Black represents CAH-X CH-1 (exon 35 120bp deletion). Grey represents CAH-X CH-2 [c.12174C>G (p.Cys4058Trp) as hallmark]. Cross-hatched lines represent the presence of the three variant cluster [exon 41: c.12218G>A (p.Arg4073His); exon 43: c.12514G>A (p.Asp4172Asn) and c.12524G>A (p.Ser4175Asn)]. n/a: not available. C: Clinical findings in probands with biallelic CAH-X. Skin laxity (1, 2, 3), wide scars (4), hypermobile joints (5), and piezogenic pedal papules (6) were found.

3. SED cardio-valvulaire

SEDcv	AR	COL1A2 (Mutations bialélliques conduisant à COL1A2 NMD et absence de chaînes collagène pro $\alpha 2$ (I) chaînes collagène)	Collagène type I
-------	----	--	------------------

Am. J. Hum. Genet. 74:917-930, 2004

• Critères majeurs

1. Problèmes cardio-valvulaires progressifs sévères (valve aortique, valve mitrale) (FN1)
2. Symptômes cutanés : hyperextensibilité de la peau (FN2), cicatrices atrophiques, peau fine, ecchymoses faciles
3. Hypermobilité articulaire (généralisée ou limitée aux petites articulations)

• Critères mineurs

1. Hernie inguinale
2. Déformation du pectus (surtout excavatum)
3. Dislocations articulaires
4. Déformations des pieds : *pes planus*, *pes plano valgus*, *hallux valgus*

• Critères minimaux évocateurs du SEDcv :

- Critère majeur (1) - problèmes cardiaques valvulaires graves progressifs ET antécédents familiaux Compatible avec la transmission autosomique récessive

Plus

- Soit : un autre critère majeur
- Et/ou : au moins deux critères mineurs

Le test moléculaire de confirmation est obligatoire pour parvenir à un diagnostic final.

ELECTRONIC LETTER

Total absence of the $\alpha 2$ (I) chain of collagen type I causes a rare form of Ehlers-Danlos syndrome with hypermobility and propensity to cardiac valvular problems

F Malfait, S Symoens, P Coucke, L Nunes, S De Almeida, A De Paepe

J Med Genet 2006;43:e36 [http://www.jmedgenet.com/cgi/content/full/43/7/e36]. doi: 10.1136/jmg.2005.038224

Reference	Nicholls et al ¹	Sasaki et al ²	Hata et al ³	Nicholls et al ¹	Schwarze et al ¹ (P1)	Schwarze et al ¹ (P2)	Schwarze et al ¹ (P3)	This report
Age (years)	5	30	35	9	45	38	30	6
Clinical phenotype	Ol type III	Classic EDS-like	Classic EDS-like	Ol/EDS	Classic EDS-like	Classic EDS-like	Classic EDS-like	Hypermobile EDS
Cardiac valve involvement	No	AI	MI	No	AI and MI	MI	AI and MI	Mitral valve bulging
mRNA instability	No	Not reported	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Mutation in COL1A2	Homozygous C-terminal 4 bp deletion	Not reported	Not reported	Homozygous IVS46+2>C	IVS11+5G>A and IVS24+1G>C	IVS1+717A>G and IVS24+1G>A	Homozygous c.3601G>T → E1201X	Homozygous c.292_293insC

AI, aortic valve insufficiency; MI, mitral valve insufficiency.

Rare Autosomal Recessive Cardiac Valvular Form of Ehlers-Danlos Syndrome Results from Mutations in the COL1A2 Gene That Activate the Nonsense-Mediated RNA Decay Pathway

Ulrike Schwarze,¹ Ryu-Ichiro Hata,³ Victor A. McKusick,⁴ Hiroshi Shinkai,⁵ H. Eugene Hoyme,⁶ Reed E. Pyeritz,⁷ and Peter H. Byers^{1,2}

Departments of ¹Pathology and ²Medicine, University of Washington, Seattle; ³Department of Biochemistry and Molecular Biology and Research Center of Advanced Technology for Craniofacial Function, Kanagawa Dental College, Yokosuka, Japan; ⁴McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Baltimore; ⁵Department of Dermatology, Chiba University School of Medicine, Chiba, Japan; ⁶Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Stanford; and ⁷Department of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia

Splice site mutations in the COL1A2 gene of type I collagen can give rise to forms of Ehlers-Danlos syndrome (EDS) because of partial or complete skipping of exon 6, as well as to mild, moderate, or lethal forms of osteogenesis imperfecta as a consequence of skipping of other exons. We identified three unrelated individuals with a rare recessively inherited form of EDS (characterized by joint hypermobility, skin hyperextensibility, and cardiac valvular defects); in two of them, COL1A2 messenger RNA (mRNA) instability results from compound heterozygosity for splice site mutations in the COL1A2 gene, and, in the third, it results from homozygosity for a nonsense codon. The splice site mutations led to use of cryptic splice donor sites, creation of a downstream premature termination codon, and extremely unstable mRNA. In the wild-type allele, the two introns (IVS11 and IVS24) in which these mutations occurred were usually spliced slowly in relation to their respective immediate upstream introns. In the mutant alleles, the upstream intron was removed, so that exon skipping could not occur. In the context of the mutation in IVS24, computer-generated folding of a short stretch of mRNA surrounding the mutation site demonstrated realignment of the relationships between the donor and acceptor sites that could facilitate use of a cryptic donor site. These findings suggest that the order of intron removal is an important variable in prediction of mutation outcome at splice sites and that folding of the nascent mRNA could be one element that contributes to determination of order of splicing. The complete absence of pro $\alpha 2$ (I) chains has the surprising effect of producing cardiac valvular disease without bone involvement.



Figure 1 Passive apposition of the thumb to the flexor aspect of the forearm. (Written informed consent was obtained from the patient and his parents for the publication of this image.)



Figure 2 Genua vara and pedes plano valgi with hallux valgus and subluxations of the toes. (Written informed consent was obtained from the patient and his parents for the publication of this image.)

4. SED vasculaire

(1/50000 à 250000)

SEDv	AD	Principal: COL3A1	Collagène type III
		Rare: COL1A1	Collagène type I
		c.934C>T, p. (Arg312Cys)	
		c.1720C>T, p. (Arg574Cys)	

		c.3227C>T, p. (Arg1093Cys)	
--	--	----------------------------	--

Critères majeurs

1. Antécédents familiaux de SEDv avec variant causal de *COL3A1* identifié
2. Rupture artérielle à un âge jeune
3. Perforation spontanée du colon sigmoïde en l'absence de maladie diverticulaire connue ou autre pathologie intestinale.
4. Rupture utérine durant le troisième trimestre en l'absence de sévères lésions périnéales antérieures et/ou de la cicatrice d'une précédente césarienne
5. Formation d'une fistule du sinus caverneux (CCSF) en l'absence de traumatisme

• Critères minimums évocateurs d'un SEDv :

Les antécédents familiaux de maladie, de rupture ou de dissection artérielle chez les personnes de moins de 40 ans, de rupture inexpliquée du côlon sigmoïde ou de pneumothorax spontané en présence d'autres caractéristiques compatibles avec le SEDv devraient tous mener à des études diagnostiques pour déterminer si l'individu a un SEDv. On devrait aussi tenir compte de test de dépistage du SEDv en présence d'une combinaison des autres caractéristiques cliniques « mineures » énumérées ci-dessus.

Children

The majority (60%) of individuals with vEDS who are diagnosed prior to age 18 years are identified because of a positive family history. (See [Evaluation of Relatives at Risk](#) and [Genetic Counseling](#) for discussion of genetic testing of at-risk children to facilitate appropriate intervention in the occurrence of a major complication and implementation of risk-reducing behaviors.) Approximately 15% of these individuals had experienced a major complication of vEDS by the time of testing [[Pepin et al 2014](#)]. Of the 121 children tested in the absence of a positive family history, 65 presented with a major complication at an average age of 11 years. Four minor diagnostic features (distal joint hypermobility, easy bruising, thin skin, and clubfeet) were most often present in those ascertained without a major complication. At birth, clubfoot (unilateral or bilateral) is noted in 8% of children with vEDS. Hip dislocation, limb deficiency, and amniotic bands appeared in approximately 1% of [affected](#) infants. Death that occurred in the first two decades of life almost always resulted from spontaneous artery rupture or dissection. Arterial rupture, 60% of which involved the aorta, was responsible for all deaths in young males.

Critères mineurs

1. Ecchymoses sans relation avec un traumatisme identifié et/ou dans des sites inhabituels tels que les joues et le dos.
2. Peau translucide, fine avec une visibilité veineuse accrue
3. Apparition de caractéristiques faciales
4. Pneumothorax spontané
5. Acrogérie
6. *Talipes equinovarus* (pied bot)
7. Dislocation congénitale de la hanche
8. Hypermobilité des petites articulations
9. Rupture des tendons et des muscles
10. Kératocône
11. Récession et fragilité gingivale
12. Varices à début précoce (avant l'âge de 30 ans et nullipare s'il s'agit d'une femme)

Even for experienced clinicians the clinical diagnosis of vEDS may be difficult. Because of implications for treatment, natural history, and recurrence risk, the diagnosis of vEDS rests on the identification of a causative variant in one allele of *COL3A1*.

6. SED arthrochalasique

SEDa	AD	COL1A1, COL1A2
------	----	----------------

- **Critères majeurs**

1. Dislocation bilatérale congénitale de la hanche (FN1)
2. HAG sévère, avec multiples dislocations/subluxations (FN2)
3. Hyperextensibilité de la peau (FN2)

- **Critères mineurs**

4. Hypotonie musculaire
5. Cyphoscoliose
6. Ostéopénie radiologiquement faible
7. Fragilité tissulaire, comprenant des cicatrices atrophiques
8. Peau qui se contusionne facilement

- **Critères minimums évocateurs d'un SEDa :**

- Critère majeur (1) – dislocation bilatérale congénitale de la hanche
- Plus
- Soit critère majeur (3) – hyperextensibilité de la peau
- Ou critère majeur (2) – HAG sévère avec multiples dislocations/subluxations, et au moins deux autres critères mineurs

Le test moléculaire de confirmation est obligatoire pour parvenir à un diagnostic final.

communication). Joint hypermobility (n = 29) and recurrent dislocations or subluxations affecting both large and small joints (n = 26) were frequent. Foot deformities (n = 15), including pes equinovarus (n = 8), pes planus (n = 7), pes valgus (n = 2) and hallux valgus (n = 6) (Fig. 1), and spinal deformities (n = 13), including scoliosis (n = 9), kyphoscoliosis (n = 2), and lordosis (n = 3), were also frequent. Swan neck deformity of hands was described in several adults (n = 3). Pectus excavatum was observed in some (n = 3). Fractures (n = 9) and Wormian bones on cranial radiographs (n = 5) suggested bone fragility, similar to patients to mild OI.

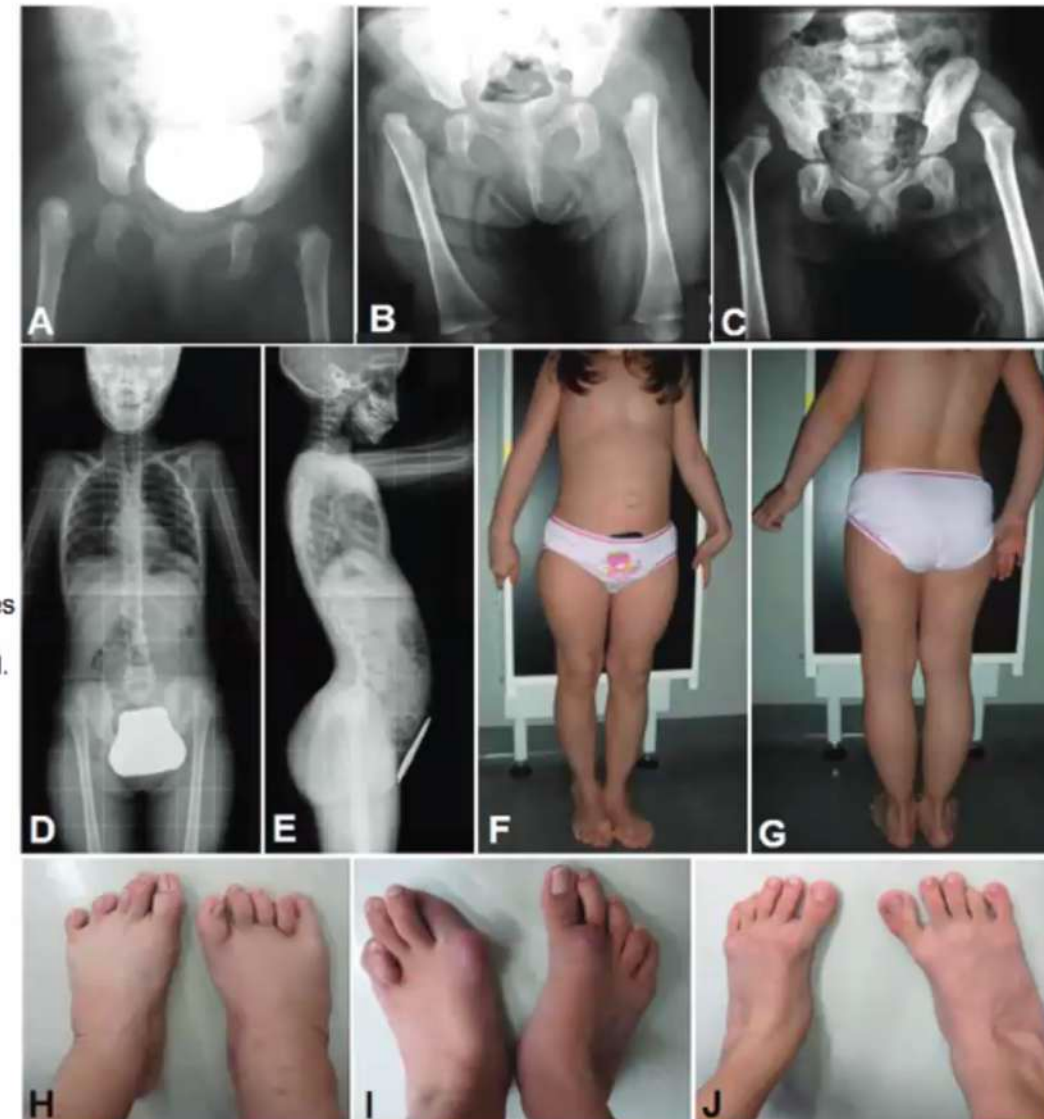


Figure 1. Clinical photographs and radiological images of patients with aEDS. A girl (A–G) with a c.279+1G> mutation in COL1A2 and a mother and her two sons (H–J) with a c.279+2T>C in COL1A2. (A) X-rays of the hip at age 7 days showing congenital bilateral hip dislocation and femoral and acetabular deformities. (B and C) Status of the hip dislocation at age 5 months and 3 years, respectively. (D) An anteroposterior total body radiograph at age 11 years showing unsuccessful treatment of the hip dislocation with harness and bracing. (E) A left lateral total body radiograph at age 11 years showing lumbar lordosis. (F and G) The patient at age 9 years with umbilical hernia, lordotic posture of the spine, and foot deformities. Foot deformities of an affected mother at age 38 years (H), her first son at age 14 years (I), and her second son at age 5 years (J) (Images A–G kindly provided by Prof. Maria Luisa Giovannucci-Uzielli, with permission).

7. SED dermatosparaxis

SEDd	AR	ADAMTS2	ADAMTS-2
------	----	---------	----------

Critères majeurs :

- Fragilité extrême de la peau avec des déchirures congénitales ou postnatales
- Particularités cranio-faciales caractéristiques, qui sont évidentes à la naissance ou au début de la petite enfance, ou évoluent plus tard dans l'enfance (FN1)
- Peau affaissée, presque relâchée, avec des plis cutanés excessifs aux poignets et aux chevilles
- Augmentation du plissement palmaire
- Fragilité cutanée aux traumatismes sévères avec risque d'hématomes et d'hémorragies sous-cutanés
- Hernie ombilicale
- Retard de croissance postnatale
- Membres courts, mains et pieds
- Complications périnatales dues à la fragilité du tissu conjonctif (FN2)

Critères mineurs :

1. Texture douce et molle de la peau
2. Hyperextensibilité de la peau
3. Cicatrices atrophiques
4. HAG (FN3)
5. Complications de la fragilité viscérale (par exemple rupture de la vessie, rupture diaphragmatique, prolapsus rectal)
6. Développement moteur retardé
7. Ostéopénie
8. Hirsutisme
9. Anomalies dentaires
10. Erreurs de réfraction (myopie, astigmatisme)
11. Strabisme

Critères minimaux évocateurs du SEDd

- Critères majeurs (1) et (2) - Fragilité extrême de la peau et particularités cranio-faciales caractéristiques

Plus

- Soit : un autre critère majeur
- Et /ou : trois critères mineurs

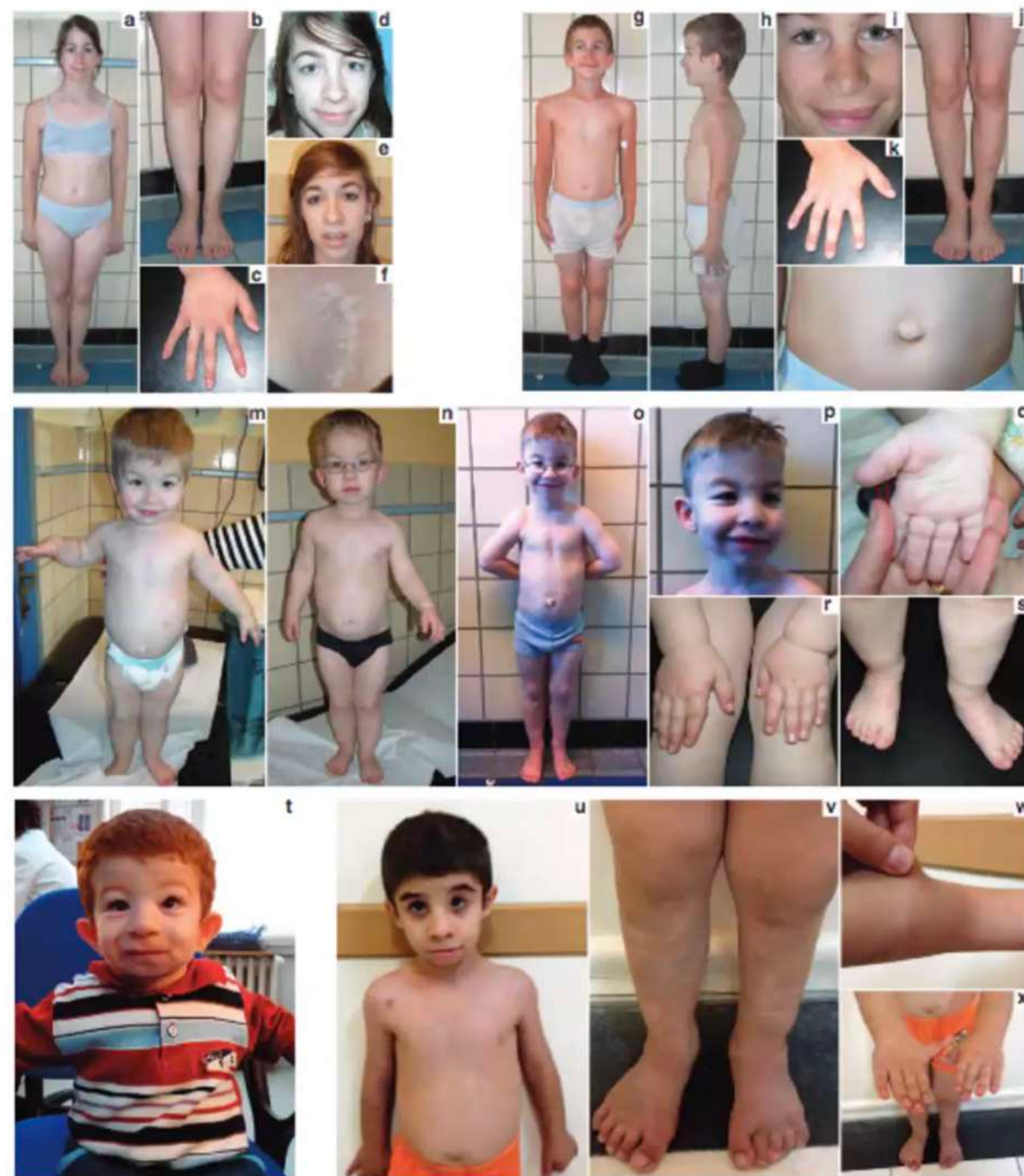


Figure 1 Clinical spectrum of the dermatosparaxis type of the Ehlers-Danlos syndrome. Clinical pictures of P1 at age 13 (a-d) and age 19 (e, f) years, P2 at age 10 (g) and age 11 (h, j-l) years, P3 at age 3 (m, q), 4 (n, r-s), and 6 (o, p) years, P4 at age 2 (t) years, and P5 at age 7 (u-x) years.

BERNARD, ADRESSÉ POUR SYNDROME DE MARFAN QUI PARAÎT ATYPIQUE À L'ORTHOPÉDISTE

35SA. PN 2150 g, TN 46 cm, un PCN 31 cm, Apgar7/8.

Hypotonie néonatale majeure associée à un syndrome polymalformatif.

A eu dans la petite enfance : caryotype standard, recherche de Steinert, d'ASI, bilan métabolique, biopsie musculaire, EMG, IRM cérébrale

Difficultés alimentaires importantes dans l'enfance ; mange toujours lentement avec un petit appétit. Tendance à la constipation.

Stomie vésicale pour globes récurrents à quelques mois de vie, en place jusqu'à l'âge de 15 ans

Hypersomnie

Pas d'épisode infectieux itératif.

Pas de problème de pousse d'ongles, de cheveux ou de problème dentaire.

TND : Redoublement du CP. Orientation ULIS collège, 6ème ULIS, puis lycée, études BTP

Opéré 16 fois sur le plan orthopédique pour la prise en charge d'une **scoliose** avec de nombreux échecs puis arthrodèse

Arthrodèse des chevilles pour des **pieds valgus**. Il doit quand même utiliser des coques

Fracture du plateau tibial externe suite à une chute de vélo

Surdité de diagnostic tardif malgré retard de langage. Implant cochléaire. Orthophonie de la GS au lycée

Pas de problème ophtalmologique

