

SED-SAMA

Dr Cristina Bulai Livideanu – CEREMAST Toulouse, Service de Dermatologie, CHU de Toulouse
livedeanu.c@chu-toulouse.fr

SED

Qu'en savons nous?

SED classification

The 2017 International Classification of the Ehlers–Danlos Syndromes

FRANSISKA MALFAIT, * CLAIR FRANCOMANO, PETER BYERS, JOHN BELMONT, BRITTA BERGLUND, JAMES BLACK, LARA BLOOM, JESSICA M. BOWEN, ANGELA F. BRADY, NIGEL P. BURROWS, MARCO CASTORI, HELEN COHEN, MARINA COLOMBI, SERWET DEMIRDAS, JULIE DE BACKER, ANNE DE PAEPE, SYLVIE FOURNEL-GIGLEUX, MICHAEL FRANK, NEETI GHAI, CECILIA GIUNTA, RODNEY GRAHAME, ALAN HAKIM, XAVIER JEUNEMAÎTRE, DIANA JOHNSON, BIRGIT JUUL-KRISTENSEN, INES KAPFERER-SEEBACHER, HANADI KAZKAZ, TOMOKI KOSHO, MARK E. LAVALLEE, HOWARD LEVY, ROBERTO MENDOZA-LONDONO, MELANIE PEPIN, F. MICHAEL POPE, EYAL REINSTEIN, LEEMA ROBERT, MARIANNE ROHRBACH, LYNN SANDERS, GLENDA J. SOBEY, TIM VAN DAMME, ANTHONY VANDERSTEEN, CAROLINE VAN MOURIK, NICOL VOERMANS, NIGEL WHEELDON, JOHANNES ZSCHOCKE, AND BRAD TINKLE

TABLE 1. Clinical Classification of the Ehlers–Danlos Syndromes, Inheritance Pattern, and Genetic Basis

	Clinical EDS subtype	Abbreviation	IP	Genetic basis	Protein
1	Classical EDS	cEDS	AD	Major: <i>COL5A1</i> , <i>COL5A1</i> Rare: <i>COL1A1</i> c.934C>T, p.(Arg312Cys)	Type V collagen Type I collagen
2	Classical-like EDS	clEDS	AR	<i>TNXB</i>	Tenascin XB
3	Cardiac–valvular	cvEDS	AR	<i>COL1A2</i> (biallelic mutations that lead to <i>COL1A2</i> NMD and absence of pro $\alpha 2(I)$ collagen chains)	Type I collagen
4	Vascular EDS	vEDS	AD	Major: <i>COL3A1</i> Rare: <i>COL1A1</i> c.934C>T, p.(Arg312Cys) c.1720C>T, p.(Arg574Cys) c.3227C>T, p.(Arg1093Cys)	Type III collagen Type I collagen
5	Hypermobile EDS	hEDS	AD	Unknown	Unknown
6	Arthrochalasia EDS	aEDS	AD	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Type I collagen
7	Dermatosparaxis EDS	dEDS	AR	<i>ADAMTS2</i>	ADAMTS-2
8	Kyphoscoliotic EDS	kEDS	AR	<i>PLD1</i> <i>FKBP14</i>	LH1 FKBP22
9	Brittle Cornea syndrome	BCS	AR	<i>ZNF469</i> <i>PRDM5</i>	ZNF469 PRDM5
10	Spondylodysplastic EDS	spEDS	AR	<i>B4GALT7</i> <i>B3GALT6</i> <i>SLC39A13</i>	$\beta 4$ GalT7 $\beta 3$ GalT6 ZIP13
11	Musculocontractural EDS	mcEDS	AR	<i>CHST14</i> <i>DSE</i>	D4ST1 DSE
12	Myopathic EDS	mEDS	AD or AR	<i>COL12A1</i>	Type XII collagen
13	Periodontal EDS	pEDS	AD	<i>C1R</i> <i>C1S</i>	C1r C1s

IP, inheritance pattern; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; NMD, nonsense-mediated mRNA decay.

Pour quoi SED hypermobile?

- Expérience toulousaine

- American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics) 175C:226–236 (2017)

R E S E A R C H R E V I E W

Mast Cell Disorders in Ehlers–Danlos Syndrome

SURANJITH L. SENEVIRATNE, ANNE MAITLAND *, AND LAWRENCE AFRIN

- 10 patients diagnostiqués SED : 9 SEDh + un possible SED arthrocalasique (génotypage COL1A1 et COL1A2 en cours) avec symptômes type SAMA

- CO002 Activation mastocytaire et syndrome d'Ehlers-Danlos ? 10 observations F. Pontille*, H. Letournel, T. Moulinet, J. Corriger, J. Campagne, R. Jaussaud. 78e Congrès de médecine interne – Grenoble du 12 au 14 décembre 2018 / La Revue de médecine interne 39 (2018) A23–A102

Critères diagnostiques de SED hypermobile

Caractéristique C (au moins un doit être présent)

- Douleur musculo-squelettique pour au moins deux membres, revenant quotidiennement durant au moins 3 mois
- Douleur diffuse, chronique durant au moins 3 mois
- Luxations récurrentes des articulations ou instabilité franche des articulations, en l'absence de traumatisme

Le diagnostic clinique d'un SED hypermobile nécessite la présence simultanée de tous les critères 1 et 2 et 3.

CRITERE 1 - Hypermobilité des articulations généralisée

Un item sélectionné parmi les suivants :

- ≥ 6 enfants pré-pubères adolescents
- ≥ 5 hommes et femmes pubères jusqu'à 50 ans
- ≥ 4 hommes et femmes au-delà de 50 ans

Score de Beighton : ____/9

Si le Score de Beighton est un point en dessous du seuil spécifique à l'âge et au sexe, au moins deux des items suivants doivent aussi être sélectionnés pour valider le critère :

- Pouvez-vous (ou avez-vous déjà pu) placer vos mains à plat sur le sol sans plier vos genoux ?
- Pouvez-vous (ou avez-vous déjà pu) plier votre pouce pour toucher votre avant-bras ?
- Lorsque vous étiez enfant, amusez-vous vos amis en contorsionnant votre corps dans des positions étranges ou pourriez-vous faire le grand écart ?
- Lorsque vous étiez enfant ou adolescent, avez-vous eu votre épaule ou nuque luxée en une ou plusieurs occasions ?
- Vous considérez-vous comme « hypermobile » ?

CRITERE 2 - Au moins deux des caractéristiques suivantes (A, B, ou C) doivent être présentes

Caractéristique A (cinq doivent être présentes)

- Peau inhabituellement douce ou veloutée
- Hyper extensibilité légère de la peau
- Sclérose distensae ou rubas inexplicables sur le dos, l'aine, la cuisse, la poitrine et/ou l'abdomen chez les femmes pré-pubères ou hommes sans antécédent de prise ou perte significative de masse grasseuse ou poids
- Papules pilosériques bilatérales des talons
- Hernie(s) abdominal(e)s) récurrent(e)s ou multiples
- Cicatrisation atrophique impliquant au moins deux endroits et sans formation de cicatrices vraiment pagyrées et/ou hémolidermiques comme on peut le voir dans le SED classique
- Prolapsus pelvien, rectal et/ou utérin chez les enfants, les hommes ou les femmes multipares sans antécédent d'obésité morbide ou autre condition médicale connue y prédisposant
- Chevauchement dentaire et palais haut ou étroit
- Arachnodactylie, telle que définie ci-après :
 - (i) signe positif du poignet (signe de Walker) des deux côtés
 - (ii) signe du pouce postif (signe de Steinberg) des deux côtés
- Ratio envergure des bras sur taille > 1,05
- Prolapsus de la valve mitrale (PVM) léger ou plus grand, basé sur des critères écho-cardiographiques stricts
- Dilatation de la racine aortique avec un Z-score < -2

Total de la caractéristique A : ____/12

Caractéristique B

- Antécédent familial positif ; au moins un proche au premier degré validant indépendamment les critères actuels du SEDh

Caractéristique C (au moins un doit être présent)

- Douleur musculo-squelettique pour au moins deux membres, revenant quotidiennement durant au moins 3 mois
- Douleur diffuse, chronique durant au moins 3 mois
- Luxations récurrentes des articulations ou instabilité franche des articulations, en l'absence de traumatisme

CRITERE 3 - Tous les prérequis suivants DOIVENT être validés

- 1- Absence de fragilité inhabituelle de la peau, qui devrait induire à considérer d'autres types de SED.
- 2- Exclusion d'autres troubles du tissu conjonctif héréditaires et acquis, incluant les conditions auto-immunes rhumatoïdes. Chez les patients avec un trouble du tissu conjonctif acquis (ex: Lupus, Arthrose Rhumatoïde, etc.), un diagnostic additionnel de SEDh nécessite la validation à la fois des caractéristiques A et B du Critère 2. La caractéristique C du Critère 2 (douleur chronique et/ou instabilité) ne peut pas compter dans l'établissement d'un diagnostic de SEDh dans cette situation.
- 3- Exclusion de diagnostics alternatifs qui incluent aussi de l'hypermobilité articulaire en raison d'hypertonie et/ou laxité du tissu conjonctif. Les diagnostics alternatifs et catégories de diagnostics incluent, mais n'y sont pas limités, les troubles neuromusculaires (ex : myopathie de Bethlem), d'autres troubles héréditaires du tissu conjonctif (ex : autres types de SED, syndrome de Loeys-Dietz, syndrome de Marfan), et les dysplasies squelettiques (ex : ostéogenèse imparfaite). L'exclusion de ces considérations pourrait être basée sur les antécédents, l'examen physique, et/ou des tests génétiques moléculaires, comme indiqué.

Diagnostic :

SAMA

Qu'en savons nous?

SAMA définition

- Suractivité biologique des mastocytes
- Sans prolifération/accumulation des mastocytes (Mastocytose) où existe également une suractivité biologique des mastocytes

Activation et Dégranulation mastocytaire



Sup_video_2.MOV

Gracieuseté à Eric Espinosa

SAMA critères diagnostiques (1)

- Pas de consensus
- Deux équipes différentes ont proposés des critères diagnostiques :
 - Molderings *et al*, 2011
 - Valent *et al*, 2012
- Deux points communs :
 - ✓ Eliminer une mastocytose cutanée et/ou systémique
 - ✓ Symptômes d'activation mastocytaire intéressant au moins deux organes, récurrents ou chroniques

REVIEW ARTICLE

Mast cell activation syndromes: definition and classification

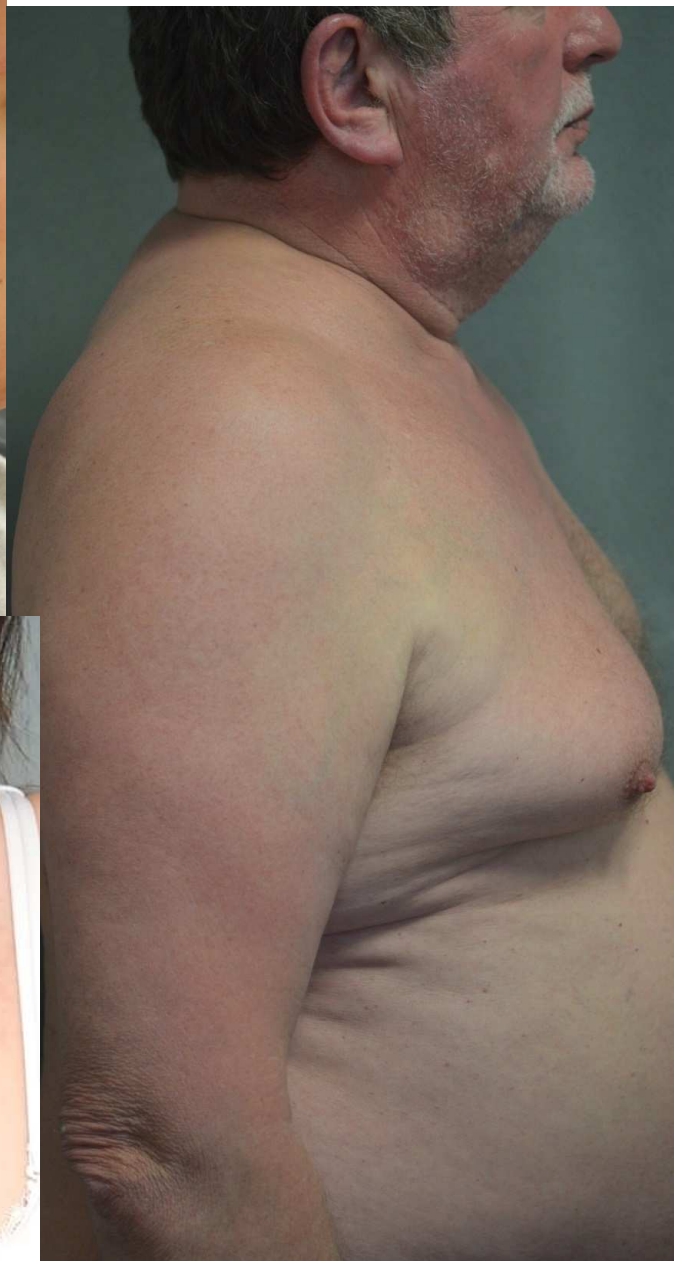
P. Valent

Table 1 Clinical symptoms typically found in patients suffering from mast cell activation (MCA)^{*} and their impact in the evaluation of MCA syndromes (MCAS)

Symptom(s) [*]	Diagnostic impact in the evaluation of severe MCA (= suspected MCA syndrome = MCAS)
Hypotension ± shock	Pathognomonic key finding in MCAS (other underlying diseases that could explain hypotension need to be excluded)
Tachycardia	Tachycardia usually accompanies hypotension in MCAS
Diarrhea	Usually accompanied by systemic symptoms of MCAS; in the absence of these, the diagnosis remains uncertain
Abdominal cramping	Usually accompanied by systemic symptoms of MCAS; in the absence of these, the diagnosis remains uncertain
Nausea	Usually accompanied by systemic symptoms of MCAS; in the absence of these, the diagnosis remains uncertain
Flushing	Severe flushing may be an indicator of MCAS; in these cases, flushing is often accompanied by systemic symptoms
Pruritus	Severe pruritus may be an indicator of MCAS; in these cases, flushing is often accompanied by systemic symptoms
Acute urticaria	Severe acute urticaria may be an indicator of MCAS; in these cases, systemic symptoms are usually found
Angioedema	Severe angioedema may be an indicator of MCAS and then is usually accompanied by systemic symptoms
Nasal congestion	Diagnostic only in the context of other MCAS-related symptoms and the presence of other MCAS criteria
Wheezing	Diagnostic only in the context of other MCAS-related symptoms and the presence of other MCAS criteria
Headache	Diagnostic only in the context of other MCAS-related symptoms and the presence of other MCAS criteria
Neurologic symptoms	Diagnostic only in the context of other MCAS-related symptoms and the presence of other MCAS criteria
Fatigue	Diagnostic only in the context of other MCAS-related symptoms and the presence of other MCAS criteria

^{*}All these symptoms can be triggered by mast cell-derived compounds. Therefore, an isolated symptom is not a typical finding in MCAS patients. Rather, the likelihood of MCA, and thus MCAS, increases when two or more of these symptoms have been recorded and the symptoms improve in response to therapy with antimediator-type drugs or mast cell-stabilizing agents.

Flush



Urticaire et
angioedème



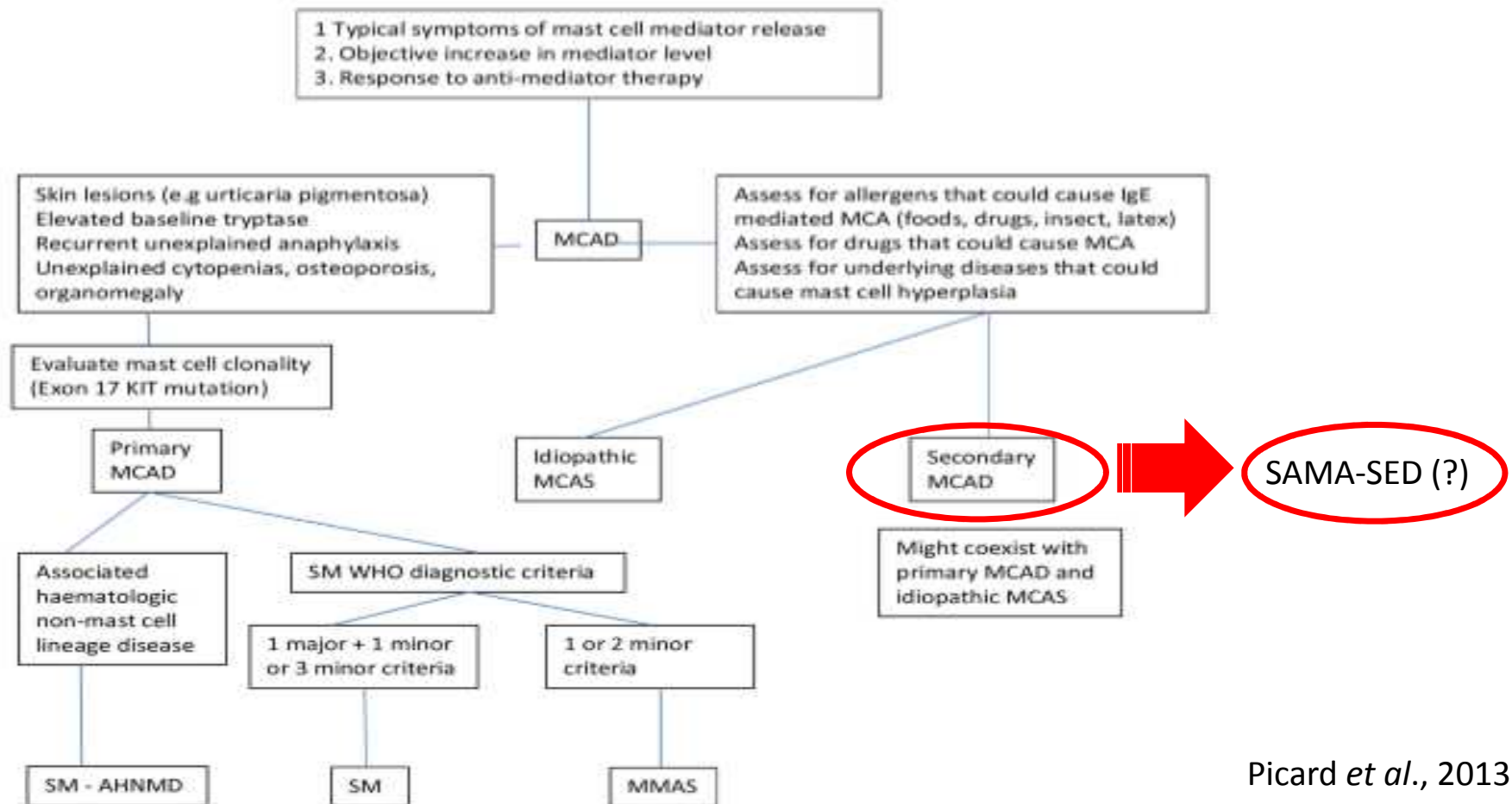
SAMA critères diagnostiques biologiques Valent *et al*

- Augmentation calibrée de la tryptase par rapport à la valeur de base, pendant une crise d'activation mastocytaire
 - 20% de la valeur de base + 2µg/l

SAMA critères diagnostique thérapeutique (Valent *et al*)

- Les symptômes sont améliorés par le traitement symptomatique type:
 - ✓ antihistaminiques – anti-H1
 - ✓ antihistaminiques – antiH2
 - ✓ anti-leucotriène
 - ✓ stabilisateur de membrane mastocytaire

SAMA versus Mastocytosis



CAT : Eviter les facteurs triggers d'activation mastocytaire

- Alcool
- Variation de temperature
- Certains medicaments : antibiotiques, AINS, Narcotiques
- Certains anesthésiques comme : antracurium et mivacurium
- Piqûres d'hymenopteres
- Fièvre/infection
- Stimuli physiques (ex: pression, friction)
- Emotions/stress

CAT : Thérapie SAMA

Traitements *	Indications	Voie d'administration
Anti-histaminique H1 Xyzall®, Acrius®, Zaditen®	SaMa cutanés	Orale, en continu
Anti-histaminique H2 <i>ranitidine</i>	SaMa digestifs +/- cutanés résistants aux anti- H1	Orale, en continu
Inhibiteur de pompe à proton (IPP) Mopral®, Inexium®	SaMa digestifs résistants aux anti- H2	Orale, si besoin; durée limitée (?)
<i>Cromoglicate de sodium</i> Intercron®	SaMa digestifs résistants aux anti- H2 et IPP	Orale, en continu
<i>Anti-PGD2</i> Singulair®	SaMa cutanés résistants aux anti- H1 + anti-H2 SaMa urinaires	Orale, en continu
Photothérapie (UVBTL01, PUVA, UVA1)	SaMa cutanés résistants aux tt médicamenteux	Durée limitée
Omalizumab	SaMa vaso-motrices	Durée (?)

SAMA-SEDh

Existe-il un lien possible?

SAMA-SED (1)

- Nigrovic and Lee. Arthritis Res Ther 2005, 7:1-11
 - Rôle potentiel des mastocytes dans l'arthrite inflammatoire humaine
- Cheung and Vadas, 2015
 - Nouveau groupe de maladies possible: SAMA, POTS et EDS
 - Les patients ayant un diagnostic de POTS et d'EDS ont reçu un questionnaire de dépistage pour rechercher des symptômes compatibles avec le MCAS, et 66% des répondants ont signalé de tels symptômes
- Lyons et al, Nat Genet 2016 ; 48: 1564–1569
 - 172 personnes analysés et les niveaux élevés de tryptase sérique basale étaient associés à la duplication de la séquence codant pour l' α -tryptase dans le gène TPSAB1
 - Les résultats lient les duplications du gène TPSAB1 avec le syndrome du côlon irritable, les symptômes cutanés, les anomalies du tissu conjonctif et la dysautonomie

SAMA-SED (2)

- Il est nécessaire de caractériser correctement les patients atteints de MCAS et de syndrome de SEDh
- Pas de preuve scientifique d'une association entre MCAS et SEDh
- Association possible entre ces entités cliniques pourrait exister

- Peter Vadas, Juan Guzman, Laura McGillis, Nimish Mittal, Scott Walsh. Cosegregation of postural orthostatic tachycardia syndrome, hypermobile Ehlers-Danlos syndrome, and mast cell activation syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; oi: 10.1016/j.anai.2020.08.015.
- Alison Kohn, Christopher Chan. The Relationship Between Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome (hEDS), PosturalOrthostaticTachycardia Syndrome(POTS), and Mast Cell Activation Syndrome (MCAS). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08755-8>

SAMA-SED 3

EDS

Hyper-extensibilité cutanée, hypermobilité articulaire, fragilité tissulaire, ecchymoses fragiles, douleurs, vertiges, hypotension orthostatique

Fatigue, brûlures d'estomac, douleurs abdominale, diarrhées, vomissements, nausées, météorisme, constipation, hypotension, palpitations, troubles cognitifs, céphalées, troubles de sommeil

SAMA

Flushes, urticaire, angioœdème, dermatographisme, gonflement de la gorge, congestion nasale, prurit nasal, prurit oculaire, respiration sifflante

- Chevauchement des symptômes entre ces pathologies



- Preuve adéquate pour associer ces 2 entités

Projet SAMA / hSED

Prévalence et caractérisation

SED hypermobile

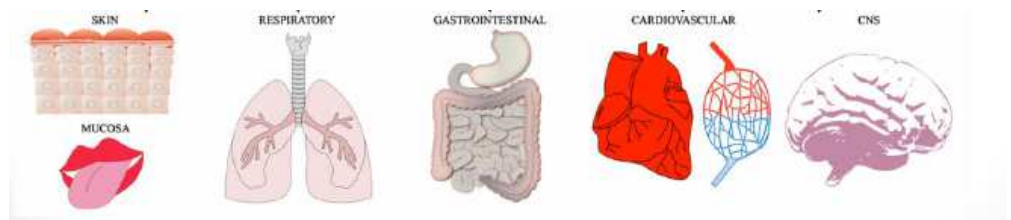
- Diagnostic formel en centre de référence:
- SED non vasculaire de type hypermobile



- Exclusion des Hypermobility spectrum disorders (HSD)

Syndrome d'activation mastocytaire

- Evaluation clinique en centre de référence:
- Recherche et gradation des signes de SAMA



- Recherche de mastocytose si indiqué

Conclusion

- Probable lien entre mastocytes et SEDh
- Explique les symptômes d'activation mastocytaire chez les patients SEDh
- Traitement symptomatique peut améliorer cette symptomatologie

avismastocytose@chu-toulouse.fr





QUESTIONS / REPOONSES