Heeft de Beighton score zijn plaats in elk algemeen klinisch onderzoek in de huisartsenpraktijk?

Lemmens Karolien, K.U.Leuven

Promotor: Prof. Dr. Westhovens, K.U.Leuven

Co-Promotor: Dr. Lemmens Francis, ZOL Genk

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Abstract

Hypermobiliteit (Generalised joint hypermobility; GJH) is makkelijk vast te stellen via het bepalen van de Beighton score (eenvoudig, enkele minuten, goed reproduceerbaar). Hypermobiliteitssyndroom (Joint hypermobiliy syndrome; JHS) wordt meestal gediagnosticeerd via de Brighton criteria (minder eenduidig). De voorbije jaren is de belangstelling in de literatuur voor GJH en JHS duidelijk toegenomen, vooral omdat steeds meer blijkt dat het in de praktijk niet zo zeldzame en klinisch belangrijke entiteiten zijn.

In een onderzoeksstudie bij een beperkte patiëntenpopulatie (184 personen), ad random gekozen in twee huisartsenpraktijken stelde ik een verrassend hoge frequentie van GJH vast (16%) en zag bij patiënten met deze diagnose zeer vaak patronen suggestief voor een evolutie naar JHS.
Ondanks al de beperkingen van mijn (klein) onderzoeksproject meen ik te mogen concluderen dat het erg de moeite loont om de Beighton score op te nemen in het basis klinisch onderzoek van elke huisarts. Via een nauwkeurige begeleiding en een aangepast kinesitherapeutisch stabilisatie programma zal men wellicht evolutie naar JHS kunnen vermijden (“primaire preventie”). Tevens zal men veel sneller oog hebben voor klachten en patronen die toch in de richting van JHS wijzen en mits een goede begeleiding en een aangepast oefenprogramma zal men de evolutie naar een chronisch pijnsyndroom of invaliditeit kunnen verhinderen (secundaire preventie). Meten is weten, en één minuut tijd voor een Beighton score zal ik nooit meer vergeten.

1 Inhoudsopgave

1 LITERATUURSTUDIE 3

1.1 INLEIDING 3
1.2 BIOMECHANICA/ PATHOGENESE JHS 4
1.3 PREVALENTIE 6
1.4 KLINIEK 6
1.4.1 ALGEMEEN: EVOLUTIE 6
1.4.2 DEEL SYMPTOMEN 9
1.4.2.1 Musculoskeletaal 9
1.4.2.1.1 Gewrichtspijn 9
1.4.2.1.2 Proprioceptie 10
1.4.2.1.3 Spierpijn 10
1.4.2.1.4 Subluxatie/dislokatie 10
1.4.2.1.5 Overbelastingsletsels 11
1.4.2.1.6 Neurologische symptomen 11
1.4.2.1.7 Chronische pijn 11
1.4.2.2 Extra-articulair 12
1.4.2.2.1 Huid 12
1.4.2.2.2 Vasculaire symptomen 12
1.4.2.2.3 Moeheid 13
1.4.2.2.4 Hoofdpijn 14
1.4.2.2.5 Viscerale pijn 14
1.4.2.2.5.1 Pan-GI dysmotiliteit 14
1.4.2.2.5.2 Urogenitale problemen 15
1.4.2.2.6 Autonome dysfunctie 16
1.4.2.2.7 Angststoornissen, depressie , slapeloosheid 16
1.4.2.2.8 Verminderde werking van lokale anesthetica 17
1.4.2.3 Invloed op zwangerschap 17
1.5 DIAGNOSE 17
1.6 DIFFERENTIAAL DIAGNOSE 22
1.7 AANPAK 24
1.8 PROGNOSE 28

2 ONDERZOEK 29

2.1 INLEIDING 29
2.2 METHODE 29
2.3 RESULTATEN 30
2.4 DISCUSSIE 35
2.5 CONCLUSIE 37

3 BESLUIT 37

4 BIJLAGEN 38

5 DANKWOORD 45

6 BIBLIOGRAFIE 45

1 Literatuurstudie

1.1 Inleiding

Hypermobiliteit wordt gekenmerkt door synoviale gewrichten die voorbij de normale limieten kunnen bewegen rekening houdend met leeftijd, ras en geslacht (1) (2) Personen met hypermobiliteit kunnen onderverdeeld worden in 2 groepen: deze zonder symptomen en deze met symptomen. De groep zonder symptomen wordt generalised joint hypermobility (GJH) genoemd. Het zijn personen met grotere laksiteit in de gewrichten dan gemiddeld, maar zonder klachten. De tweede groep, waar we ons in deze thesis vooral op willen richten, de symptomatische groep, catalogeren we onder het joint hypermobility syndrome (JHS). Het is niet duidelijk of deze groepen volledig aparte of verwante entiteiten zijn, dan wel dat GJH een voorloper is van JHS.

De term JHS is voor het eerst gebruikt in 1967 (3) (4). Toen stond de term voor musculoskeletale symptomen in aanwezigheid van algemene gewrichtshypermobiliteit. De artsen die voor het eerst gebruik maakten van de term waren reumatologen. (5) Men beschouwde JHS als een reumatologische aandoening bij gezonde individuen die zich aan de limiet van de normale range van gewrichtsmobiliteit bevonden. Er werd door enkelen toen al geopperd dat het mogelijks om een erfelijke bindweefselaandoening ging, gerelateerd aan Marfan/Ehlers-Danlos. Maar dit idee werd meteen weer afgevoerd. Het duurde uiteindelijk een halve eeuw vooraleer er een rechtzetting volgde. Terwijl vroeger gedacht werd dat hypermobiliteit gewoon het uiteinde van de Gauss curve van de normale bewegings range vormde, wordt nu aangenomen dat deze hypermobiliteit afwijkt van het normale. (6)

JHS fenotype overlapt met andere erfelijke bindweefselaandoeningen (HDCT: heriditary disorders of connective tissue). In 1996 deelde men het daarom in bij de bindweefselaandoeningen. Andere, ernstigere vormen in deze groep zijn Ehlers-Danlos syndroom (EDS) (bv vasculair type), Marfan syndroom en Osteogenesis Imperfecta (OI). JHS wordt in deze context EDS type III of Ehlers Danlos hypermobility type (EDS-HT) genoemd, en zou meteen de frequentste van de 6 subtypes in EDS zijn. (7) (8) De termen JHS en EDS-HT worden tegenwoordig door elkaar gebruikt. Of deze klinische overlap, ook een etiologische overlapping impliceert, is nog niet bevestigd op moleculair niveau. (9) In tegenstelling tot de andere grote types van EDS is de moleculaire basis van EDS-HT nog niet

gekend. Er zijn wel enkele families met EDS-HT gekend met een mutatie in TNXB en COL3A1 genen. (10) Met de huidige kennis van zaken kunnen we wel met zekerheid stellen dat JHS een polygenetische erfelijke BW aandoening is, (11) (12) (13) meer bepaald een autosomaal dominante aandoening met incomplete penetratie en variabele expressiviteit, die patiënten voorbeschikt tot een hele reeks musculoskeletale en extra-articulaire symptomen. (14)
Ondanks de toenemende aandacht in de literatuur voor JHS, is de aandoening nog te weinig bekend, ondergediagnosticeerd en dus vaak ook niet correct behandeld door het medische corps.

De presentatie kan zeer sterk variëren tussen verschillende individuen, ook binnen dezelfde familie. Hoewel hypermobiliteit erfelijk is, moet dit daarom niet steeds medisch relevant zijn. Kinderen hebben van nature meer mobiele gewrichten dan volwassenen. Dit kan al dan niet verminderen na de puberteit. Omdat de klinische relevantie zo varieert tussen verschillende individuen, is het best dat er initieel eerder in het achterhoofd rekening wordt gehouden met de familale belasting en de mogelijke symptomen van JHS. Als er zich dan symptomen presenteren, zal de diagnose sneller gesteld worden en kan professionele hulp gezocht worden.

1.2 Biomechanica/ pathogenese JHS

Er zijn 3 belangrijke pijlers die bepalen of een gewricht al dan niet hypermobiel is: de structuur van het collageen in gewrichtskapsel, pees en overliggend weefsel en de graad van rekbaarheid; de vorm van de articulerende oppervlakten van het bot en de neuromusculaire tonus die het gewricht onder fysiologische omstandigheden moet stabiliseren (deze wordt bepaald door het zenuwstelsel en de spier).

<u>Collageen</u>

Vermoedelijk speelt de codering voor proteïnen van de verschillende types collageen in het bindweefsel een belangrijke rol in de pathogenese. (15) Zo zou een abnormale ratio van collageen type III ten opzichte van type I een belangrijke rol kunnen spelen. (1) (13) Type 1 collageen heeft een hoge treksterkte en is het frequentst voorkomend type collageen in ons lichaam. Het komt voor in pezen, gewrichten, huid, gemineraliseerd bot en zenuwreceptoren. (1) Type 3 collageen is veel minder georganiseerd en veel rekbaarder en komt vooral voor in darmen, huid en bloedvaten. (12) Een toegenomen III/I ratio zorgt dus voor minder stevig en fragieler bindweefsel wat erfelijke laksiteit of verminderde stijfheid van het weefsel geeft. (16) Recent wordt ook aan mutaties in genen die coderen voor type 5 collageen een mogelijke rol in JHS toegedicht. Type 5 collageen reageert met type 1 tijdens de fibrillogenesis en speelt een rol in de regulatie van de dikte van de fibril. Een

wijziging in deze interactie kan leiden tot dunnere, fijnere en minder georganiseerde collageen fibrillen. Meer bepaald zou volgens Malfait et al de interferentie van collageen type 5 met het N-propeptide van beide alfa-ketens (α_1 en $\alpha_{2)}$ van het type I collageen verantwoordelijk zijn voor de typische ED-achtige symptomen zoals laksiteit van de huid en subluxatie en dislokatie van gewrichten. (17) (2). Deze afwijking in het collageen is voor een groot deel afhankelijk van de genetische voorbeschiktheid.
In het bindweefsel is naast collageen ook elastine aanwezig. Elastine ondergaat extensie onder relatief kleine krachten, en keert volledig terug in zijn oorspronkelijke status als de kracht wordt verwijderd. Met ouder worden verandert de textuur van elastine en vermindert de elasticiteit, waardoor hypermobiliteit op oudere leeftijd minder opvallend wordt (en JHS dus moeilijker te diagnosticeren wordt).

Bot oppervlakten

Er zijn gewrichten waarbij de stabiliteit grotendeels afhankelijk is van de botoppervlakten zoals het ellebooggewricht, waar 'bot locking' in hyperextensie voorkomt. Ook in de enkel wordt de laterale beweging grotendeels gelimiteerd door bot. Er zijn echter ook gewrichten die weinig gelimiteerd zijn door botoppervlakten zoals de knie: de stabiliteit hier hangt af van ligamenten (kruisbanden en collaterale ligamenten). De vorm van articulerende gewrichten, bepaald door bot en kraakbeen, is waarschijnlijk erfelijk.

Neuromusculaire controle

Congenitale GJH is op zich niet voldoende om gegeneraliseerde gewrichtsinstabiliteit te veroorzaken. Slechts 10% van de personen met GJH heeft symptomen. (18) Een genetische voorbeschiktheid is nodig, maar daarnaast speelt de aanwezigheid van verminderde proprioceptie en spierhypotonie ook een rol. Deze rol blijft echter nog onvoldoende onderzocht. (19) Zeker is wel dat verminderde proprioceptie ook verminderde gewrichtskinesthesie en ruimelijke oriëntatie geeft. (20) (21) (22) (23) (24) Pre-mature osteoartritis die geassocieerd voorkomt bij verschillende neurologische aandoeningen (vb syringomyelia, tabes dorsalis) bewijst de beschermende rol van het zenuwstelsel op de gewrichten tijdens het normale leven. Dat al deze aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, osteoartritis kunnen veroorzaken illustreert het belang van volledige integriteit van de afferente proprioceptieve boog en de efferente controle van de spiertonus. Ook de integriteit van het golgi-systeem in de pezen en in de spierspindels is belangrijk om de bewegingsrange van het gewricht te bepalen.

Concluderend kunnen we stellen dat zowel collageen wijzigingen, botoppervlakte factoren als neuro-musculaire controle via het centraal zenuwstelsel een rol spelen in pathogenese van JHS. Deze 3

mechanismen zorgen voor een verhoogde gewrichtsmobiliteit en een verminderde sensorische feedback, beide essentieel voor de stabiliteit van een gewricht. Hierdoor is er een abnormale belasting van de gewrichten en komt er een biomechanische belasting op de omliggende weefsels. Dit leidt tot pijn, gewrichtsbeschadiging en de symptomen van JHS. (25) (26) (27) (28)

1.3 Prevalentie

Het is moeilijk om een juist cijfer op de prevalentie van hypermobiliteit te plakken. Het is afhankelijk van geslacht, etniciteit en leeftijd. De prevalentie vermindert met de leeftijd, komt meer voor bij vrouwen dan bij mannen en komt meer voor in Afrika en Azië dan in de caucasische bevolking. (2) Bij kinderen is de prevalentie tussen 10 en 25%. Bij volwassenen 5% in de USA; 25-38% in Irak en zelfs tot 43% in een stam in Nigeria. (2) De prevalentie van JHS is nog onduidelijker. De klinische literatuur beschrijft EDS als een zeldzame aandoening die voorkomt in 1/5000; waarvan JHS/EDS-HT, EDS klassiek type en EDS vaculaire type de meest frequente types zijn. (29) Maar de klinische praktijk suggereert een hogere prevalentie van JHS/EDS-HT met een frequentie van 0,75-2% in de algemene populatie. (18) Hoe dan ook wordt stilaan duidelijk dat JHS geen zeldzaam probleem is. Sommige statistieken achten JHS verantwoordelijk voor 1/5 van alle musculoskeletale verwijzingen bij kinderen en volwassenen. (4)

1.4 Kliniek

We opteren ervoor eerst de globale evolutie te schetsen en vervolgens de verschillende deelsymptomen afzonderlijk te belichten.

1.4.1 Algemeen: evolutie

Gewrichtshypermobiliteit (GJH) wordt enkel joint hypermobility syndrome (JHS) als er klachten aanwezig zijn. Niet iedereen met GJH wordt een patiënt. Een van de kenmerken van JHS is de klinische heterogeniciteit. Sommigen hebben weinig tot geen klachten, en de GJH is dan louter een toevallige vondst bij het klinisch onderzoek, soms aanwezig in slechts een paar gewrichten, maar soms ook veralgemeend. Deze heterogeniciteit bemoeilijkt de diagnose.
Hypermobiliteit is ook niet altijd een nadeel. In sporten zoals ballet, turnen en dansen is het zelfs duidelijk een voordeel. (15) Ook bij muzikanten kan het een voordeel zijn, ze kunnen bijvoorbeeld gemakkelijker moeilijke akkoorden aan door hun hypermobiele vingers. Personen met hypermobiliteit zullen dan ook gemakkelijker voor deze sporten en hobby's kiezen. Het is dus niet zo dat ballet of turnen de primaire oorzaak van hyperlaksiteit is. Door het voordeel dat personen met hyperlaksiteit in deze sporten hebben, zijn ze gewoon oververtegenwoordigd in deze sporttakken: tot 90% prevalentie bij balletdansers (30) (31) , 66% bij dans-studenten. (32), tussen 33 en 42% in

professioneel voetbal (33) (34) en 24% in amateur rugby (35). Hoewel ze meer risico op musculoskeletale klachten hebben, kunnen ze mede dankzij de hypermobiliteit een hoog prestatieniveau halen. De training van op zeer jonge leeftijd zal overigens hyperlaksiteit bij alle turners en dansers (ook deze zonder GHJ) in de hand werken.
De personen met GJH, maar zonder chronische musculoskeletale klachten die meer dan 3 maanden aanslepen, worden beschouwd als de 'copers'. Dit wil niet noodzakelijk zeggen dat ze symptoomvrij zijn, maar wel dat ze op een goede manier met de eventuele klachten en ongemakken die kunnen voorkomen omgaan.

De symptomen beginnen vaak mild in de kindertijd en kunnen potentieel verergeren bij volwassenen. (36) Er zijn meestal meerdere symptomen aanwezig bij JHS. Deze kunnen erg verschillend zijn in aard en ernst bij verschillende individuen. Soms is het moeilijk om de klachten te matchen met de patiënt die je voor je hebt. De patiënt die je ziet, beweegt vrijwel normaal. (37) Hierdoor wordt patiënt vaak niet begrepen en kan deze zelfs gezien worden als een hypochonder en kan het label 'psychosomatische problematiek' op zich geplakt krijgen. (13)
Kinderen met GJH kunnen asymptomatisch zijn, (38) maar meldingen van klachten komen toch steeds meer voor. Zo zijn groeipijnen bij kinderen, vooral in de omgeving van de knie vaak "miskende" symptomen van JHS. (7) (39) In deze fase kunnen er ook al enkele geassocieerde neurologische symptomen optreden zoals een vertraagde motorische ontwikkeling, milde hypotonie, coördinatie problemen. (39) (40) Andere studies bevestigden de associaties met motorische ontwikkelings achterstand niet. (41) (38) Het is onvoldoende geweten waarom sommige hypermobiele kinderen symptomen en pijn krijgen, en anderen niet.
Symptomen kunnen gedurende het volledige leven mild zijn, maar JHS kent meestal een progressief verloop met het ouder worden. Als er progressie is naar een volgende fase, ontstaat er gradueel meer pijn. De voornaamste klachten zijn meerdere weke delen blessures, gewrichtspijn, spinale instabiliteit en dislokaties. Er kunnen ook al complicaties van overbelasting in de dragende structuren optreden zoals bekkenbodemverzakking, hernia, varices,..

In een verdere fase gaat de pijn toenemen. Jong volwassenen hebben meest frequent last van artralgie en myalgie, meestal beperkt tot een paar gewrichten en wisselend van lokalisatie. Nadien wordt de pijn meer persisterend en gegeneraliseerd. De pijn is frequent asymmetrisch en wisselend in intensiteit en lokalisatie. Er is zelden een vermindering van levenskwaliteit in deze fase. De aanhoudende stress waar de gewrichten aan blootgesteld zijn, kan zorgen voor een verminderde mobiliteit waardoor diagnose stelling moeilijk wordt. Naar het einde van deze fase toe kunnen chronische pijn, rugpijn en spierpijn de dagelijkse activiteiten beginnen te beperken.

In een nog verdere fase kan de pijn zo wijd verspreid worden dat de patiënt de last niet meer kan lokaliseren. Er is continu matige tot ernstige achtergrondpijn aanwezig, die door banale stimuli kan escaleren. Dit proces noemt centrale sensitisatie, en vindt ook plaats bij reumatische ziekten zoals RA, lupus,.. Centrale sensitisatie zou in het centrale zenuwstelsel veranderde neuronale plasticiteit geven (de amygdala heeft een groter volume bij hypermobiele patienten dan bij de controle groep). Verder is het volume van de gyrus cingularis en pariëtale lob van de hersenen verminderd. (42) Deze bevindingen zijn ook beschreven bij andere syndromen zoals fibromyalgie. (43)
Onaangepaste percepties vormen het gedragsequivalent van de veranderingen in neuronale plasticiteit gedurende centrale sensitisatie: uitvergroten van pijn, en zelfs kinesiofobie. (44)
Deze onaangepast percepties ontstaan vaak na pijnlijke events. Men krijgt angst om deze pijn opnieuw te ervaren, en men gaat beweging vermijden in plaats van de confrontatie met het probleem aan te gaan. Hierdoor vermindert de fysieke activiteit, waardoor de fysieke mobiliteit wordt beperkt en deconditionering ontstaat. Door beperking van de fysieke activiteit, is er een verlies van spierkracht, verminderde flexibiliteit en verminderde aerobe capaciteit. Een viscieuze cirkel kan ontstaan: kinesiofobie leidt tot minder beweging, wat dan weer meer pijn en ongemak geeft, wat op zijn beurt weer leidt tot meer kinesiofobie. (45) Kinesiofobie is volgens een studie van Grahame et al de belangrijkste prognostische determinant bij JHS. (46) Ook verstijving van de gewrichten kan door spierdeconditionering en atrofie optreden. Deze verstijving bemoeilijkt de diagnose in deze invaliderende fase.
Symptomen die dan frequent genoemd worden zijn brandend gevoel (dysesthesie), perifere paresthesie, gegeneraliseerde spierhypersensitiviteit voor een aantal verschillende fysische en chemische stimuli zoals licht, geluid, geuren,… In dit stadium wordt vaak de diagnose CVS of fibromyalgie naar voor geschoven, omdat vermoeidheid een van de belangrijkste klachten is.

Uiteindelijk kan er in de meest geavanceerde fase angst en depressie ontstaan. Door de deconditionering en pijn kan ook obesitas ontstaan. Dit alles kan ervoor zorgen dat iemand niet meer in staat is om te gaan werken en chronisch ziek wordt. Vooral door de chronische pijn en gastro-intestinale dismotiliteit komen mensen verder in een neerwaartse spiraal. Ze verliezen hun zelfstandigheid, mobiliteit, zelfredzaamheid en zelfvertrouwen. De levenskwaliteit gaat er sterk op achteruit. (47) Pijnmedicatie helpt niet meer, chronisch gebruik van opoïden stijgt in deze stadia. Dit middelenmisbruik geeft nog eens extra neveneffecten.

In dit verband moet misschien nog aangestipt worden dat pijngrens een complex fenomeen is. JHS interageert misschien met een reeds bestaande onafhankelijke variabiliteit in pijn sensitiviteit. Er zijn proteinen zoals catechol-o-methyltransferase die betrokken zijn in aspecten van pijn

neurotransmissie. Hier kan genetische variatie in bestaan. (48) Misschien is het ook hierdoor dat meer vrouwen symptomen hebben bij JHS dan mannen, vrouwen hebben vaak een lagere pijngrens. De lagere pijngrens kan de terugkerende pijnvolle sensaties en ziekteprogressie vergemakkelijken.

1.4.2 Deel symptomen

1.4.2.1 Musculoskeletaal

1.4.2.1.1 Gewrichtspijn

Gewrichtspijn is vaak de hoofdklacht bij JHS. Door gewrichtsinstabiliteit zijn er excessieve bewegingen van articulerende oppervlakten in niet fysiologische richtingen. Door de excessieve bewegingen komt er stress op gewichtsoppervlakken, ligamenten en omliggende structuren. (27) De nociceptieve afferente zenuwen worden hierdoor geprikkeld en dit geeft pijn. Kniepijn is hierbij de meest frequente klacht. (22) Stabilisatie van het kniegewricht wordt voorzien door actieve (neuromusculaire) en passieve (gewrichtkapsel en ligamenten) componenten. Bij hypermobiele individuen is er verminderde stijfheid van de passieve elementen, wat hypothetisch het risico op knieblessures, in situaties waar grote stabiliteit nodig is, verhoogd (zoals bij landen, springen, pivoteren). Deze bevinding wordt bevestigd in recente meta-analyse: bij individuen met GJH is er een verhoogd risico op knie blessures, maar geen veranderd risico op enkelblessures, in tegenstelling wat in vroegere studies aangetoond werd. Sportbeoefenaars tussen de 9 en 39 jaar met gewrichtshypermobiliteit en een Beightonscore van ≥4/9 hadden 5 keer meer risico op knie blessures, vooral tijdens contactsporten. (49) Voorste kruisband letsels zijn meer frequent bij volwassenen met Beighton score van meer dan 6/9 en kniehypermobiliteit in de niet aangedane knie. (50) Groeipijnen bij kinderen en adolescenten of een voorgeschiedenis van groeipijnen zijn een frequente klacht.

De mechanische stress heeft ook degeneratieve gevolgen: De botmassa wordt lager (51) (52) en zorgt mogelijk voor het ontstaan van vervroegde osteo-artritis. (53) (54) (55) De degeneratieve veranderingen kunnen dan weer bijdragen tot perifere en nociceptieve pijn. De impact van osteoarthrose op JHS is nog niet heel duidelijk, verder onderzoek is hiervoor nodig.
Personen met JHS wandelen ook met grotere beweginguitslag in de gewrichten (heup en knie). Door de verhoogde gewrichtsmobiliteit komt er meer mechanische stress op het kraakbeen. Repetitieve microtraumata kunnen ontstaan en dit kan de ontwikkeling van osteoartritis bevorderen. (56) Een andere mogelijkheid is dat JHS binnen zijn spectrum van nog weinig gekende gekende bindweefselaandoening, een belangrijke verantwoordelijkheid draagt in de ontwikkeling van osteoartritis. (57) (58)

1.4.2.1.2 Proprioceptie

Proprioceptie geeft de hersenen informatie over de positie van de gewrichten en pezen, wat belangrijk is voor gewrichtsstabilisatie. Verminderde proprioceptie en neuromusculaire controle geeft hoger risico op blessure in hypermobiele individuen. (59) (60) Hypermobiliteit kan de statische collageen componenten, zoals ligamenten en gewrichtskapsel, aantasten, waardoor de stabiliteit vermindert. Er wordt nu ook gedacht dat dynamische componenten, gecontroleerd door het centraal en perifeer zenuwstelsel, ook betrokken kunnen zijn. (61) (60)

De verminderde proprioceptie kan veroorzaakt worden door schade aan de mechanoreceptoren. (62) Door de verminderde proprioceptie worden de extreme bewegingsuitslagen minder goed herkend, waardoor een nog onstabieler gewricht wordt gevormd door de omliggende structuren nog verder uit te rekken. Vooral de mogelijkheid om de juiste eind grens van de mobiliteit te lokaliseren is verminderd. (2) Gewichtsbelasting met hyperextensie van de knieën, gecombineerd met verminderde motorische controle door slechte proprioceptie en verminderde spierkracht, kan microtraumata en abnormale belasting van de knie induceren, wat kan resulteren in kniepijn. Behalve gewrichtspijn is een ander gevolg verminderde fijne motorisch controle, wat zich kan uiten in een slordig handschrift en vertraagde coördinatie (63).

1.4.2.1.3 Spierpijn

Spierpijn komt ook voor. Dit uit zich initieel vaak enkel als verminderde spierkracht en explosiviteit. (64) Verminderde spierkracht is gezien bij niet symptomatische 8 tot 10 jarigen met latere JHS in vergelijking met een controle groep. (65) Ook een studie van Fatoye et al toonde aan dat er bij hypermobiele kinderen tussen 9 en 13 jaar verminderde isometrische kracht bij knie extensie en flexie was in vergelijking met de controle groep. (22) Er zijn echter andere studies die deze verminderde spierkracht bij kinderen niet bevestigen. (66)

Deze spierpijn uit zich vaak als niet specifieke rugpijn. Door de verminderde spierkracht en proprioceptie worden de belangrijke stabilisatiespieren van de rug sneller vermoeid, waardoor vaak “core” klachten zoals niet specifieke rugpijn ontstaan (2). Hyperlordose wordt vaak gezien. Er is ook een verhoogde prevalentie van spondylolyse en scoliose, die beide ook kunnen leiden tot rugpijn.

1.4.2.1.4 Subluxatie/dislokatie

Daarnaast geeft de hypermobiliteit ook een voorbeschikking voor weke delen traumata, subluxaties en soms zelfs volledige dislokaties. (67) Instabiliteit, vooral in schouders, glenohumeraal (68), knieschijven, kaken en kleine gewrichten, kan klachten geven. Instabiliteit kan tot microtraumata op de gewrichtsoppervlakten leiden, wat via adaptatie en compensatie van bewegingen, dan weer overbelasting in andere delen van het bewegingsstelsel kan veroorzaken.

1.4.2.1.5 Overbelastingsletsels

Recente literatuur toont aan dat het gangpatroon bij JHS anders is. JHS heeft rechtstreekse consequenties op de biomechanica van het gewricht, wat kan bijdragen tot overbelastingsletsels. Enthesopathieën kunnen optreden zoals tendinitis, synovitis, bursitis, tenosynovitis en fasciitis. Recidiverende of chronische inflammatie kan tot verdunning en spontane ruptuur van pezen en ligamenten leiden. (8) (69) Overbelastingsletsels, vaak veroorzaakt door minimaal uitlokkende factoren, kunnen leiden tot verminderde activiteit om zo de gewrichten te sparen. Hierdoor kan een neerwaartse spiraal van verminderde activiteit ontstaan door angst voor pijn. Dit kan leiden tot deconditionering. (70) (16) (27)

1.4.2.1.6 Neurologische symptomen

Er zijn verschillende studies die neurologische symptomen aantonen zoals compressie neuropathie en perifere neuropathie. (71) De oorzaak zou kunnen zijn dat door abnormale stress op de omliggende structuren rond een gewricht er een grotere kans op (sub)luxatie van de zenuwen aanwezig is. Hierdoor kan neuropatische perifere pijn ontstaan met als voornaamste klacht paresthesieën. (69)

Ook complex regionaal pijn syndroom type 1 en 2 is beschreven bij JHS (72), net zoals tarsaal en carpaal tunnel syndroom (73) (74) en oculaire ptose. Verder zijn ook veranderingen in de neuromusculaire reflexen beschreven, waardoor onhandigheid en instabiliteit kan ontstaan. (2)

1.4.2.1.7 Chronische pijn

Chronische pijn begint sluimerend, en is niet gelinkt aan bepaald lichaamsdeel of een specifieke blessure. Het is veelal een verergering van bestaande gewrichts of spinale pijn. Het begin van de symptomen kan vaak gelinkt worden aan het moment waarop sport of recreationele activiteiten opgedreven zijn in de adolescentie. Er kunnen verschillende triggers aanwezig zijn zoals fysieke activiteit, een auto-ongeval, een traumatische gebeurtenis, maar even goed kan het idiopatisch beginnen. (5) Het komt vaak tot uiting wanneer adolescenten beginnen deel te nemen aan competitiesporten.

Er is vaak associatie van hyperalgesie en allodynie. Gegeneraliseerde hyperalgesie bij volwassenen komt vaker voor bij EDS-HT vergeleken met een gezonde controle groep. Door centrale sensitisatie zijn personen met JHS meer gevoelig aan pijn en vermoeidheid. De reden waarom deze opregulatie van de hersengevoeligheid plaatsvindt, is niet gekend. De pijngrens verlaagt met het opkomen van de pijn. De pijngrens kan zo laag worden, dat het centraal zenuwstelsel al een reactie op pijn uitzendt bij minimale of zelfs afwezige provocatie. Een hypothese is dat de opregulatie van het centraal zenuwstelsel het ontstaan van chronische pijn kan veroorzaken. Deze adaptatie van het centrale

zenuwstelsel is waarschijnlijk zelfs bedoeld als een compensatoir mechanisme om het lichaam te beschermen tegen de gewrichtsinstabiliteit en het gebrek aan proprioceptie. (70)
De chronische pijn is meestal resistent aan orale analgetica en kan verergeren bij bewegingen. (75). Hierdoor gaan veel mensen beweging vermijden, waardoor kinesiofobie ontstaat, waardoor de spieren dan weer minder gebruikt worden en deconditionering ontstaat. Zo blijft men in een viscieuze cirkel met een neerwaarste tendens, en een steeds verergerende pijn. Dit uit zich als verminderde functie, verlies van zelfstandigheid, zelfvertrouwen en zelfredzaamheid. (2) (75)

De combinatie van fysieke en psychische ontreddering is vergelijkbaar met deze bij fibromyalgie en CVS. Hierdoor kan in deze eind stadia van JHS met aanwezigheid van chronische pijn, en vaak al verstijving van de gewrichten, de diagnose van JHS soms ten onrechte niet meer gesteld worden. Deze eindstadia JHS krijgt dan vaak de diagnose van CVS of fibromyalgie. (76) (77) (78)

1.4.2.2 Extra-articulair

1.4.2.2.1 Huid

Een dunne, fragiele of lakse huid wordt vaak gezien bij JHS. (6) (15) Striae op jonge leeftijd, sneller blauwe plekken of huidkwetsuren krijgen en minder goed helen van deze wondes met abnormale littekenvorming (keloid, atrofisch of papyraceus) zijn hier een uiting van. Dit wordt veroorzaakt door dat de structurele proteinen zoals collageen, fibrilline en fibronectine niet zo stevig of geordend samen kitten in vergelijking met de huid van andere personen. Er is geen behandeling voor. Daarom is een goede algemene verzorging van de huid, vermijden van trauma en aandacht voor wondheling belangrijk.
Striae worden normaal vooral veroorzaakt door overgewicht, langdurig gebruik van corticoïden, bij Cushing syndroom of na een zwangerschap. Ze komen meestal voor op de lage rug of op de buik. Bij JHS kunnen deze striae op abnormale plaatsen zoals de elleboog, borst, onder de armen en op de binnenkant van het dijbeen voorkomen.

1.4.2.2.2 Vasculaire symptomen

Als je de stolling van iemand met JHS test, zouden hier geen afwijkingen mogen aanwezig zijn. Indien dit toch het geval is, is JHS niet de oorzaak. Dat er verhoogde bloeding en sneller voorkomen van wondjes aanwezig is bij JHS, komt omdat de huid dun en fragiel is, en de kleine capillairen sneller worden beschadigd. Slechtere wondheling komt vooral in het klassiek type van EDS voor, maar ook in het hypermobiele. Dit komt vaak pas tot uiting na een operatie. Bij JHS moet men altijd rekening houden met het risico op slechtere wondheling. Hier moet altijd aan gedacht worden bij het overwegen van heelkunde. (79) Andere vasculaire symptomen geassocieerd met JHS zijn varices, (54)

(2), blauwe plekken (80) (2) en het syndroom van Raynaud. (81)

1.4.2.2.3 Moeheid

Van de personen met JHS geeft 84% (vooral vrouwen) aan moe te zijn. In het dagelijkse leven hebben ze evenveel last van de moeheid dan van pijn. De factor moeheid wordt door de omgeving heel vaak onderschat en geminimaliseerd. Het moe zijn zou te maken hebben met slaapstoornissen, concentratie problemen, verminderd sociaal functioneren en minder positief omgaan met moeheid en ernst van de pijn. (82) (59) Vaak is een wijd spectrum van symptomen gerelateerd aan moeheid. De CVS criteria worden door JHS patiënten ook vaak behaald. Chronische moeheid wordt in 28% gerelateerd met JHS in de eerste deccenia van het leven, met een piek bij 40-plussers (tot 90%). (64) Andere oorzaken van vermoeidheid moeten uitgesloten worden. Een bloedname om anemie, endocriene aandoeningen (zoals minder actieve schildklier of bijnieren), aanhoudende of recidiverende infecties of inflammatie, vitamine tekort, (zoals B12, foliumzuur, vitamine D) en orgaanstoornisen zoals nier of leverproblemen op te sporen is hiervoor aangewezen.

JHS begint meestal met musculaire last in kader van vermoeidheid: gemakkelijker vermoeid, inspanningsintolerantie, subjectieve spierzwakte. 's Morgens valt de vermoeidheid mee, maar naarmate de dag vordert daalt het energieniveau bij de dagelijkse activiteiten en sportactiviteiten. Ze hebben meer pauzes nodig om dingen gedaan te krijgen. Patiënten die aan sport doen slaan deze eerste fase vaak over. Naarmate JHS evolueert, wordt de vermoeidheid erger. Uiteindelijk evolueert het naar een gevoelen van continue moeheid. Ochtendstijfheid kan voorkomen, net als gewrichtsstijfheid, post-inspannings malaise, slechte slaapkwaliteit,…
De 2 grote oorzaken voor vermoeidheid zijn spierzwakte en slaapproblemen. Spierzwakte en hypotonie zorgen dat de posturale spieren overgeactiveerd worden, wat leidt tot vermoeidheid. Uiteindelijk geeft dit ook een slechte posturale controle. Op lange termijn veroorzaakt dit persisterende structurele wijzigingen van de spieren. (20) (21) (22) (23) (24) De beste behandeling hiervoor is verhogen van de spieractiviteit (dus oefentherapie) om vallen en verkeerde bewegingen te voorkomen.

Veel mensen met JHS melden een minder verkwikkende slaap. (83) (84) Er zijn verschillende verklaringen mogelijk om het verband tussen slechte slaapkwaliteit en JHS te verklaren. Zo kan nachtelijke musculoskeletale pijn zorgen voor slaapfragmentatie en problemen met inslapen. (67) Een andere mogelijkheid is het frequenter voorkomen van het restless legs syndrome. (85) Nog een andere mogelijkheid is nachtelijke bovenste luchtweg obstructie: hypotonie en laksiteit van de pharynx kunnen aanleiding geven tot periodische nachtelijke obstructie met snurken en apnees, wat

tot ontwaken leidt. (86) Ook gastro-oesophagale reflux kan zorgen voor bovenste luchtweg irritatie. Ook andere geassocieerde pathologiën zoals coeliakie en respiratoire insufficientie kunnen vermoeidheid verergeren.
Ook de orthostatische intolerantie kan effect hebben op vermoeidheid. Moeheid, kortademigheid en lethargie zijn frequent bij posturaal orthostatische tachycardie syndroom. (87) Deze cardio-vasculaire dysfunctie heeft een rol in vermoeidheid gerelateerde invaliditeit.

1.4.2.2.4 Hoofdpijn

Migraine is drie keer zo frequent bij JHS dan bij een controlegroep, beschrijft een studie van Bendik et al. De tot nu toe ongerelateerde witte stof lesies gezien bij migraine kunnen geassocieerd zijn met spasmen in de middenste cerebrale arteries. Intracraniele vasculopathie kan een mogelijke oorzakelijke factor zijn voor de migraine. (88) Deze verhoogde prevalentie wordt bevestigd in andere studies. (89) (90) Migraine treedt ook op vroegere leeftijd op bij JHS dan bij een controle groep (12,6 vs 17 jaar). Dit kan nuttig zijn in het stellen van de diagnose van JHS. Bij een migraine die reeds begint op zeer jonge leeftijd, kan dit in het achterhoofd gehouden worden en zou men de Beighton score zeker moeten nagaan. Migraine kan als alarm-symptoom voor toekomstige symptomen geassocieerd met JHS dienen. (90)
Er zijn ook enkele epidemiologische overeenkomsten tussen JHS en migraine zoals een hogere prevalentie bij vrouwen in de twee gevallen, variabele expressie tussen verschillende individuen, invloed van externe factoren zoals stress, angst, onderliggende ziektes en hormonale invloed. (90)
Hoofdpijn kan echter ook uitgelokt worden door een overgebruik van pijnmedicatie, wat door de musculoskeletale klachten en chronische pijnklachten, ook nog al eens kan voorkomen bij JHS. (67)
Verder kan hoofdpijn ook voortkomen uit nekpijn. Cervicale hypermobiliteit of dysfunctie kan een oorzakelijke factor zijn voor nekpijn en blokkages. (91) Ook temporomandibulaire gewrichtsdysfunctie kan secundaire hoofdpijn geven (meestal type spanningshoofdpijn). (92) (93)

1.4.2.2.5 Viscerale pijn

1.4.2.2.5.1 Pan-GI dysmotiliteit

De associatie is voor de eerste keer beschreven door Hakim and Grahame. Patiënten met JHS hebben significant meer gastro-intestinale symptomen in vergelijking met de controlegroep, rekening houdend met leeftijd en geslacht. 37% uit de groep met JHS hebben gastro-intestinale symptomen, bij de controlegroep is dit 11%. Er is een link tussen gastro-intestinale symptomen en dysautonomie, maar hoe deze link juist in elkaar zit, is nog niet gekend. (94)

De meest frequent geziene pathologieën in de onderbuik zijn chronische constipatie (95) al dan niet in associatie met een dolichocolon (14), spastisch colon en veranderd stoelgangspatroon, rectocoele (96), dysfunctionele darm evacuatie (DES) (97) en een opgeblazen gevoel. In de bovenbuik is dit nausea, abdominale pijn, dyspepsie, post-prandiale last, reflux, hiatus hernia en braken. Zeer frequent treden functionele gastro-intestinale stoornissen (IBS) op. In een studie van Zarate in 2010 met 129 personen met JHS, heeft 49% functionale gastro-intestinale klachten. Dit is drie keer zo veel dan in de controlegroep (17%). (95) JHS en functionele gastro-intestinale stoornissen delen veel overeenkomsten en associaties met dezelfde ziektes. Om een associatie met organische gastro-intestinale stoornisen (IBD) vast te stellen zijn studies voorlopig te klein en te geselecteerd (enkel met personen die reeds specifieke hulp zoeken voor hun gastro-intestinale problemen) om representatief te zijn voor de meeste patiënten met JHS. In een studie van Danese en Castori in 2011 met 31 personen met JHS, had 16% coeliakie. In de normale populatie is dit slechts 1%. (98) In een studie over de associatie van IBD en GJH, had bij populatie patiënten met crohn 70% GJH, bij een populatie met colitis ulcerosa was dit 36%. (99)

Het probleem om een oorzakelijk verband tussen hypermobiliteit en viscerale pijn te vinden is dat er geen constant anatomisch milieu bestaat, waardoor het moeilijk is een echte oorzaak van viscerale pijn te bepalen. De evolutie van viscerale pijn is niet zo goed begrepen als deze van musculoskeletale pijn. De prevalentie van recidiverende abdominale pijn zou stijgen bij ouder worden. (64) De adaptieve respons op intestinale stimuli impliceert beide takken van de sensorimotorische reflex. De mechanoreceptor bevat afferenten en de efferenten die instaan voor de viscerale spieractiviteit. (100) Er is een verhoogde reactie op de viscerale stimuli dankzij de afferenten (lagere pijndrempels door stijgende viscerale compliantie), en een pijnlijke reactie door een abnormale sensorimotorische reflex. In een studie van Iturrino in 2012 is aangetoond dat compliantie van de colonwand verantwoordelijk is voor 25% van de variatie in gas en pijnsensatie in gezonde personen. Excessieve laksiteit van de colonwand zou kunnen dienen als trigger voor viscerale hypersensitiviteit. (101)

1.4.2.2.5.2 Urogenitale problemen

JHS is geassocieerd met bekkenbodemdysfunctie. Er zijn verschillende oorzaken beschreven. Een eerste is dat door het afwijkende collageen het bindweefsel onvoldoende steun biedt en de bekkenbodem matig functioneert. Andere mogelijke beschreven oorzaken zijn dysfunctie door veranderingen in de anatomie van de blaas en het bekken. Op neurologisch vlak kan er aantasting zijn van het sympatisch zenuwstelsel dat de blaas controleert, een psychogene stoornis of blaasdysfunctie. Ook problemen zoals chronische constipatie kunnen de blaasfunctie verder verstoren. Dit uit zich als urinaire incontinentie, urogenitale prolaps (102) , urinaire dysfunctie (97), pijnlijke blaas syndroom (14), enuresis en urineweginfecties.

Pelvische pijn zoals dysmenorrhea, dysparunie en vulvodynie komt ook voor. (103) (104) Hier is nog geen behandeling voor. Bij de dysmennoree is er soms ook aanwezigheid van polycystische ovaria, endometriale cysten, uteriene leiomyoma's, endometriale hypertrofie of endometriosis.

1.4.2.2.6 Autonome dysfunctie

Symptomen van autonome dysfunctie zijn palpitaties, orthostatische intolerantie, duizeligheid, syncope, hoofdpijn, verminderde concentratie, irritatie, Raynaud fenomeen, klamme handen, moeheid en warmte intolerantie. (94) (105) Posturaal tachycardie syndroom (POTS) is goed gedocumenteerd in associatie met JHS. (106) Deze autonome dysfunctie symptomen zijn vaak een van de eerste symptomen die opgemerkt kunnen worden, ze zijn vaak al op kinderleeftijd aanwezig. Autonome symptomen komt bij JHS bij 78% voor, in de controlegroep slechts bij 10%. (105) (107) Mogelijke verklaringen voor deze symptomen zijn verhoogde vasculaire distensie, verzwakte vaatelasticiteit, gestoorde sympathische controle en deconditionering secundair aan inactiviteit. (108) (94) Of deconditionering een secundaire of een oorzakelijke factor is, is niet duidelijk. (14)

1.4.2.2.7 Angststoornissen, depressie , slapeloosheid

Er is een hogere prevalentie van angststoornissen aangetoond in studies bij JHS. (109) (110) Angststoornissen, agorafobie en fobieën in het algemeen zijn geassocieerd met JHS, majeure depressie en algemene angststoornissen niet. (111)
Door de angst hebben personen met JHS een hogere gevoeligheid voor pijn dan personen zonder hypermobiliteit. Hierdoor kan nog meer angst om te bewegen ontstaan, waardoor deconditionering ontstaat, wat dan weer leidt tot nog meer pijn en angst. Niet enkel biomechanische factoren zijn dus belangrijk in in het ontwikkelen van een chronisch pijnsyndroom, ook de psychosociale factoren spelen een rol. Op lange termijn kan dit vermijdingsgedrag leiden tot depressie en dysfunctie, wat dan weer de viscieuze cirkel nog een stapje verder neemt. Door depressie en dysfunctie, is er nog minder beweging en dus meer deconditionering, het ontstaan van meer pijn en meer angst om te bewegen.

Ook recent ontstaan van musculoskeletale pijn, kan bij angstige personen een trigger zijn om pijnlijke spiercontracties te vermijden. Een submaximaal gebruik van de spieren kan bij JHS onmiddellijk negatieve gevolgen hebben op het compensatoir mechanisme van spieractivatie om de instabiele gewrichten te beschermen. Omdat dit essentieel is voor gewrichtstabiliteit, ontstaat een verminderde balans en zelfvertrouwen wat snel kan leiden tot veel angst, vermijden van bewegingen en deconditionering. (70)

1.4.2.2.8 Verminderde werking van lokale anesthetica

Er wordt een slechtere respons op lokale anesthesie, topische zalven en injecties gezien bij JHS. (112) Het mechanisme is niet gekend maar de theorie hierachter is dat het lokaal anestheticum sneller wegdiffundeert van de plaats van injectie door de laksiteit van het bindweefsel. (112) Als huisarts kunnen we deze kennis delen met anesthesisten of de tandarts van de patiënt, die niet weet dat de patiënt JHS heeft, of die het syndroom of de invloed ervan op anesthetica niet kent. Sommigen reageren wel op een hogere dosis lokale anesthetica, sommigen zelfs helemaal niet waardoor algemene anesthesie soms de enige oplossing is.

Bij al deze bovenstaande extra-articulaire symptomen is in studies een associatie met gewrichtshypermobiliteitssyndroom beschreven, maar vaak is de causale relatie niet gekend.

1.4.2.3 Invloed op zwangerschap

Tijdens een zwangerschap worden de al hypermobiele gewrichten nog lakser door vrijzetting van relaxine. Er is meer risico op lage rugpijn (113), pelvische pijn, cervicale incompetentie, prematuur breken van de vliezen, vroegtijdige bevalling en hemorroïden. (114) Zwangerschappen hebben in deze populatie significant meer bekkenbodemdysfunctie in vergelijking met controle groep als gevolg van de zwangerschap, wat kan leiden tot urinaire en anale incontinentie. (115) Tijdens de bevalling zou het kunnen dat de epidurale verdoving minder goed werkt bij JHS.
Ook tijdens de menstruaties kan de pijn toenemen. Oestrogeen stabiliseert collageen, maar progesteron maakt het losser. Sommigen ondervinden hierdoor meer pijn in de gewrichten of neiging tot dislokatie tussen 5 dagen voor de menstruatie tot een paar dagen erna. In deze periode piekt progesteron. Om deze reden kunnen hypermobiele personen ook best geen contraceptiva gebruiken dat enkel progesteron bevat (zoals progesteron-spiraaltje). (116)

1.5 Diagnose

Hypermobiliteit is gemakkelijk te herkennen als je er aandacht voor hebt, maar ook gemakkelijk te missen als je er geen aandacht voor hebt.
Om JHS te diagnosticeren is het belangrijk om naar het volledige lichaam te kijken. Als arts moet je specifiek naar andere klachten vragen, patiënten associëren deze klachten niet zelf aan musculo-skeletale klachten. (1) Omdat symptomen vaak jaren niet herkend worden en er geen steun of begrip is van gezondheidswerkers, familie en vrienden ten opzichte van de klachten, heeft JHS een grote impact op de levenskwaliteit. (83) Een vroege diagnose gevolgd door een fase-specifiek preventie programma zou de kosten voor de gezondheidszorg en de invaliditeit sterk verminderen.
Een vroege diagnose kan ook problemen voorkomen zoals ongepaste en mogelijk zelfs gevaarlijke

behandelingen op basis van diagnoses zoals reumatoïde artritis, hypochonder of somatisatie. Ook met herhaalde fysische manipulaties moet voorzichtig omgegaan worden: ze kunnen voorspelbare schade geven zoals subluxaties, dislokaties van intervertebrale of perifere gewrichten, ruptuur van ligamenten, gewrichtskapsels, spieren en pezen. Ook heelkundige ingrepen hebben een slechtere outcome bij JHS, er moet rekening gehouden worden met pathologische fracturen door aanwezigheid van fragieler bot, een slechtere wondheling en een slechtere respons op anesthetica.

De diagnose wordt in de praktijk vaak gemist, waardoor patiënten jaren zonder diagnose leven, en families zelfs generaties lang klachten zonder een goede diagnose kunnen vertonen. Dit heeft verschillende redenen. (2)

- Algemene hypermobiliteit als uitlokkende factor voor een musculoskeletaal letsel wordt vaak over het hoofd gezien.
- Er wordt enkel gefocust op de regio van het probleem, niet op het hele lichaam. Er kunnen klinische symptomen van meerdere orgaansystemen aanwezig zijn, die niet gelinkt worden. (83)
- De arts heeft weinig kennis/ervaring ivm hypermobiliteit.
- Arts is niet op de hoogte van de relatief hoge prevalentie.
- Arts is niet op de hoogte van invloed op levenskwaliteit.
- Het wordt nog te veel beschouwd als variant van het normale.
- De klinische heterogeniciteit van JHS is belangrijk.
- Arts is niet op de hoogte van multisystemisch karakter.
- Er is geen routine klinisch onderzoek naar hyperlaksiteit.
- Er zijn geen technische onderzoeken beschikbaar (labo, genetische testen, …).
- In gevorderde stadia, bij pijn, immobiliteit of oudere leeftijd treedt er verstijving van gewrichten op waardoor de diagnose stellen moeilijker wordt omdat de hypermobiliteit minder duidelijk is.

Zelfs onder reumatologen geloofden slechts 9% dat JHS en Ehlers-Danlos hypermobiliteits type dezelfde aandoeningen waren, 42% was weinig overtuigd over de invloed ervan op de levenskwaliteit en 72% over de algemene draaglast. (117)

Hoe kunnen we deze onderdiagnose counteren?

- Bij de persoonlijke anamnese is het belangrijk duidelijk naar verschillende klachten te vragen. Het is belangrijk je niet enkel te richten op de musculoskeletale klachten, maar een volledige systeemanamnese af te nemen. Patiënten zelf gaan de klachten niet associëren, dit is de taak van de arts. De eerste klachten worden vaak veroorzaakt door een stijging in sportactiviteit of recreationele activiteiten. Ze kunnen ook beginnen na een trauma, een zwangerschap of een bevalling. Er is meestal sprake van onverklaarbare gewrichtsproblemen. (1)

- Niet symptomatische GJH kan een voordeel zijn in enkele sporten: ballet, gymnastiek en dansen. Veel niet symptomatische GJH kinderen zijn actief in het topsegment van deze sporten. Terwijl JHS leidt tot minder fysieke activiteit wegens musculoskeletale last en chronische pijn. Deze inactiviteit en deconditionering kan leiden tot kinesiofobie en nog meer pijn. Om deze reden is een bevraging over sportbeoefening en hobby's nu en in het verleden nuttig.
- Bij de persoonlijke anamese is het ook nodig na te gaan of er problemen waren als kind: zoals rug en knie problemen, groeipijnen of benigne paroxysmale nachtelijke beenpijn (118) (2). Er is soms een voorgeschiedenis van subluxaties, dislokatie, fracturen, gewrichtspijn met minimale provocatie en trager genezen van wonden dan normaal. (1)
- Net zoals een uitgebreide anamnese nodig is, is ook een goede familiale anamnese noodzakelijk. 27-65% van patiënten hebben familieleden met geschiedenis van hypermobiliteit. (119) JHS kan echter ook overgeërfd worden via de asymptomatische papa. Daarom zou een uitgebreide familiale anamnese van de beide ouders nuttig kunnen zijn.
- Vermits JHS vaak voortbloeit uit GJH, is het vaststellen van hypermobiliteit erg belangrijk.

Er kunnen een aantal diagnostische criteria gebruikt worden om de diagnose van GJH te stellen. Een eerste is de vragenlijst Hakim en Grahame die ontwikkeld is in 2003 en de naam '5 point hypermobility questionnaire' heeft gekregen. (120)
De 5 vragen zijn als volgt:
- Kan je nu of ooit met handen plat op de vloer zonder je knieën te buigen
- Kan je nu of ooit je duim buigen tot tegen je voorarm?
- Kon je als kind allerlei vreemde houdingen aannemen met je lichaam of kon je split?
- Heb je je schouder/knieschijf gedislokeerd >1 keer?
- Beschouw je jezelf als overdreven soepel?

Indien men meer dan 2 keer 'ja' antwoordt op deze vragen, suggereert dit hypermobiliteit met een sensitiviteit van 85% en specificiteit van 90%.

Een andere diagnostische tool, en misschien wel de meest gebruikte is de **Beighton score**, ontwikkeld in 1973. De score wordt berekend op 9 punten aan de hand van 5 korte klinische testjes: (foto bijlage 1)
- Hyperextensie vingers (passieve dorsiflexie 5^{e} metacarpophalangeaal gewricht ≥90°): bilateraal testen (score op 2)
- Oppositie duim – voorarm: bilateraal testen (score op 2)
- Hyperextensie knieën (≥10°) (bilat) (score op 2)

- Hyperextensie ellebogen (≥10°) bilat (score op 2)
- Wervelzuil-flexie: score op 1

De diagnose van GJH wordt gesteld indien de score ≥ 4 op 9 bedraagt bij volwassenen. De Beigthon score is matig tot goed reproduceerbaar, met een overeenkomst in score van 80-88% tussen verschillende onderzoekers bij kinderen en volwassenen. (28) (121) (122) De validiteit is ook acceptabel, een positieve test zou overeenkomen met een afwijking van de normale bewegings range met 3 standaarddeviaties (SD).

Bij kinderen raadt men aan de cut-off toch minstens 5 à 6/9 te leggen. Bij kinderen kan de status fluctueren in de tijd. In een studie bij 9 tot 14 jarigen bleven slechts 32% van de kinderen die in de eerste ronde geclassificeerd werden als GHJ, ook zo beoordeeld in de tweede ronde. Deze fluctuatie kan verklaard worden door factoren zoals groei en groeispurt. Tijdens de snelle groeifase, groeit bot sneller dan spieren en pezen, wat kan leiden tot veranderingen in gewrichtsmobiliteit. Eventueel zou de status om de 3 maanden bepaald kunnen worden, om veranderingen tijdens de groeispurt op te volgen. Door de fluctuaties gezien in deze studie, stellen de auteurs dat het beter zou zijn om de definitieve classificatie pas te maken na de puberteit. (123) Kinderen hebben een grotere gewrichtsmobiliteit en hebben minder last van recidiverende gewrichtspijn dan volwassenen. Bij kinderen is bijvoorbeeld hyperextensie van de ellebogen niet abnormaal. De score zou dan ook dynamisch moeten zijn, rekening houden met leeftijd, geslacht en voorgeschiedenis. Recente studies hebben aangetoond dat een Beighton score van ≥6 op de leeftijd van 10 jaar een voorbeschikkende factor is voor recidiverende en persisterende pijn op 14 jaar, en dat een Beighton score van ≥6 op 14 jaar een voorspeller is voor algemene pijn op 18 jaar. Met toenemende leeftijd zal de Beighton score dalen, waardoor een cutoff van ≥4 wel aan de orde is. De dalende Beighton score met de leeftijd, is ook omgekeerd evenredig met de klachten, die toenemen met de leeftijd. Artralgie, rugpijn en myalgie komen bij kinderen met JHS voor in 30% , bij 40-plussers in 80%. De paradox zit hier omdat de Beighton score gemiddeld op 33 jaar onder 4/9 valt, zelfs bij hoog symptomatische patiënten. (64) Er wordt ook geen onderscheid gemaakt in geslacht en etniciteit, hoewel er wel verschillende prevalenties zijn.

De Beighton score geeft enkel de flexibiliteit in 5 regio's weer, houdt geen rekening met andere lichaamsdelen en even min met symptomen en klachten. Een hogere score geeft niet altijd een hogere ernst van klachten weer. De Beighton score is dan ook ontwikkeld voor epidemiologisch onderzoek en was nooit bedoeld als tool voor klinische diagnose. (5) Daarom werd gezocht naar een alternatief als screening voor JHS en zo kwamen de Brighton criteria tot stand (25). De test heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit (beiden 93%).

Ook bij deze test wordt er, net zoals bij de Beighton score, geen onderscheid gemaakt in leeftijd, geslacht en etniciteit. Ook veel aspecten en algemene gevolgen van een laks bindweefsel komen niet

aan bod, zoals gastro-intestinale dysfunctie (reflux, obstipatie, incontinentie, pijn) en hyperelasticiteit van de bloedvaten (lage bloeddruk, orthostatische hypotensie, dysautonomie). Momenteel worden van de extra-articulaire symptomen enkel de huidsymptomen, varices, hernia en uteriene of rectale prolaps benoemd in de Brighton criteria. De ernst van de pijn wordt niet apart geklasseerd in de score.

Brighton criteria voor diagnose JHS:

Major criteria	≥ 4/9 Beighton score
	Arthralgie langer dan 3 maanden in 4 of meer gewrichten
Minor criteria	Beighton score van 1,2 of 3/9 (0,1,2 of 3 bij >50 jaar)
	Arthralgie (>3maanden) in 1 tot 3 gewrichten of rugpijn (≥ 3maanden), spondylosis, spondylolysis/spondylolisthesis
	Dislokatie/subluxatie in meer dan 1 gewricht, of meerdere keren in 1 gewricht
	Weke delen inflammatie: drie of meer letsels (epicondylitis, tensynovitis, bursitis)
	Marfanoïde gestalte: groot, smal, span/hoogte ratio > 1,03. Boven/onder-lichaamsratio < 0.89, arachnodactylie (positief steinberg, pols teken)
	Abnormale striae op de huid, laksiteit van de huid, dunne huid, ongewone littekenvorming
	Oog: Ptose van oogleden of myopie of antimongoloïede oogstand
	Varices, hernia, uteriene/rectale prolaps

De diagnose wordt gesteld bij 2 major criteria of 1 major criteria + 2 minor criteria of 4 minor criteria of 2 minor criteria én eerstegraads verwante met JHS.

Er zijn geen technische onderzoeken die de diagnose verder kunnen bevestigen. Het merendeel van de radiologische opnames zijn normaal. Er kunnen, in gevorderde gevallen, tekens aanwezig zijn van vroegtijdige degeneratie van de gewrichten door excessieve bewegingen van de gewrichten. Er is echter geen duidelijk bewijs dat hypermobiliteit leidt tot vroegtijdige osteoartritis(zie boven). In dynamische opnames kan aanwezigheid van hypermobiele gewrichten ook gezien worden. Dit kan wel nuttig zijn voor de differentiaal diagnose. Zo kan osteopenie of osteoporose, pneumothorax of een afwijking aan de aorta gezien worden bij het syndroom van Marfan. Laboratoriumonderzoek kan eveneens nuttig zijn om andere oorzaken van reumatische aandoeningen uit te sluiten.

1.6 Differentiaal diagnose

De differentiaal diagnose is belangrijk, omdat hier aandoeningen aanwezig zijn die mogelijks ernstige en gevaarlijke pathologische complicaties hebben. De differentiaal diagnose bestaan vooral uit andere bindweefsel aandoeningen zoals het syndroom van Marfan, osteogenesis imperfecta en Ehlers-Danlos, maar dan niet het hypermobiliteitstype.

Er zijn 3 belangrijke structurele bouwstenen die het bindweefsel vormen: collageen, fibrilline en elastine. Ze hebben allen een belangrijke functie om de elasticiteit en kracht van bindweefsel te bewaren.

In het **syndroom van Marfan** is er meestal een mutatie in het gen coderend voor fibrilline, soms een mutatie van het gen coderend voor receptor TGF-β. Hierdoor wordt het bindweefsel zwakker en fragiel. Fibrilline is vooral belangrijk in de botten, de aorta en de ogen. Dit zijn dan ook de delen van het lichaam die het meest aangetast zijn bij Marfan. De klinische symptomen variëren sterk van persoon tot persoon. Net zoals bij JHS is het syndroom van Marfan ook gekenmerkt door hypermobiele gewrichten en de daarbij horende klachten, en vaak ook platvoeten. Ook striae, hoofdpijn en chronische vermoeidheid kunnen frequenter voorkomen. Bij het syndroom van Marfan, is, in tegenstelling tot bij JHS vooral het uiterlijk opvallend. Ze zijn vaak groot, mager en hebben een grote armspanwijdte. Deze spanwijdte is vaak groter dan de lichaamslengte. Het is een van de eerste verschijnselen en ook het meest herkenbare. Vaak is er ook een lang en smal gezicht aanwezig met diep liggende ogen. Door het smal gezicht en smalle kaak, staan de tanden dicht op elkaar. Dit wordt steeds duidelijker bij het ouder worden. Ook scoliose en kyfose, pectus excavatum en carinatum kunnen geassocieerde problemen zijn verschillend van JHS en bij inspectie herkenbaar.

Een gevaarlijke geassocieerde afwijking bij het syndroom van Marfan, die niet voorkomt bij JHS, is verstijving van de aorta, wat een hoge bloeddruk tot gevolg kan hebben, en een progressieve verwijding van de aorta. Er is verhoogd risico op dilatatie, aneurysma of dissectie van de aorta. Bij onbehandelde patiënten kan dit reeds op jonge leeftijd leiden tot plotseling overlijden. Dit is de belangrijkste doodsoorzaak bij het syndroom van Marfan. Indien er een familiale voorgeschiedenis is van plotse vroege dood bij een persoon met hyperlaksiteit, is dit een rode vlag en moet aan het syndroom van Marfan gedacht worden. Deze afwijkingen moeten niet al aanwezig zijn van bij de geboorte, ze kunnen zich op latere leeftijd ook nog ontwikkelen. Ook prolaps en insufficiëntie van de mitralisklep komt voor. Er kunnen ook afwijkingen op het ECG gezien worden (ventriculaire hartritmestoornissen, verlengde AV-geleiding, ST-segmentafwijkingen). Ter hoogte van de longen hebben ze een groter risico op een pneumothorax door bullae, andere geassocieerde pathologieën daar zijn emfyseem, astma en slaapapnoe.

Verder zijn ze vaak ernstig bijziend. Lens(sub)luxtie komt bij meer dan de helft van de patiënten voor. Milde vormen geven niet veel klachten, maar het kan leiden tot visus vermindering en glaucoom. (124)

Een tweede belangrijke aandoening in de differentiaal diagnose is het **Ehlers-Danlos syndroom**(EDS). Dit is een verzamelnaam voor een aantal bindweefselaandoeningen, waaronder ook JHS of Ehlers-Danlos hypermobitily type. De herziene EDS classificatie beschrijft 6 verschillende types, te onderscheiden door hun specifieke diagnostische criteria (Villefrance criteria), vaak ondersteund door moleculair bewijs. (125) Het meest voorkomend is het vasculair, klassiek en hypermobiel type/type 3. Dit laatste komt overeen met JHS. De juiste etiologie van alle vormen van EDS is nog niet volledig gekend, vaak spelen mutaties in genen coderend voor collageen of andere bindweefselproteïnes een rol.
De belangrijkste kenmerken zijn, net zoals bij JHS, hypermobiliteit en zijn gevolgen, huid hyperextensibiliteit, vertraagde wondheling, snel blauwe plekken, vermoedheid en chronische pijn. De symptomen kunnen tussen patiënten erg verschillend zijn in ernst en aard. Sommige types kunnen ook klachten veroorzaken in andere organen zoals hart, maag, darmen, baarmoeder en bloedvaten. Bij de meeste types is de levensverwachting normaal, maar bij bijvoorbeeld het vasculair type kan aorta-ruptuur voorkomen. Bij het vasculair type is er ook verhoogd voorkomen van oppervlakkige vaatafwijkingen zoals hemorroïden en varices. Het klassiek type geeft verhoogd voorkomen van molluscoïde pseudotumoren. Dit zijn goedaardige gezwellen op plaatsen waar druk uitgeoefend wordt zoals ellebogen, knieën,… (126)

De diagnose van EDS wordt gesteld aan de hand van de Villefranche criteria. Deze houden het volgende in:

Major criteria	Gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit (≥5/9 Beighton score)
	Huid betrokkenheid **(**hyperextensibiliteit en/of zachte donzige huid)
Minor criteria	Recidiverende gewrichtsdislokaties
	Chronische (gewrichts)pijn
	Positieve familiale geschiedenis

Diagnose bij minstens 1 van de 2 grote criteria, in combinatie met minstens 1 van de 3 minor criteria.

Een derde differentiaal diagnose is **Osteogenesis Imperfecta** (OI). OI wordt meestal veroorzaakt door een mutatie in één van de 2 genen die coderen voor type I collageen. Het wordt vooral gekenmerkt door een verminderde botmassa met als gevolg fragiele botten en fracturen die spontaan of na minimaal trauma ontstaan. Het is ook geassocieerd met blauwe sclerae, kyphose of scoliose van de

wervelzuil, progressief gehoorverlies, groeiachterstand en gebitsafwijkingen. (127) Er zijn echter net zoals bij JHS ook overbeweeglijke gewrichten, blauwe plekken en vermoeidheid. De botafwijkingen kunnen leiden tot chronische pijn. Een voorgeschiedenis van multipele fracturen of spontane fracturen moet een alarmbel doen rinkelen.

Het belang van een correcte doorverwijzing moet onderstreept worden. Niet alle personen met gewrichtshypermobiliteit en klachten hebben JHS. De differentiaal diagnose is belangrijk. Criteria voor doorverwijzing zijn atypische klinische bevindingen, complexe presentatie en systemische en degeneratieve reumatische ziekten.
Het klinisch onderzoek moet bestaan uit een algemene inspectie waaruit meteen al enkele dingen kunnen opvallen zoals platvoeten en hyperlordose van de lumbale wervelzuil. Ook hyperextensie van de knie en endorotatie van de heupen kan meteen zichtbaar worden. De Beighton score kan op een snelle en efficiënte manier klinisch getest worden.

1.7 Aanpak

De aanpak bij JHS kan frusterend zijn. Er is geen optimale lange termijn oplossing. Preventieve, therapeutische en rehabilitatie strategiën zijn belangrijk om functie en levenskwaliteit te behouden. De eerste belangrijke stap in de behandeling is educatie. (37) (16) Een goede uitleg om de patiënt inzicht te geven in de complexiteit van JHS is zeer belangrijk. Het is nodig dat ze inzicht hebben in de pathologie, niet enkel aandacht hebben voor de musculoskeletale klachten, maar ook voor de extra-articulaire. Als hulpverlener is het belangrijk geduld te hebben en goed te communiceren met je patiënt, zodat ze het begrijpen. Patiënten hopen vaak op een miraceuleuze behandeling nu ze een diagnose hebben, maar deze is er jammer genoeg niet. (1) Het doel is de symptomen zo veel mogelijk te minimaliseren, en de neerwaarste spiraal te voorkomen of te doorbreken. Geen 2 patiënten zijn hetzelfde, en iedereen heeft specifieke aanpak nodig.(2)
Er is nog niet zo veel gepubliceerd over de behandeling van JHS, hoewel er de laatste jaren meer aandacht voor is. (128) (85) De sleutel tot succes in de behandeling is goede fysiotherapie. (129) (37) (2) (130) (131) Er zijn echter nog steeds te weinig studies die de effectiviteit van kinesitherapie bij JHS aantonen met als doel verminderen van de pijn. Het is ook niet duidelijk welk type oefeningen, welke frequentie en welke dosering nodig zijn. Ook de invloed van leeftijd, ernst symptomen, pijn bij aanvang, graad van instabiliteit op oefentherapie is niet duidelijk. Hierover zijn nog studies van lange duur nodig.

Een multidisciplinaire aanpak met gezondheidscoaches, kinesisten en podologen is volgens sommigen optimaal. (132) In de studie van Russek werd nog eens aangetoond dat de bouwstenen

van de behandeling educatie, fysiotherapie en aanpassing van werk en levensstijl activiteiten zijn.

Een belangrijke aanbeveling in verband met JHS is preventie. Voorkomen dat er acute pijn optreedt gebeurt met behulp van regelmatige oefentherapie met als doel verbeteren van de proprioceptie en spiertonus. Overbelasting en trauma moeten vermeden worden. Dit kan gedaan worden door fietsen, zwemmen, wandelen, pilates, yoga,… Verder is het vermijden van roken en over- of ondergewicht aan te raden. In het kader van de dagelijkse activiteiten kunnen ergonomische preventieve maatregelen genomen worden op school, thuis en op het werk. Osteoporose kan voorkomen worden door vitamine D supplementatie te geven indien nodig.

De behandeling van acute pijn gebeurt met ijs, relatieve rust, pijnstilling, taping, mobilisatie en eventueel acupunctuur. Medicatie zoals paracetamol en NSAID zijn gebruikelijk. Kinesisten moeten voorzichtig zijn bij het mobiliseren van pijnlijk gewricht in een hypomobiele regio, dit kan in een naastgelegen hypermobiele regio een exacerbatie opwekken. (1)

De chronische problematiek kan op verschillende vlakken aangepakt worden. Medicatie heeft hier geen echte rol. Een gepersonaliseerd, lange termijn oefenprogramma gebaseerd op passieve en actieve oefeningen moet gevolgd worden. Hierbij is het belangrijk dat de patiënt bereid is tijd en moeite te steken in het rehabilitatie programma. De oefeningen moeten niet enkel bij de kinesist, maar ook thuis voldoende uitgevoerd worden. (133)
Ook de specificiteit van de training is belangrijk. Het doel van kracht oefeningen is in de eerste plaats neurologische adaptatie, en hypertrofie van de spieren in de tweede plaats. (134) Het doel van uithoudingstrainingen is dan weer een belangrijk deel van reconditionering. De trage twitch type I spieren zullen ook sneller in atrofie gaan dan de snellere type II vezels. (135) Daarboven komt nog dat voor de posturale spieren (zoals de grote rugspieren) uithoudingscapaciteit cruciaal is voor het functioneren. (2)
JHS leidt vaak tot subluxaties en recidiverende kapselletsels. Daarom is opbouwen van spierkracht en spiercontrole van vitaal belang. Door de spierkracht en neuromusculaire coördinatie rond het gewricht of spinaal segment op te bouwen, zal het stabieler worden. Het doel is de proprioceptie, lichaamsstabiliteit, spiertonus, kracht en uithouding (vooral van de posturale spieren) te maximaliseren.

Hoe de oefentherapie best aangepakt wordt, is niet geheel eenduidig. Een eerste theorie zegt bewegingen in de hypermobiele range te vermijden, om het repetitieve effect van microtraumata te voorkomen. Deze theorie beschouwt de hypermobiele range als abnormaal en zegt dat patiënten

deze bewegingen moeten leren vermijden in het dagelijkse leven. De tweede theorie stelt dan weer dan de hypermobiele range normaal is voor deze patiënten. Hoewel het biomechanisch nadelig is, is dit de range waarin hypermobiele mensen bewegingen uitvoeren tijdens hun dagelijkse activiteiten, en dus ook waar de meeste stabiliteit en controle nodig zal zijn. Oefentherapie in de hypermobiele range versterkt de spieren die hier nodig zijn, zorgt voor een betere controle en dynamische stabiliteit in deze hypermobiele range. (128) (136) In 2013 is er een studie verschenen in Pediatric Rheumatology hierover. De oefeningen hadden een significant positief effect op pijn, levenskwaliteit en verbeteren van de spierkracht. Daarboven komt nog dat als oefeningen in hypermobiele range worden uitgevoerd het zelfvertrouwen, de mentale gezondheid en gedrag verbeteren. Hyperextensie van de knie kan pijn in het infra-patellair vet of anterieur kapsel uitlokken, daarom is het mogelijk dat bij de kinderen die de oefeningen van in het begin in de volledige range of motion uitvoeren, meer pijn optreedt en het moeilijker is om de oefeningen volledig pijnvrij uit te voeren. De kinderen die enkel oefeningen deden in de neutrale positie hebben dan weer enkel kracht gewonnen in de neutrale positie. Daarom besluiten de onderzoekers dat het best zou zijn te beginnen met te oefenen in de normale range, en erna over te gaan naar hypermobiele range. (137)
Bij de start van de revalidatie kan best gestart worden met oefeningen die een positief effect hebben op de lichaamsstabiliteit, proprioceptie en de proximale gewrichtsstabiliteit. In een verder verloop kan de focus verlegd worden naar kracht, uithouding, balans en coördinatie. (2)

Blijven bewegen is zeer belangrijk, een groot deel van deze patiënten heeft pijn bij beweging, waardoor ze in de loop van de tijd minder gaan bewegen en kinesiofobie kunnen ontwikkelen. (2) Het is belangrijk dat patiënten beseffen dat ze hierdoor in een neerwaartse spiraal belanden van deconditionering en dat de last hierdoor zal verergeren.
Om de oefeningen en activiteiten vol te houden en motivatie te bewaren, is het belangrijk dat deze pijnvrij zijn. In dit opzicht is patiënt-educatie ook zeer belangrijk: er is een echte aanpassing van de levensstijl nodig. Activiteiten die de pijn verergeren kunnen herkend en vermeden worden door de aanpassing van levensstijl. (138) Om deze behandeling kosten-baten effectief te houden, moet een deel van de rehabilitaite thuis gebeuren, met zo weinig mogelijk benodigd materiaal. Het rehabilitatie-programma loopt levenslang: het belang van het onderhouden van de fysieke fitheid moet benadrukt worden. Hobby's zoals recreationeel zwemmen, pilates, dansen, specifieke oefeningen op de fitness (aangeleerd door een kinesitherapeut), aquajogging, zwemmen.. zijn aan te raden. In een studie van Hakim in 2012 heeft pilates een hogere effectiviteit dan kinesitherapie, pijnstilling en pijnmanagement therapie. (139) Proprioceptie kan verbeterd worden met onder andere wobble board, trampoline en balansoefeningen. (1)

Cognitieve gedragstherapie, die al toegepast wordt voor andere chronische pijnproblematieken, zou een positief effect hebben. Deze therapie omvat het herstellen van de functionaliteit, verbeteren van de gemoedstoestand en het verminderen van invaliditeit. Door het programma verbeterde vooral de zelfredzaamheid, zelfvertrouwen en de catastrofering van de mensen. De minste verbetering was er in de intensiteit van de pijn. In de studie was geen controlegroep aanwezig, maar het is toch een eerste bewijs dat gedragstherapie bij JHS ook zijn plaats heeft. (46) (140)

Omdat iedere patiënt anders is en verschillende klachten kan hebben, moet de aanpak specifiek aangepast worden aan zijn of haar noden. (4) De aanpak moet ook aangepast worden aan het stadium waarin de patiënt zich bevindt. Zo is in de beginfase oefeningen en levensstijl aanpassingen voldoende. Naarmate de klachten toenemen komt hier kinesitherapie en cognitieve gedragstherapie bij.
Er kan ook gewerkt worden op specifieke klachten bij verschillende personen: zo zijn steunzolen en goed schoeisel een hulp bij personen met platvoeten. Voet- en enkelstabiliteit kunnen hiermee sterk bevorderd worden. Juiste verwijzing voor bekkenbodem kinesitherapie is aangewezen peripartaal en in geval van prolaps en incontinentie. De kinesist kan een re-educatie programma opstarten met biofeedback. Soms kunnen manipulaties van triggerpunten op de bekkenbodem helpen. Er bestaat ook medicatie voor urgency incontinentie: oxybutinine is de meest frequent gebruikte. Desmopressine wordt gebruikt bij nycturie en bedplassen. Botox wordt soms ook gebruikt bij een overactieve blaas.
Voor de maag-darm problemen kunnen er specifieke behandelingen opgestart worden. In de eerste plaats is voedingsadvies hier op zijn plaats. Daarnaast kan er ook medicatie voor de specifieke klachten gegeven worden (antacida, spasmoliticum, laxativa,..)
Ook de vermoeidheid moet aangepakt worden. Dit is niet simpel, enkele basisregels kunnen gevolgd worden: optimale slaaphygiene, regelmatige fysieke activiteit, gewichtscontrole, vermijden van roken en alcohol, regelmatig ritme, eventueel inname van melatonine (3-5mg), eventueel pijnstilling indien nachtelijke pijnen en behandeling voor reflux indien nodig.
Voor personen met last van orthostatische intolerantie is voldoende vochtinname, voldoende zout en steunkousen een mogelijke oplossing.

Het is niet ongewoon dat je uiteindelijk ook de moeders van de kinderen met JHS moet behandelen, die in eerste instantie enkel hulp zochten voor hun kinderen en niet voor zichzelf. Eens de familiale link hen duidelijk wordt, begrijpen ze vaak dat ook hun (levenslange) klachten, veroorzaakt kunnen worden door JHS.

De diagnose is ook nuttig om allerlei onnodige behandelingsstrategieën te voorkomen. Zo is het best dat orthopedische ingrepen vermeden worden, die dienen om gewrichten te stabiliseren, dit omwille van verhoogd risico op herval, vertraagde wondheling, adhesies en zelfs soms een toename van de pijn. Ook een lange tijd van inactiviteit voorschrijven en afwezigheid van normale dagelijkse fysieke activiteiten is niet aangewezen. Dit kan leiden tot spierdeconditionering. Qua medicatie is het gebruik van spierontspanners niet aan te raden, deze bevorderen de gewrichtsinstabiliteit nog meer. Dit kan enkel bij hevige acute pijn om meteen verlichting te geven. Ook chronisch lokaal en systemisch gebruik van corticoïden is niet aangewezen: hierdoor kan steroid-geïnduceerde bindweefselschade op zachte weefsels en bot ontstaan. Men moet ook voorzichtiger omgaan met het gebruik van bloedverdunners zoals asaflow. Dit kan een verhoogde neiging van spierbloedingen en ecchymosen geven. Het gebruik van anti-epileptica kan de dysautonome symtomen verergeren.

1.8 Prognose

JHS is zeer heterogeen en fluctuerend in de tijd. De prognose is dan ook zeer wisselend. Voor een deel van de patiënten is hypermobiliteit zelfs een voordeel in hun sport (ballet, turnen, dansen). Op verschillende leeftijden, afhankelijk van het activiteitsniveau, kunnen symptomen echter tot uiting komen.

Bij een belangrijk deel van de patiënten ontstaan er echter heel wat musculoskeletale en systeemklachten, die hun levenskwaliteit ongunstig beïnvloeden. De meerderheid van hen kan via goede uitleg, correcte begeleiding en aangepaste behandeling toch een vrij normaal leven leiden, hoewel ze nooit helemaal klachtenvrij zijn.

Er is echter een kleine groep waarbij secundair een toenemend pijnsyndroom ontstaat, dat uiteindelijk leidt tot een neerwaartse spiraal van kinesiefobie en deconditionering. De verminderde draagkracht en pijnexacerbaties compromiteren elke poging tot herstel. Voor deze patiënten is multidisciplinaire begeleiding essentieel, maar zelfs dan belanden ze regelmatig in een situatie van chronische invaliditeit.

Globaal kunnen we stellen dat een snellere diagnose en dus ook een betere aanpak naar de toekomst toe wellicht zal toelaten de prognose in belangrijke mate te verbeteren.

2 ONDERZOEK

2.1 Inleiding

Door kennis te maken met GJH en JHS tijdens mijn stagejaar, had ik tijdens mijn werk als huisarts in opleiding, hier wat meer aandacht voor. Al snel vond ik het opmerkelijk dat GJH echt wel frequent is en JHS ook minder zeldzaam voorkomt dan in de literatuur beschreven. Alleen wordt de diagnose niet gesteld omdat JHS en zijn symptomen voor veel artsen onvoldoende bekend zijn. Het leek mij dan ook een uitdaging om voor mijn thesis als huisarts een steentje bij te dragen om deze problematiek wat beter in kaart te brengen. Vermits JHS per definitie vertrekt van hypermobiliteit wou ik vooral nagaan of het haalbaar en nuttig was om al mijn patiënten kort te screenen voor hypermobiliteit, ongeacht hun aanmeldingsklacht.
Verder wou ik ook nagaan hoe frequent de beschreven klachten bij JHS in de literatuur in mijn patiëntenpopulatie voorkwamen en of ze inderdaad vaak konden gelinkt worden aan hypermobiliteit. Op die manier wou ik zowel een idee krijgen van de frequentie van hypermobiliteit (GJH) in een willekeurige populatie en van de incidentie van JHS bij patiënten met GJH.

2.2 Methode

De vragenlijst is opgesteld aan de hand van symptomen beschreven in de literatuur. Niet al de klachten die kunnen voorkomen bij JHS zijn bevraagd, maar het is een representatieve selectie van de voornaamste en/of meest frequente klachten bij JHS. De opzet was bij alle patiënten tussen 7-45 jaar die in de huisartsenpraktijk langs kwamen, voor eender welke klacht, in maart-april 2015 in Maaseik en in december-januari-februari 2015-2016 in Genk, de vragenlijst te laten invullen en de Beighton score te bepalen. (bijlage 2) In de praktijk in Maaseik vulden 120 mensen de vragenlijst in, in Genk 64 personen. Dit geeft een totaal van 184 personen die de vragenlijst invulden en waarbij de Beighton score werd bepaald. Deze score op negen punten, werd bij de vragenlijst genoteerd. Ook de aanmeldingsklacht en het geslacht werd op de vragenlijst genoteerd. Er werd kort gevraagd of ze deel wouden nemen aan een onderzoek, dat volledig los stond van hun aanmeldingsklacht. Een korte uitleg over het doel van de vragenlijst stond vermeld bovenaan de vragenlijst. Iedereen (of de voogd van) gaf de toestemming via handtekening om zijn gegevens anoniem te verwerken.
Voor deze onderzoeksstudie ben ik uitgegaan van gewrichtshypermobiliteit vanaf een Beighton score van 4 of meer. Dit wil zeggen dat al de personen die minstens 4 punten halen op de Beighton score, beschouwd worden als hypermobiel. Dit is meteen ook een van de twee major criteria in de Brighton criteria. De resultaten werden handmatig verwerkt, en de significantie berekend met behulp van excel en de chi-kwadraat toets.

2.3 Resultaten

Prevalentie van hypermobiliteit in de onderzochte populatie

In het totaal hebben 184 personen de vragenlijst ingevuld. 29 van hen hadden een Beighton score van ≥ 4, en beschouwen we dus als hypermobiel (GJH). In dit onderzoek is de prevalentie van GJH dus 16%. Dit is duidelijk frequenter dan in de literatuur beschreven. Nog opvallender wordt het als we uit de vragenlijst de incidentie van JHS willen afleiden. Om conclusies te trekken rond de incidentie van JHS trachten we, in de mate van het mogelijke, aan de hand van de vragenlijst de Brighton criteria te evalueren. Er waren 17 personen die aan de Brighton criteria leken te voldoen. De andere 12 personen scoorden slechts positief voor 1 major criteria en 1 minor criteria, wat onvoldoende is voor een JHS diagnose. Van deze 12 personen waren 5 kinderen tussen 7-12jaar. De prevalentie van JHS volgens de Brighton criteria is in de onderzoeksstudie 9%, wat beduidend meer is dan beschreven in de literatuur. 59% van de personen met GJH, voldeden ook aan de Brighton criteria, en kunnen dus de diagnose JHS krijgen.

Geslacht

Er zijn 106 vrouwen die de vragenlijst ingevuld hebben, hiervan hebben 25 personen een Beighton score van minimum 4. Dit komt overeen met een prevalentie van GJH van 24% bij de ondervraagde vrouwen. Bij de mannen is dit een stuk minder. In het totaal werden er 78 mannen ondervraagd; hiervan scoorden slechts 4 mannen ≥ 4 op de Beighton score. Dit komt overeen met 5% van de ondervraagde mannen.

In het onderzoek zijn er 29 personen met GJH. Hiervan zijn 25 vrouwen en 4 mannen. Dit wil zeggen dat 86% van het totaal aantal personen met GJH vrouwen zijn, en slechts 14% mannen. We kunnen besluiten dat hypermobiliteit in deze studie duidelijk frequenter voorkomt bij vrouwen dan bij mannen.

Leeftijd

	controle	GJH	%
7-10j	18	4	22%
11-16j	14	4	44%
17-20j	17	2	12%
21-25	35	9	26%
26-30	25	5	33%
31-35	33	4	12%
36-40	24	1	8%

41-45	18	0	0%
Totaal	155	29	

Met ouder worden neemt de prevalentie van een score van ≥ 4/9 in de Beighton score af. De uitzondering is de jongste leeftijdsgroepen. Hier zou een meetfout kunnen gebeurd zijn omdat het bij deze jonge kinderen soms moeilijk was om de testen uit te voeren. Het uitvoeren van de overstrekking in de knieën, de duim op een juiste manier naar de onderarm brengen en volledig strekken van de benen bij de grond hand afstand was niet altijd even simpel. Ook is deze laksiteit bij kinderen eerder een normale bevinding: overstrekking van de ellebogen wordt bij kinderen bijvoorbeeld niet als pathologisch beschouwd. Met deze kennis in het achterhoofd is het te verwachten dat jonge kinderen gemakkelijker positief zouden scoren op de Beighton score. In de literatuur wordt ook beschreven dat de criteria voor kinderen strenger zouden moeten zijn, en er een grens van 5 of 6 op 9 zou moeten zijn.

De jongste leeftijdsgroep ter zijde gelaten, bevestigt dit de studies uit de literatuur. De positieve Beighton score neemt af met de leeftijd. Maar gebeurt ook hetzelfde met de pijn en symptomen?

Horizontaal: aantal vragen die positief beantwoord zijn (dus het aantal klachten van de hypermobiele individuen). Verticaal: leeftijdsgroep

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
7-10	I		II			I									
11-16			I	I				I		I					
17-20					I		I								
21-25				I	I	II	I	III						I	
26-30					II	I	I								
31-35					II		I		I		I				
36-40								I							

Hiertoe proberen we uit onze vragenlijst de Brighton criteria te toesten. Als we de tabel bekijken, is er met toenemende leeftijd een verschuiving naar rechts. Er zijn natuurlijk enkele uitschieters, maar globaal gezien is het toch duidelijk een toename van de klachten met de leeftijd bij personen met GJH.

Scores

Stijgt het aantal klachten ook met een toenemende Beighton score? Is hoe groter de hypermobiliteit, ook gelijk aan hoe meer klachten?

Horizontaal : aantal vragen positief beantwoord door hypermobiele personen. Het aantal positieve vragen komt overeen met aantal klachten. Verticaal: Beighton score

Beighton score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
4	I		II		II	I	II	II						
5				II	I	I	II	II	I	I				I
6					II									
7			I		I	I		I						
8														
9						I					I			

Hier lijkt niet echt een verband te zijn. De meesten beantwoorden tussen 4-7 vragen op de vragenlijst positief, ongeacht of de Beighton score 4/9 of 9/9 bedraagt.

Aantal uur sport per week

In de controle groep was het gemiddelde aantal uur sport per week 3,1 uur. Bij de hypermobiele groep was dit verrassend genoeg meer: 4,5uur. Maar door het kleine aantal van de groep hypermobielen is dit getal heel sterk beïnvloedbaar door enkelingen. Er zijn vooral een paar enkelingen, pre-pubertaire kinderen die wel minstens 4 op 9 bepaalden op de Beighton score, maar geen klachten hadden en veel sporten. Zo was er bijvoorbeeld een 13-jarig meisje dat 25uur per week sport. Laat je alleen deze persoon weg, krijg je al meteen een ander resultaat: namelijk een gemiddelde van 3,5uur sport per week. Laten we in de hypermobiele groep al de pre-pubertairen weg, dan komen we aan gemiddeld aan 2,6uur sport per week.

Omdat het aantal van positief scorende mensen relatief klein is, beïnvloedt 1 iemand de resultaten sterk omdat dit geen ja/nee vraag is. Een extreem hoog aantal uren van sportbeoefening kan een enorm verschil geven in het gemiddelde. Daarom kunnen we in dit onderzoek hierover weinig uitspraken doen.

Ruglast

22% (34/155) van de controlegroep heeft chronisch of zeer frequent last van rugpijn of heuplast. In

de groep met GJH is dit 48% (14/29). Het verschil is statistisch significant (p<0,01). Er is dus een associatie tussen rug/heuplast en hyperlaksiteit aangetoond in het onderzoek.
Er kunnen verschillende oorzaken zijn van deze rug of heuplast, zoals verminderde posturale controle door verzwakking en uitputting van de rugspieren, een anatomische afwijking zoals kyphose of scoliose. In het onderzoek is echter geen onderscheid gemaakt in oorzakelijke factoren van de rugklachten.

Subluxatie

8% (13/155) van de controlegroep heeft al ooit eens een gewricht uit de kom gehad, bij de GJH-groep was dit 24%. (7/29) Ook dit verschil is statistisch significant. In het onderzoek heeft dus bijna 1/4 een subluxatie of dislokatie doorgemaakt. Bij subluxaties is het nuttig er snel bij te zijn en de uitlokkende factor van de luxaties, namelijk GJH, te begrijpen. Enkel op die manier kan je als huisarts gericht doorverwijzen naar een kinesitherapeut voor oefentherapie. Bij deze personen is oefentherapie zeer belangrijk. Bij recidiverende luxaties gaat het kapsel (vb rond de schouder) lakser worden en gaan de luxaties alleen meer voorkomen bij steeds minder uitlokkende factoren. Dit stadia willen we vermijden door bij de allereerste presentatie hier voldoende aandacht aan te geven en de eventuele GJH of JHS te diagnosticeren. Het belang van levenslange oefentherapie moet goed uitgelegd worden aan de patiënt en aan de kinesitherapeut.

Recidiverende of frequent voorkomen van enkelverstuiking

25% (39/155) van de controlegroep heeft al eens een verstuiking gehad. Bij de GJH-positieve groep is dit 41% (12/29). Dit is een significant verschil (p < 0,01). Ook in de controlegroep is hier een vrij hoog voorkomen van recidiverende enkelluxaties.

Meer dan 3 maanden last in 1 gewricht

21% (26/127) van de controlegroep heeft meer dan 3 maanden last in een bepaald gewricht gehad tijdens zijn of haar leven, in de hypermobiele groep is dit 48% (12/25). Ook dit is een significantverschil op significantieniveau p<0,01.

Chronische pijn

10% (13/124) van de controlebevolking geeft aan ergens chronische pijn te hebben, wat al erg veel is. Bij de hypermobiele groep loopt dit zelfs op tot 33% (8/27). Ook dit verschil is significant.
In de studie van Grahame heeft 24% van de patiënten met JHS een chronisch pijnsyndroom op het moment van het eerste consult. (7)

Houding

17% (26/155) van de controlegroep kreeg al vaker opmerkingen over de houding, bij de hypermobiele groep is dit zelfs 59%. (17/29) Dit is een significant verschil. GJH en JHS zijn geassocieerd met de typische 'malalignment' houding: platvoeten, hyperextensie van de knieën en hyperlordose. In dit onderzoek wordt dit bevestigt doordat de helft van de personen met GJH al opmerkingen over zijn of haar houding heeft gehad. De specificaties platvoeten en holle rug stonden mee vermeld in de vragenlijst.

Stoelgangproblemen

12% (19/155) van de controle groep geeft aan last te hebben van chronische constipatie of stoelgangproblemen. In de GJH groep is dit 38% (11/29). Dit verschil is significant($p<0,01$).
In een studie van Hakim en Grahame is de associatie voor het eerst beschreven, men had het hier wel over gastro-intestinale symptomen, maar de cijfers liggen volledig in de lijn met onze bevindingen: in vergelijking met controlegroep rekening houdend met leeftijd en geslacht had 37% van de personen met het JHS en 11% van de controlegroep gastro-intestinale klachten. (94)

Bekkenbodemdysfunctie

In de controlegroep beantwoordde 8% (13/155) van de mensen de vraag blaasproblemen positief. In de GJH-groep was dit 24% (7/29). Dit is een significant verschil ($p<0,01$).
Langer dan normaal bedplassen als kind is toch nog een taboe. Voor een deel vermoed ik dat mensen ook nee antwoordden uit schaamte. Daarnaast zijn er ook mensen die dit niet meer weten over zichzelf, als de ouders erbij waren werd er vaker ja geantwoord.

Blauwe plekken

23% (36/155) van de controlegroep vindt van zichzelf dat hij of zij sneller blauwe plekken krijgt dan gemiddeld. In de GJH groep loopt dit zelfs op tot 59% (17/29). Ook dit is een significant verschil ($p<0,01$) In beide groepen is dit een vrij groot aantal, het lijkt een overschatting van de mensen maar dit is moeilijk te objectiveren.

Striae

29% van de controle groep heeft striemen ergens op het lichaam, bij de GJH groep is dit 54%. Dit is een significant verschil ($p<0,01$). In de hypermobiele groep is er een oververtegenwoordiging van vrouwen, misschien zijn er daarom in deze groep meer striemen dan in de controle groep. Maar als we naar de relatie van gewicht/BMI en striae kijken, is het voorkomen van overgewicht minder relevant dan in de controle groep. In de controlegroep zijn de aanwezige striemen vaker het gevolg

van obesitas, bij de hypermobiele groep is dit niet zo. 47% (17/36) van de controlegroep met striae had overgewicht (gedefinieerd als BMI > 25). In de GJH groep was dit slechts 2 van de 13 personen, wat overeenkomt met 15% overgewicht. Hieruit kunnen we besluiten dat in het onderzoek de striae minder afhankelijk waren van gewicht en BMI bij de hypermobiele groep dan bij de controlegroep.

Concentratiestoornissen

11% (17/155) van de personen in de controlegroep hebben als kind last gehad (of nu nog) van overbeweeglijkheid en/of concentratie stoornissen, in de GJH groep is dit 24% (7/29). Dit verschil is significant ($p<0,01$).

Groeipijnen

16% (25/155) van de controlegroep heeft last gehad van groeipijnen, in de hypermobiele groep is dit 38% (11/29). Dit is een significant verschil. Groeipijnen bij kinderen kan een eerste symptoom zijn, maar wordt nog te vaak gemist.

Moe in vergelijking met leeftijdsgenoten

Tot 20% (24/122) van de bevolking vindt zichzelf vaker moe in vergelijking met andere uit dezelfde leeftijdsgroep. Bij degene met GJH is dit zelfs 50% (12/24). Ook dit is een significant verschil ($p<0,01$). Voor beide groepen is dit een hoog cijfer. Dit is echter ook weer zeer subjectief, veel mensen twijfelden ook het langst bij het invullen van deze vraag en vermelden dat dit een moeilijke vraag was.

2.4 Discussie

De vragenlijst is ad random gegeven aan patiënten in de dagelijkse huisartsenpraktijk. De bedoeling was binnen een bepaalde vastgelegde periode elke dag, elke patiënt binnen de leeftijdsgrenzen te includeren. Door tijdsgebrek en drukte in de praktijk, heb ik de vragenlijst niet altijd in de bedoelde periode laten invullen. Op drukke momenten, met een langere wachttijd in de wachtzaal heb ik de vragenlijst niet laten invullen. Daarom is niet echt bij 'elke' patiënt in de praktijk in de bedoelde periode de vragenlijst bevraagd en Beighton score uitgevoerd. De patiënten zijn wel steeds ad random geïncludeerd, zonder rekening te houden met hun aanmeldingsklacht.
Verder is het absolute aantal GJH positieve personen eigenlijk nog steeds vrij laag. 1 persoon kan het totale percentage nog te veel beïnvloeden. Een grotere studie met meer proefpersonen is nodig, eventueel uitgevoerd door meerdere artsen tegelijk.
Enkele vragen zouden wat completer gemogen hebben. Zoals vormen chronische constipatie of stoelgangsproblemen niet de enige gastro-interestinale klacht die kan voorkomen bij JHS, maar wel

de enige die bevraagd is. Ook orthostatische hypotensie is niet bevraagd, even min als hoofdpijn en migraine.

In de onderzoeksstudie is een veel hogere prevalentie beschreven dan teruggevonden in de meeste literatuurstudies. We kunnen ons de vraag stellen of deze hogere prevalentie het gevolg is van een toch uitgeselecteerdere populatie in de huisartsenpraktijk. De populatie in de huisartsenpraktijk zijn immers mensen met klachten over iets, ook al zijn ze ad random gekozen en was hun aanmeldingsklacht slechts zelden een probleem gelinkt aan hyperlaksiteit. 8 van de 29 personen hadden een mogelijks JHS-geassocieerde pathologie als aanmeldingsklacht. (o.a. hoofdpijn, rugpijn,subluxatie, overbelastingsletsel, IBS,schouderpijn). Het tweede jaar in Genk, werkte ik in huisartsenpraktijk waar veel sportgeneeskunde werd gedaan. Hierdoor komen er in deze praktijk wellicht ook meer personen met musculoskeletale klachten dan in de doorsnee huisartsenpraktijk. Dit is wellicht mede verantwoordelijk voor de toch wel ongewone vaststelling dat 59% van de personen met GJH in mijn studie ook voldeden aan de Brighton criteria voor JHS. Dit is waarschijnlijk niet uitbreidbaar naar de algemene populatie. Mogelijks was mijn vragenlijst te algemeen of te suggestief.
De Brighton criteria bestaan uit 2 major en 8 minor criteria. In de vragenlijst werd er enkel gevraagd naar artralgie gedurende langer dan 3 maanden in 1 gewricht. Eén van de 2 major criteria werd dus niet bevraagd in de vragenlijst. De diagnoses van JHS werden dus allen gesteld op basis van het positief beantwoorden van 1major en 2 minor criteria.
Maar het blijft toch een feit dat toch wel opvallend veel meer patiënten met GJH musculoskeletale en andere klachten vertonen dan patiënten uit de controlegroep.

Verder is het opvallend dat 1/10 personen in de normale populatie spreekt over een chronisch pijnsyndroom, en zelfs 1/3 in de GJH groep. De definitie van chronische pijn houdt in dat pijn langer dan 6 maanden aanhoudt. Wordt het probleem van chronische pijn in onze maatchappij dan niet onderschat? Chronische pijn reageert daarenboven zeer slecht op pijnmedicatie en andere therapie. De chronische pijn vermijden zou veruit de beste oplossing zijn. Een vroege diagnose, begrip, levensstijlaanpassing en therapie voor JHS zou hier alvast een stap in de goede richting voor zijn.

Er was een hoge prevalentie van enkelverstuikingen in de controle en de GJH groep. Dit komt omdat enkelverstuikingen vrij veel voorkomend zijn in het dagelijkse leven en nog meer bij contactsporten zoals voetbal. Indien er bij zo een enkelverstuiking ligamenten worden gescheurd, zal de voet ook bij een niet hypermobiele persoon achteraf minder stabiel zijn dan voorheen en is er een verhoogd risico op een nieuwe enkeldistortie. Een goede revalidatie op gebied van oefentherapie met verstevigen van de onderbeenspieren en het herstellen van de proprioceptieve functies is belangrijk

in zowel de controle als de hypermobiele groep. Het niet volledig herstellen van de ligamenten en proprioceptieve functie is waarschijnlijk de reden dat recidiverende enkelverstuikingen zo frequent voorkomen in de algemene bevolking.

2.5 Conclusie

In dit onderzoek waren alle klachten die kunnen gelinkt worden aan JHS significant op het significantieniveau van $p<0,01$. Met deze significaties bewijzen we enkel een associatie, geen causaal verband.

De associatie tussen GJH en JHS in deze patiënten populatie is echter dermate groot dat ik toch moeilijk anders kan dan concluderen dat op lange termijn de incidentie van JHS bij mensen met GJH wellicht duidelijk hoger ligt dan we tot nog toe aannemen. En vermits de frequentie van GJH in mijn studie, vooral bij vrouwen, ook gevoelig hoger ligt dan algemeen wordt aangenomen, denk ik dat verdere aandacht van de eerste lijn voor deze problematiek wellicht veel problemen voor veel mensen kan vermijden.

3 Besluit

Zoals Christopher Chabris en Daniel Simons ons al illustreerden in hun “invisible gorilla” moet je vaak eerst aandachtig naar iets kijken voor je het ziet. Maar eens je het gezien hebt kan je er niet meer naast kijken. Zo verging het mij met GJH (generalised joint hypermobility) en JHS (joint hypermobility syndrome of hypermobiliteitssyndroom).

Een aantal jaar geleden tijdens mijn stage ontdekte ik het bij toeval. Ik ging er over lezen en al snel concludeerde ik dat zowel GJH als JHS wel eens frequenter en belangrijker konden zijn dan we tot nog toe vermoeden. Ik besloot er dan ook mijn huisartsenthesis aan te wijden.

De diagnose van GJH stellen is iets wat ieder van ons in zijn praktijk vlot zou moeten kunnen. De Beighton score is een vlotte en reproduceerbare tool voor zowel arts als patiënt. JHS diagnosticeren is moeilijker, het klinisch beeld kan immers zeer divers en fluctuerend zijn. De Brighton criteria zouden een goede houvast moeten bieden, maar één van de twee major criteria (artralgie gedurende meer dan 3 maanden in 4 of meer gewrichten) is vrij subjectief. Ik koos er dan ook voor een aantal vrij frequente conctrete klachten bij JHS in een willekeurige patiëntenpopulatie op te sporen, nadat ik bij die populatie de Beightonscore had bepaald.

De conclusies van mijn weliswaar beperkt onderzoek waren verrassend: 16% van mijn (weliswaar overwegend vrouwelijke) patiëntenpopulatie tussen 7 en 45 jaar had een Beighton score ≥ 4 en dus een diagnose van GJH. In deze GJH groep traden klachten die vaak met JHS geassocieerd worden in

hoge prevalentie op: 48% had meer dan 3 maanden gewrichtspijn, 33% had chronische pijn, 38% stoelgangsproblemen, 24% bekkenbodemdysfunctie, 59% erg vlug blauwe plekken, 54% striae en 50% meer dan normale moeheid.
De verschillen met de controlepopulatie waren voor al deze items significant ($p<0,01$). Eigenlijk vertoonden, behalve bij jongeren beneden de 12 jaar, quasi al mijn GJH patiënten klachten suggestief voor JHS. 59% van de personen met GJH voldeden ook aan de Brighton criteria.

Ik realiseer mij dat mijn onderzoeksstudie te beperkt is (184 patiënten) en dat bepaalde vragen misschien te suggestief waren (zoals bijvoorbeeld “vind u uzelf vaker moe dan andere personen van uw leeftijd?”). Ook was de patiënten populatie misschien niet willekeurig genoeg. Toch blijft het een feit dat ik een verrassend hoge frequentie van GJH (16%) in een ad random gekozen patiënten populatie aantrof en dat de meerderheid van hen klachten suggestief voor JHS vertoonde.
Ik durf dan ook besluiten dat het absoluut de moeite loont in het basis klinisch onderzoek van elke huisarts ook een Beighton score op te nemen. De diagnose van GJH zal vaker gesteld worden dan momenteel in de literatuur wordt aangenomen. Bij de patiëntenpopulatie met GJH is het belangrijk oog te hebben voor klachten en patronen die in de richting van JHS kunnen wijzen. Mits vroegtijdige interventie en een aangepast oefenprogramma, zal men dan immers meestal kunnen vermijden dat deze patiënten in de neerwaarste spiraal van een ernstig pijnsyndroom belanden. Ik heb de “invisible gorilla” ontdekt, ik zal hem vanaf nu niet meer uit het oog verliezen.

4 Bijlagen

Bijlage 1

Beighton score:



Bijlage 2

Vragenlijst:

Beste,

U wordt gevraagd deel te nemen aan een kort onderzoek.

In de huisartsenpraktijk wordt frequent aandacht gegeven aan onder andere de luchtwegen, het hart, de bloeddruk,… maar problemen van het bewegingsstelsel of gewrichten worden minder systematisch nagekeken, hoewel ze in de praktijk heel vaak tot klachten kunnen leiden. Met dit onderzoek zouden we op een systematische manier een kort nazicht van uw bewegingsstelsel willen uitvoeren, zonder dat hiervoor belastende onderzoeken nodig zijn.

De gegevens die U verstrekt zijn volledig anoniem. Ze zullen geen bijkomende invloed hebben op uw therapie en leiden normaal niet tot verdere onderzoeken. Ze kunnen er wel voor zorgen dat we in de toekomst u en andere patiënten beter en vollediger zullen kunnen onderzoeken.

Bedankt voor uw medewerking,

Dr. Lemmens Karolien

Ik geef toestemming tot de anonieme verwerking van mijn gegevens.

Handtekening

…….

Geboortedatum: …… Gewicht: ……Lengte: ……..

Hobby's: …….

Aantal uren sport per week: ……uur/week

1. Heeft u chronisch/zeer frequent rugpijn of heuplast?	ja	nee
2. Heeft u al een gewricht uit de kom gehad? (vb schouder, knieschijf)	ja	nee
3. Heeft u al meerdere keren de enkel verstuikt?	ja	nee
4. Heeft u al vaker last gehad van overbelastingsletsels?	ja	nee
5. Heeft u meer dan 3 maanden pijn gehad aan een bepaald gewricht? (vb schouder, elleboog, hand)	ja	nee
6. Heeft u ergens chronische pijn?	ja	nee
7. Heeft men al vaker opmerkingen gemaakt over uw houding? (platvoeten, holle rug)	Ja	nee
8. Heeft u problemen met chronische constipatie/moeite met de stoelgang?	ja	nee
9.Heeft u ooit blaasproblemen gehad? (moeilijker kunnen ophouden, in het verleden als kind bedplassen, verzakking)	ja	nee
10. Heeft u makkelijk blauwe plekken?	ja	nee
11.Heeft u huidstriemen?	ja	nee
12.Was u als kind overbeweeglijk of had u concentratiestoornissen?	ja	nee
13.Had u veel last van groeipijnen?	ja	nee
14. Bent u vaker moe in vergelijking met andere leeftijdsgenoten?	Ja	nee

Bijlage 3: goedgekeurd protocol

KU LEUVEN

Biomedische Wetenschappen

Ethische begeleiding masterproeven

mp04824	Heeft de Beightonscore zijn plaats in het basis klinisch onderzoek in de huisartsenpraktijk?

Student(en):

Karolien Lemmens (karolien.lemmens1@student.kuleuven.be)

Promotor:

Rene Westhovens (Rene.Westhovens@uz.kuleuven.ac.be - u0008450 - Skeletale Biologie en Engineering)

Hoofdonderzoeker:

Faculteit:

Geneeskunde

Opleiding:

Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Het onderzoek is:

monocentrisch

De opdrachtgever is:

academisch (universiteit,...)

Het onderzoek is:

Het onderzoek is (gedeeltelijk) prospectief.

Het onderzoek is:

Prospectief observationeel onderzoek

Gebruikte methode:

prospectief onderzoek waarbij interviews of vragenlijsten worden gebruikt

Bijkomende gegevens:

Achtergrond:

Benigne joint hypermobility- joint hypermobility syndrome (BJH-JHS) heeft verschillende symptomen. De meest frequente klachten zijn musculo-skeletale klachten. Meest frequent is er aanwezigheid van rugpijn en core-klachten. Vaak is er gewrichtspijn en –zwelling, spierpijn, verminderde spierkracht en explosiviteit. Ook verminderde proprioceptie en stabiliteit in gewirchten en verminderde posturale controle komen vaak voor.
Personen met BJH hebben ook regelmatig te maken met overbelastingsletsels, vroegtijdige osteoartritis en platvoeten.
Typisch is de miserable malalignment houding bij kinderen: platvoeten, hyperlordose lumbaal, anteversie bekken, endorotatie heupen en hyperextensie knieën.
Door het frequent voorkomen van musculo-skeletale klachten is het belangrijk eraan te denken bij presentatie met alledaagse, niet-inflammatoire en pijnlijke musculoskeletale aandoeningen.
Ook extra-articulaire symptomen zijn met dit syndroom geassocieerd. Zo is

hyperlaxiteit een risicofactor voor chronische pijn (fibromyalgia, chronisch vermoeidheidssyndroom, complex regionaal pijnsyndroom). Verder is er een associatie met onder andere pan-GI dysmotiliteit, urogenitale problemen (bekkenbodemdysfunctie), autonome dysfunctie, huidveranderingen, ..

Vraagstelling:

Mijn thesis betreft een patiënt-controle onderzoek zonder interventie. Het doel van dit onderzoek is nagaan hoe hoog de frequentie van benigne joint hypermobility-joint hypermobility syndrome (BJH-JHS of 'hyperlaxiteit') is in de courante huisartsenpraktijk en hoe frequent de correlatie is met diverse pathologieën, die volgens de literatuur met JHS kunnen geassocieerd zijn. In dit verband zou ik, bij een zo groot mogelijk aantal van de patiënten die ik in 2015 zie in de huisartsenpraktijk waar ik als HAIO werk, de Beighton-score willen nagaan, evenals de frequentie van mogelijks geassocieerde pathologieën.
De populatie bestaat uit willekeurig gekozen mensen tussen 6 en 45 jaar in een huisartsenpraktijk. Het gaat om een duopraktijk met 2 mannelijke collega's, waar ik sinds dit jaar actief ben als HAIO. Het is voor hen het eerste jaar dat ze een HAIO hebben. De leeftijdsgrens werd gesteld van 6 tot 45 jaar. De leeftijdsgrenzen werden gekozen, enerzijds omdat bij te jonge kinderen hyperlaksiteit wel heel erg frequent en vaak transiënt is, anderzijds omdat bij wat oudere patiënten diverse comorbiditeiten gaan interfereren met de gezochte correlaties.

Methodologie:

Het doel is zo veel mogelijk patiënten scoren aan de hand van de Beighton-score. In het totaal wordt er gescoord tot maximaal 9. Vanaf een score van 4 wordt de diagnose "hyperlaksiteit" weerhouden.
-Hyperextensie pink links
-hyperextensie pink rechts
-Hyperextensie elleboog links
- hyperextensie elleboog rechts
-Hyperextensie knieën links
-hyperextensie knieën rechts
-oppositie duim-onderarm links
-oppositie duim onderarm rechts
-hand-grond afstand

Ik voer de Beighton score uit bij zo veel mogelijk patiënten die ad random worden gekozen. In de mate van het mogelijke is het de bedoeling elke patiënt die zich aanbiedt in de praktijk met eender welke aanmeldingsklacht te betrekken in het onderzoek.
Bij een score van 4 of meer vervolledig ik het onderzoek: evaluatie van globale houding, malalignement, platvoeten , hyperlordose.

Daarna krijgen zowel de controle- als de doelgroep, een vragenlijst mee. We vragen deze vragenlijst in te vullen en anoniem te deponeren in een doos.
De vragen zijn opgesteld aan de hand van verschillende artikels over BJH/JHS en de articulaire en extra-articulaire symptomen die hiermee geassocieerd kunnen zijn.
Het betreft hier vooral musculo-skeletale klachten. Meest frequent is de aanwezigheid van rugpijn en core stability-klachten. Vaak is er gewrichtspijn en –zwelling, spierpijn, verminderde spierkracht en explosiviteit. Ook verminderde proprioceptie en stabiliteit in gewirchten en verminderde posturale controle komen vaak voor.
Personen met BJH hebben ook regelmatig te maken met overbelastingsletsels, vroegtijdige osteoartrose en platvoeten. Typisch is vaak ook de “miserable malalignment” houding bij kinderen: platvoeten, hyperlordose lumbaal, anteversie bekken, endorotatie heupen en hyperextensie knieën.
Ook extra-articulaire symptomen zijn met dit syndroom geassocieerd. Zo is hyperlaxiteit een risicofactor voor chronische pijn (fibromyalgia, chronisch vermoeidheidssyndroom, complex regionaal pijnsyndroom). Verder is er een associatie met onder andere pan-GI dysmotiliteit, urogenitale problemen (bekkenbodemdysfunctie), autonome dysfunctie, huidveranderingen, ..

Het gewicht, lengte, hobby’s en aantal uren sport per week werden nagevraagd om een idee te hebben over de comorbiditeiten en het activiteitsniveau van de ondervraagde persoon.

Referenties:

- Scheper M.C. et al. Children with GJH and musculoskeletal complaints: state of the art on diagnostics, clinical characteristics and treatment. Biomed research international volume 2013

- Ross J., Grahame R. Joint hypermobility syndrome. BMJ januari 2011, volume 342
- Fikree A., Grahame R. Joint hypermobility syndrome. Rheum Dis Clin N Am 2013; 419-430
- Simmonds J., Keer R. Hypermobility and the hypermobility syndrome. Manual therapy 2007. 12(4): 298-309
- Beighton P. et al. Hypermobility of joints. 2012, London: Springer-verlag.
- Fikree A. et al. A prospective evaluation of undiagnosed joint hypermobility syndrome in patients with gastro-intestinal symptoms. Clinical gastroenterology and hepatology 2014.
- Castori M. en al. Re-writing the Natural History of Pain and Related Symptoms in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos Syndroom, hypermobility type.American journal of medical genetics 2013.
- Pacey et al. Exercise in children with joint hypermobility syndrome and knee pain: a randomised controlled trial comparing exercise into hypermobile versus neutral knee extension. Pediatric Rheumatology 2013, 11:30.
- Clinch J. et al. Epidemiology of generalized joint laxity in fourteen-year-old children from the UK: a population-based evaluation. Arthritis and rheumatism 2011, 63:2819-2827

Bijlage 4: goedkeuring ethische commissie:

COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK VAN DE UNIVERSITAIRE ZIEKENHUIZEN KULEUVEN
U.Z. GASTHUISBERG
HERESTRAAT 49
B-3000 LEUVEN (BELGIUM)

Aan Prof. R. Westhovens
Reumatologie, UZ Leuven

KATHOLIEKE
UNIVERSITEIT
LEUVEN

ONS KENMERK S57991
LEUVEN, 24 april 2015

mp04824 Heeft de Beightonscore zijn plaats in het basis klinisch onderzoek in de huisartsenpraktijk? Karolien Lemmens

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Collega,

De Commissie Medische Ethiek van de Universitaire Ziekenhuizen K.U.Leuven heeft vermeld protocol onderzocht en besproken.

De Commissie is van oordeel dat de voorgestelde studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Ze verleent dan ook een gunstig advies over deze studie.

Dit gunstig advies betreft de indiening van 24 april 2015.

De Commissie bevestigt dat ze werkt in overeenstemming met de ICH-GCP principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), met de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki en met de van toepassing zijnde wetten en regelgeving.

De Commissie bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

Een ledenlijst wordt bijgevoegd.

De opdrachtgever is verantwoordelijk voor de conformiteit van de anderstalige documenten met de Nederlandstalige documenten.

Aandachtspunten (indien van toepassing)

De opdrachtgever is verantwoordelijk voor de conformiteit van de anderstalige documenten met de Nederlandstalige documenten.

*Indien er een **Clinical Trial Agreement** is, kan de studie pas aangevat worden wanneer dit Clinical Trial Agreement goedgekeurd en ondertekend is door de gedelegeerde bestuurder van UZ Leuven (en/of desgevallend door bevoegde vertegenwoordiger(s) van KU Leuven R&D).*

SECRETARIAAT
Tel +32 16 34 86 00 Fax +32 16 34 86 01 ec@uzleuven.be ec-submission@uzleuven.be
www.uzleuven.be/ec

5 Dankwoord

Dank aan Professor Westhovens, diensthoofd reumatologie UZLeuven voor het begeleiden van mijn thesis. Ook grote dank aan mijn Co-promotor Dr. Francis Lemmens, kinderarts ZOL Genk, voor zijn hulp. Verder wil ik ook mijn twee praktijkopleiders bedanken om het mogelijk te maken het onderzoek in hun praktijk uit te voeren: Dr. Werner Smits en Dr. Jespers Johan.

6 Bibliografie

1. Grahame R. Hypermobility and hypermobility syndrome -recognition and management for physiotherapist. In. London: Butterworth-Heinemann; 2003a. p. 1-14.

2. Simmonds JV, Keer RJ. Hypermobility and the hypermobility syndrome. In Manual therapy.; 2007. p. 298-309.

3. Kirk JA, Ansell BM, Bywaters EG. The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. 1967; 26(5): p. 419-435.

4. Robyn , Hickmott. www.medicalobserver.com. [Online].; 2013.

5. Fikree R, Aziz Q, Grahame R. Joint hypermobility syndrome. 2013; 39: p. 419-430.

6. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? Archives of Diseaeses in Childhood. 1999; 80: p. 188-191.

7. Ross J, Grahame R. Joint hypermobility syndrome: easily missed? BMJ. 2011;(342): p. c7167.

8. Tinkle B. The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (aka hypermobility syndrome). AM J Med Genet A. 2009; 149A(11): p. 2368-2370.

9. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome- a disorder with many faces. Clin genet. 2012; 82: p. 1-11.

10. Levy HP. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. In Pagon RA AMBTea. GeneReview. University of washington; 2004, updated 13 sept 2012.

11. Zweers MC, Hakim AJ, Grahame R. Joint hypermobility syndromes: the pathophysiological role of tenascin-x gene defects. 2004; 50(9): p. 2742-2749.

12. Beighton P, Grahame R, Bird HA. Genetic aspects of the hypermobility syndrome. In Hypermobility of joints. 2nd ed. Berlin: Springer; 1989a. p. 55-66.

13. Child HA. Joint hypermobility syndrome: inherited disorder of collageen synthesis. Journal of Rheumatology. 1986; 13: p. 239-243.

14. Castori M, Celletti C, Camerota F. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility-type: a possible unifying concept for various functional somatic syndromes. 2013; 33(3): p. 819-821.

15. Grahame R. Hypermobility syndrome – recognition and management for physiotherapist. In Hypermobility and Hypermobility syndrome. London: Butterworth-Heinemann; 2003a. p. 1-14.

16. Russek L. Hypermobility syndrome. Physical therapy. 1999; 79(6): p. 591-597.

17. Malfait F, Symoens S, Coucke P, et al. Total absence of the alfa2(I)chain of collagen type 1 causes a rare form of Ehlers-Danlos syndrome with hypermobility and propensity to cardiac valvular problems. Journal of Medical Genetics. 2005; 25: p. 28-37.

18. Hakim AJ, Sohota A. Joint hypermobility and skin elasticity: The hereditary disorders of connective tissue. 24:521-533. Clin Dermatol. 2006; 24: p. 521-533.

19. Voermans NC, Bonnemann CG, Hamel BC, et al. Joint hypermobility as a distinctive feature in the differential diagnosis of myopathies. J Neurol. 2009b; 256: p. 13-27.

20. Mallik AK, Ferrel WR, McDonald AG, et al. Impaired proprioceptive acuity at the proximal interphalangeal joint in patients with the hypermobility syndrome. Br Rheumatol. 1994; 33: p. 631-637.

21. Hall MG, Ferrel WR, Sturrock RD, et al. The effect of the hypermobility syndrome on knee joint proprioception. Br J Rheumatol 34:121-125. 1995; 34: p. 121-125.

22. Fatoye F, Palmer S, Macmillan F, et al. Proprioception and muscle torque deficits in children with hypermobility syndrome. Rheumatology. 2009 Feb; 48(2): p. 152-157.

23. Rombout L, De Paepe A, Malfait F, et al. Rombout L, De Paepe A, Malfait F et al. Joint position sense and vibratory perception sense in patients with Ehlers-Danlos syndrome type 3 (hypermobility type) 2010b. Clin Rheumatol. ; 29: p. 289-295.

24. Celletti C, Castori M, Galli M, et al. Evaluation of balance and improvement of proprioception by repetitive muscle vibration in a 15year old girl with joint hypermobility syndrome. Arthritis Care Research. 2011 Mei; 63(5): p. 775-779.

25. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome. J Rheumatol. 2000; 27: p. 1777-1779.

26. Hakim AJ, Cherkas LF, Grahame R, et al. The genetic epidemiology of joint hypermobility: a population study of female twins. 2004; 50: p. 2640-2644.

27. Simpson MR. Benign joint hypermobility syndrome: evaluation, diagnosis and management. J Am Osteopath Assoc. 2006; 106: p. 531-536.

28. Bulbena A, Duro JC, Porta M. Clinical assessment of hypermobility of joints: assembling criteria. J Rheumatol. 1992; 19: p. 115-122.

29. Steimann B, Royce PM, Superti-Firga A. The ehlers-Danlos syndrome. In Royce PM, Steinmann B, et al. Connective tissue and its heritable disorders. 2nd ed. New York: Wiley-Liss; 2002. p. 431-524.

30. Gannon L, Bird HA. The quantification of joint laxity in dancers and gymnast. Journal of sports sciences. 1999; 17(9): p. 743-750.

31. McCormack M, Briggs J, Hakim Z, Grahame R. Joint laxity and the benign joint hypermobility syndrome in student and professional ballet dancers. Journal of rheumatology. 2004; 31(1): p. 173-178.

32. Scheper M, De vries J, De vos R, et al. Generalized joint hypermobility in professional dansers: a sign of talent or vulnerability? Rheumatology. ; 52(4): p. 651-658.

33. Collinge R, Simmonds JV. Hypermobility. Injury rate and rehabilitation in a professional football squad – a preliminary study. Physical therapy in sport. 2009; 10(3): p. 91-96.

34. Konopinski MD, Jones GJ, Johnson MI. The effect of hypermobility on the incidence of injuries in elite-level professional soccer players: a cohort study. American journal of sports medicine. 2012; 40(4): p. 763-769.

35. Stewart DR, Burden SB. Does generalised ligamentous laxity increase seasonal incidence of injuries in male first division club rugby players? British journal of sports medicine. 2004; 38(4): p. 457-460.

36. Grahame R. Time to take hypermobility seriously (in adults and children). Rheumatology. 2001; 40: p. 485-487.

37. Russek L. Examination and treatment of a patient with hypermobility syndrome. Physical therapy. 2000; 80: p. 386-98.

38. Juul-Kristensen B, Kristensen JH, Frausing B, et al. Motor competence and psysical activity in 8-year-old school children with generalized joint hypermobility. Pediatrics. 2009; 124: p. 1380-1387.

39. Adib N, Davies K, Grahame R, et al. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? Rheumatol. 2005; 44: p. 744-750.

40. Kirby A, Davies R, et al. Developmental coordination disorder and joint hypermobility syndrome – overlapping disorders? Implications for research aand clinical practice. Child care health Dev. 2007; 33: p. 513-519.

41. Mikalsson M, Salminen J, Kautiainen H, et al. Joint hypermobility is not a contributional factor to musculoskeletal pain in pre-adolescents. Journal of rheumatology. 1996; 23(11): p. 1963-1967.

42. Eccles JA, Beacher FD, Gray M, et al. Brain structure and joint hypermobility: Relevance to the expression of psychiatric symptoms. Br J Psychiatry. 2012; 200: p. 508-509.

43. Lutz J, De Quervain D, Krauseneck T, et al. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: A diffusion-tensor and volumetric imaging study. Arthritis Rheum. ; 58: p. 3960-3969.

44. Borkum JM. Chronic headaches and the neurobiology of somatization. Curr Pain Headache Rep. 2010; 14: p. 55-61.

45. Somers TJ, Keefe FJ, Pells JJ, et al. Pain catastrophing and pain-related fear in osteoarthritis patients: relationships to pain and disability. J Pain Symptom Manage. 2009; 37: p. 863-872.

46. Grahame R. Joint hypermobility syndrome pain. Curr Headache Rep. 2009; 13: p. 427-433.

47. Grahame R. Joint hypermobility: emerging disease or illness behaviour? 2013; 13(6): p. 50-52.

48. Zubieta JK, Heitzig MM, Smith YR, et al. COMT val 158 met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. Science. 2003; 299: p. 1240-1243.

49. Pacey V, Nicolson R, Adams D, et al. Generalized joint hypermobility and risk of lower limb joint injury during sport: a systematic review with meta-analysis. The american journal of sports medicine. 2010; 38(7): p. 1487-1497.

50. Ramesh R, Von Arx O, Azzopardi T, Schranz PJ. The risk of anterior cruciate ligament rupture with generalised joint laxity. The journal of bone and joint surgery British volume. 2005; 87(6): p. 800-803.

51. Dolan AL, Hart DJ, Doyle DV, et al. Assessment of bone in Ehlers-Danlos syndrome by ultrasound and densitometry. Ann Rheum Dis. 1998 oct; 57(10): p. 630-633.

52. Nijs J, Van Essche E, De Munck M, Dequeker J, et al. Ultrasonographic, axial, and peropheral measerments in female patients with benign hypermobility syndrome. Calcif Tissue Int. 2000; 67: p. 37-40.

53. Jonssen H, Eliasson GJ, Jonsson A, et al. High hand joint mobility is associated with radiological CMC1 osteoartritis: The AGES-Reykjavik study. Osteoarthritis cartilage. 2009; 17: p. 592-595.

54. Mishra MB, Ryan R, Atkinson P , et al. Extra-articulair features of benign joint hypermobility syndrome. 1996; 35: p. 861-866.

55. Gulbahar , et al. Hypermobility syndrome increaeses the risk for low bone mass. Clinical Rheumatology. 2006; 25(4): p. 511-514.

56. Simonssen H, Tegner T, Alkjer , et al. Gait analysis of adults with generlized joint hypermobility. Clinical biomechanics. 2012; 27(6): p. 573-577.

57. Brigdes AJ, Smith E, Reid J. Joint hypermobility in adults referred to rheumatology dlinics. Annals of the rheumatic diseases. 1992; 51(6): p. 793-796.

58. Jonsson S, Valtysdottir O. Hypermobility features in patients with hand osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage. 1995; 3(1): p. 1-5.

59. Rombaut L, Malfait F, Cools A, et al. Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. Disabil Rehabil. 2010b; 32: p. 1339-1345.

60. Ferrel WR, Tennant N, Sturrock A, et al. Amelioration of symptoms by enhancement of proprioception in patients with joint hypermobility syndrome. Arthritis and rheumatism. 2004; 50(10): p. 3323-3328.

61. Bird H. Hypermobility: does it cause symptoms? European musculoskeletal review. 2011; 6(1): p. 34-37.

62. Frontera WR. Rehabilitation of sports injuries: scientific basis. In Frontera WR.. Oxford: Wiley-Blackwell; 2003.

63. Kirby A, Sugden DA. Children with developmental co-ordination disorders. Journal of the royal society of medicine. 2007; 100(4): p. 182-186.

64. Castori M, Sperduti I, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Symptom and joint mobility progression in the joint hypermobility syndrome (Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type). Clin Exp Rheumatol. 2011a; 29: p. 998-1005.

65. Engelbert RHH RH, Bank RA, Sakkers RJ, et al. Pediatric generalized joint hypermobility with and without musculoskeletal complaints: a localized or systemic disorder? Pediatrics. 2003; 11(3): p. 248-254.

66. Juul-Kristensen B, Hansen H, Simonsen , et al. Knee function in 10-year old children and adults with generalsed joint hypermobility. Knee. 2012; 19(6): p. 773-778.

67. Voermans NC, Knoop H, Van Engelen BG. Pain in Ehlers-Danlos syndrome is common, severe and associated with functional impairment. J Pain symptom manage. 2010a; 40: p. 370-378.

68. CameroN K, Duffey M, Deberdino P, et al. Association of generalized joint hypermobility with a history of glenohumeral joint instability. Journal of athletic training. 2010; 45(3): p. 253-258.

69. Granata G, Padua L, Celletti C, Castori M, et al. Entrapment neuropathies and polyneuropathies in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome. Clin Neurophysiol. 2013; 124: p. 1689-1694.

70. Scheper C, De Vries J, Verbunt J, Engelbert R. Chronic pain in hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome (hypermobility-type): it is a challange. Journal of pain research. 2015;(8): p. 591-601.

71. Voermans NC, Knoop H, Van Engelen BG, et al. High frequency of neuropathic pain in Ehlers–Danlos syndrome: An association with axonal polyneuropathy and compression neuropathy? J Pain Symptom Manage. 2011a; 41: p. 4–6.

72. Stoler JM, Oaklander AL. Patients with Ehlers Danlos syndrome and CRPS: A possible association? Pain. 2006; 123: p. 204–209.

73. Francis , et al. Benign joint hypermobility with neuropathy: documentation of tarsal tunnel syndrome. Journal of Rheumatology. 1987; 14: p. 577-581.

74. March LM, Francis H, Webb J. Benign joint hypermobility with neuropathies; documentation of median, sciatic and common peroneal nerve compression. Clinical Rheumatology. 1988; 7: p. 35-40.

75. Beighton P, Grahame R, Bird H. Hypermobility of joints. 2012.

76. Rahman A, Holman AJ. Fibromyalgia and hypermobility. In Hakim AJ, Keer R, Grahame R. Hypermobility, fibromyalgia and chronic pain. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2000.

77. Acasuso-Diaz , Collantes-Estevez. Joint hypermobility in patients with fibromyalgia syndrome. Arthritis care and research. 1998; 11: p. 39-42.

78. Grahame R. What is joint hypermobility syndrome? In Hakim A, Keer R, Grahame R. Hypermobility, fibromyalgia and chronic pain. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 19-33.

79. Hakim A. HMSA. [Online].; 2013. Available from: www.hypermobility.org.

80. Bridges A. Joint hypermobility in adults referred to rheumatology clinics. Annals of the rheumatic diseases. 1992; 19: p. 115-121.

81. El-Garf , et al. Hypermobility among Egyptian children: prevalence and features. Journal of rheumatology. 1998; 5: p. 1003-1005.

82. Voermans NC, Knoop H, Van de Kamp H, et al. Fatigue is a frequent and clinically relevant problem in Ehlers-Danlos syndrome. Semin Arthritis Rheum. 2010b; 40: p. 267-274.

83. Castori M, Morlino S, Celletti C, et al. Re-writing the natural history of pain and related symptoms in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. American journal of medical genetics part A. 2013; 161A: p. 2989-3004.

84. Verbraecken J, Declerk A, Van de Heyning P, et al. Evaluation for sleep apnea in patient with Ehlers-Danlos syndrome and Marfan: a questionnaire study. Clin genet. 2001; 60: p. 360-365.

85. Tinkle BT. In Joint hypermobility Handbook: A guide fot the issues and management of Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the hypermobility syndrome. USA: Left Paw Press; 2010.

86. Rains JC, Poceta JS. headache and sleep disorders: review and clinical implications for headache management. Headache. 2006; 46: p. 1344-1363.

87. Mathias CL, Low DA, Iodice V, et al. Postural tachycardia syndrome-current experience and concepts. Nat Rev Neurol. 2011; 8: p. 22-34.

88. Bendik EM, Tinkle BT, Al-shuik E, et al. Joint hypermobility syndrome: a common clinical disorder associated with migraine in women. Ceplalgia. 2011; 31: p. 603-613.

89. Martin VT, Neilson D. Joint hypermobility and headache: the glue that binds the two together – part 2. Headache. 2014; 54(8): p. 1403-1411.

90. Puledda F, Vigano A , Celletti C, et al. A study of migraine characteristics in joint hypermobility syndrome aka Ehlers-Danlos syndrome-HT. Neurol Sci. 2015; 36: p. 1417-1424.

91. Hall T, Briffa K, Hopper D. Clinical evolution of cervicogenic headache: a clinical perspective. J man manip ther. 2008; 16: p. 73-80.

92. Ballingaard V, Thede-Schmidt-Hansen P, et al. Are headache and temporomandibulair disorders related? A blinded study. Cephalalgia. 2008; 28: p. 832-841.

93. De coster PJ, Van den Berghe L, Martens LC, et al. Generalized joint hypermobility and temporomandibular disorders: inherited connective tissue disease as a model with maximum expression. J orofac pain. 2005; 19: p. 47-57.

94. Hakim A, Grahame R. Non-musculosketetal symptoms in joint hypermobility syndrome. Indirect evidence fot autonomic dysfunction? Rheumatology. 2004; 43(9): p. 1194-1195.

95. Zarate N, Farmer AD, Grahame R, et al. Unexplained gastrointestinal symptoms and joint hypermobility: is connective tissue the missing link? Neurogastroenterol Motil. 2010; 22(3): p. 252-278.

96. Mohammed PJ, Lunniss N, Zarate N. Joint hypermobility and rectal evacuatory dysfunction: an etiological link in abnormal connective tissue? Neurogastroenterol Motil. 2010; 22(10): p. 1085-1283.

97. Manning J, Korda A, Benness C, et al. The association of obstructive defecation, lower urinary tract dysfunction and the benign joint hypermobility syndrome: a case-control study. Int Urogynecol J Pelvic floor dysfunct. 2003; 14(2): p. 128-132.

98. Danese C, Castori M, Celletti C, et al. Screening for celiac disease in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. Am J Med Genet A. 2011; 155A(9): p. 2314-2316.

99. Vounotrypdis P, Efremidou E, Zezos P, et al. Prevalence of joint hypermobility and patterns of articulair manifestations in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Res Pract. 2009.

100. Azpiroz F, Bouin M, Camilleri M, et al. Mechanism of hypersensitiviity in IBS and functional disorders. Neurogastroenterol Motil. 2007; 19: p. 62-88.

101. IIturrino J, Camilleri M, Busciglio I, et al. Sensations of gas and pain and their relationship with compliance during distension in human colon. Neurogastroenterol motil. 2012; 24: p. 646-651.

102. Reinstein E, Pimentel M, Pariani M, et al. Visceroptosis of the bowel in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: presentation of a rare manifestation and review of the literature. Eur J Med Genet. ; 55: p. 548-551.

103. Castori M, Morlino S, Dordoni C, et al. Gynecologic and obstetric implications of the joint hypermobility syndrome (aka Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type) in 82 Italian patients. Am J Med Genet Part A. 2012a; 158A: p. 2055-2070.

104. McIntosh LJ, Mallet VT, Frahm JD, et al. Gynecologic disorders in women with ehlers-danlos syndrome. J Soc Gynecol Investig. 1995;(2): p. 559-564.

105. Gazit Y, al. e. Dysautonomia on the joint hypermobility syndrome. American journal of medicine. 2003; 115(1): p. 33-40.

106. Garland E, Celedonio J, Raj S. Postural Tachycardia syndrome: beyond orthostatic intolerance. Cuur Neurol Neurosci Rep. 2015; 15: p. 60.

107. Rowe PC, et al. Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. J Pediatr. 1999; 135(4): p. 494-499.

108. Grubb BP. Postural tachycardia syndrome. Circulation. 2008; 117(21): p. 2814-2817.

109. Bulbena , et al. Anxiety disorders in the joint hypermobility syndrome. Psychiatry reserve. 1993; 46(1): p. 59-68.

110. Bulbena A, et al. Joint hypermobility syndrome is a risk factor trait for anxiety disorders: a 15-year follow-up cohort study. Gen Hosp Psychiatry. 2011; 33(4): p. 363-370.

111. Martin-Santos R, et al. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. Am J Psychiatry. 1998; 155(11): p. 1578-1583.

112. Hakim AJ, Norris P, Hopper C, Grahame R. Local Anaesthetic Failure; Does Joint Hypermobility Provide The Answer? Journal of the Royal Society of Medicine. 2005; 98(2): p. 84-85.

113. Van Dongen P, De Boer W, Lemmens WA, et al. Hypermobility and peripartum pelvic pain syndrome in pregnant South African Women. European Journal of obstetrics and gynecological reproductive biology. 1999; 84(1): p. 77-82.

114. Youssif UN, Bird HA. Haemorrhoids and joint hypermobility: a new extra-articular association. Clin Rheumatol. 2013.

115. Jha S, Arunkalaivanan AS, Situnayake RD. Prevalence of incontinence in women with benign joint hypermobility syndrome. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007; 18(1): p. 61-64.

116. Bird rH. HMSA. [Online].; 2014. Available from: www.hypermobility.org.

117. Grahame R, Bird H. British consultant rheumatologist perceptions about the hypermobility syndrome: a national survey. Rheumatology. 2001; 40: p. 559-562.

118. Maillard S, Murray KJ. Hypermobility syndrome in children. In Keer R, Grahame R. Hypermobility syndrome: recognition and management for physiotherapist.: Edinburgh: Butterworth-Heinemann; 2003. p. 33-50.

119. Biro F, Gewanter HL, Baum J. The hypermobility syndrome. Pediatrics. 1983; 72(5): p. 701-706.

120. Hakim A, Grahame R. A simple questionnaire to detect hypermobility: and adjunct to the assesment of patients with diffuse musculoskeletal pain. International Journal of Clinical Practice. 2003; 57(3): p. 163-166.

121. Juul-Kristesen B, Rogind H, Jensen DV, et al. Inter-examiner reproducibility of test and criteria for generalized joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome. Rheumatology. 2007; 46(12): p. 1835-1841.

122. Smits-Engelsman B, Klerks M, Kirby A. Beighton score: a valid measurefor generalized hypermobility in children. Journal of pediatrics. 2011; 158(1): p. 119-123.

123. Jurge T, Larsen LR, Juul-Kristensen B, et al. The extent and risk of knee injuries in children aged 9-14 with generalised joint hypermobility and knee joint hypermobility – the CHAMPS study Denmark. BMC Musculoskeletal disorders. 2015; 16: p. 143.

124. De Hart&Vaatgroep, de Contactgroep Marfan Nederland, de VSOP en het Nederlands Huisartsen Genootschap. erfelijkheid. [Online]. [cited 2016 april 16. Available from: www.erfocentrum.nl.

125. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndrome: revised nosology, Villefrance, 1997. Am J Med Genet A. 1998; 77(1): p. 31-37.

126. Vereniging van Ehlers-Danlos Patiënten (VED), de Vereniging Samenwerkende Ouder-en Patiëntenorganisaties (VSOP) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). erfocentrum. [Online]. [cited 2016 april 17. Available from: www.erfocentrum.nl.

127. samenwerkingsverband tussen de Vereniging Osteogenesis Imperfecta, de Vereniging Samenwerkende Ouder-en Patiëntenorganisaties en het Nederlands Huisartsen Genootschap. nhg. [Online]. [cited 2016 april 17. Available from: www.nhg.org.

128. Keer R. Physiotherapist assessments of the hypermobile adult. In Keer R, Grahame R. Hypermobility syndrome: Recognition and management for physiotherapist. Edinghburg: Butterworth Heinemann; 2003. p. 67-86.

129. Cherpel A, Marks R. The benign joint hypermobility syndrome. New zealand journal of physiotherapy. 1999; 27(3): p. 9-22.

130. Barton LM, Bird HA. Improving pain by stabilisation of hyperlax joints. J orthop Rheumatol. 1996; 9: p. 46-51.

131. Kemp S, Roberts I, Gamble C, et al. A randomized comparative trial of generalized vs targeted physiotherapy in the management of childhood hypermobility. Rheumatology. 2010; 49: p. 315-325.

132. Murray K. Hypermobility disorders in children and adolescents. Best practice and research clinical rheumatology. 2006; 20(2): p. 329-351.

133. Simmonds JV. Rehabilitation, fitness, sports and performance for individuals with joint hypermobility. In Keer R, Grahame R. Hypermobility syndrome – recognition and management for physiotherapist. London: Butterworth-Heinemann; 2003. p. 107-126.

134. Sale DG. Neural adaptation to resistance training. Medicine and Science in sport and excercise. 1988; 20: p. 135-145.

135. Harrelson GL. Physiological factors of rehabilitation. In Andrews JR, Harrelson GL, Wilk KE. Physical rehabilitation of the injured athlete. 2nd ed. London: WB Saunders; 1998. p. 13-37.

136. Keer R, Simmonds J. Joint protection and physical rehabilitation of the adult with hypermobility syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2011; 29: p. 998-1005.

137. Pacey V, Tofts L, Adams RD, Munns C, Nicholson L. Exercise in children with joint hypermobility syndrome and knee pain: a randomised controlled trial comparing exercise into hypermobile versus neutral knee extension. Pediatric Rheumatology. 2013; 11: p. 30.

138. Castori M, Morlino S, Celletti C, et al. Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (aka Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type): principles and proposals for a multidisciplinary approach. AM J Med Genet A. 2012b; 158A: p. 2055-2070.

139. Hakim A. A Patient Survey of Treatment Outcomes in Joint Hypermobility Syndrome. HMSA Newsletter. 2012 Nov;: p. p25-26.

140. Daniel HC. Pain management and cognitive behavioural therapy. In Hakim AJ, Keer R, Grahame R. Hypermobility, fibromyalgia and chronic pain. Oxford: Elsevier; 2010. p. 125-142.

141. Zweers MC, Kucharekova L, Schalkwijk J. Tenascin-X: a candidate gene for benign joint hypermobility syndrome and hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome? Ann Rheum Dis. 2005; 64(3): p. 504-505.

142. Arendt-Nielsen L, Kaalund P, Bjerring P, Hogsaa B. Insufficient effect of local analgetics in Ehlers-danlos type III patient. Acta anaesthesiologica Scandinavica. 1990; 34: p. 358-361.

143. Russek L. Hypermobility syndrome. Physical therapy. 1999; 79(6): p. 591-597.

144. Umit S, Birkan S, Özlem YT. The prevalence of joint hypermobility among high school students. Rheumatology International. 2005; 25: p. 260-263.

145. Jesse EF, Owen DS DS, Sagar KB. The benign hypermobility syndrome. Arthritis Rheumatology. 1980; 23: p. 1053-1056.

146. Al-Rawi , et al. Joint mobility among university students in Iraq. British journal of Rheumatology. 1985; 244: p. 326-331.

147. Birrell FN, Adebajo A, Hazelman BL, Silman AJ. High prevalence of joint laxity in West africans. Britisch journal of Rheumatology. 1994; 33: p. 56-59.

148. Larsson LG, Baum J, Mudholker GS, et al. Hypermobility: prevalence and features in a Swedish population. British journal of Rheumatology. 1993a; 32: p. 116-119.

149. Clinch J, Deere K, Sayers A, et al. Epidemiology of generalized joint laxity (hypermobility) in fourteen-year-old children from the UK: a population-based evaluation. Artritis and rheumatism. 2011; 63: p. 2819-2827.

150. Remving L, Jensen DV, Ward RC. Epidemiology of general joint hypermobility and basis for the proposed criteria for benign joint hypermobiliy syndrome: review of the literature. J Rheumatol. 2007; 34(4): p. 804-809.

151. Decoster LC, Bernier JN, Lindsay R, et al. Generalized joint hypermobility and its relationship to injury patterns among NCAA Lacrosse players. Journal of athletic training. 1999; 34(2): p. 99-105.

152. Krivickas LS, Feinberg JH. Lower extremity injuries in college atletes: relation between ligamentous laxity and lower extremity muscle tightness. Archives of physical medicine and rehabilitation. 1996; 77(11): p. 1139-1143.

153. Soderman K, Alfredson H, Pietilä , et al. Risk factors for leg injuries in female soccor players: a prospective investigation during one outdoor season. Knee surgery. Sports traumatology, arthroscopy. 2001; 9(5): p. 313-321.

154. Smith R, Damodaran AK, Swaminathan H, et al. Hypermobility and sport injuries in junior netball players. British journal of sports medicine. 2005; 39(9): p. 628-631.

155. Fatoye F, Palmer S, Vanderlind ML. Gait kinematics and passive knee joint range of motion in children with hypermobility syndrome. Gait posture. 2011; 33: p. 447-451.

156. Booshanam DS. Evaluation of posture and pain in persons with benign joint hypermobility syndrome. Rheumatology Int. 2011; 31(12): p. 1561-1565.

157. Savasta S, Merli P, Ruggierri M, et al. Ehlers-Danlos syndrome and neurological features: a review. Childs Nerv Syst. 2011; 27(3): p. 365-371.

158. Johansson H, Pedersen J, Bergenheim M. Peripheral afferents of the knee: their effect on central mechanism regulating muscle stifness, joint stability and proprioception and co-ordination. In Johansson H, Pedersen J, Bergenheim M. Proprioception and neuromuscular control: Joint stability Human Kinetics.: Champaign; 2000. p. 5-22.

159. Stillman B, Tully E E, McMeeken J. Knee joint mobility and position sense in healthy young adults. Physiotherapy. 2002; 8(9): p. 553-560.

160. Nijs J, Aerts A, De meirleir K. Generalized joint hypermobility is more common in chronic fatigue syndrome than in healthy control subject. J Manipulative Physiol Ther. 2006; 29(1): p. 32-39.

161. Beighton P. Editorial. Carier res. 2013; 47(1).

162. Smits B, Van den Heuvel L, Knoops H, et al. Mitochondrial enzymes discriminate between mitochondrial disorders and chronic fatigue syndrome. Mitochondrion. 2011; 11: p. 735-738.

163. Grahame R. Pain distress and joint hyperlaxity. Joint bone spine. 2000; 67: p. 157-163.

164. Al-Rawi ZS, Al-Dubaikel KY, Al-Sikafi H. Joint mobility in people with hiatus hernia. Rheumatology. 2004; 43(5): p. 574-576.

165. Eccles J, Harrison N, Critchley H. Joint hypermobility syndrome: Psychiatric manifestations. BMJ. 2011; 342: p. 998.

166. Remvig L, Jensen DV, Ward RC. Are diagnostic criteria for general joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome based on reproducible and valid tests? A review of the literature. The journal of rheumatology. 2007; 34(4): p. 798-803.

167. Sahin N, Baskent A, Cakmak A, et al. Evaluation of knee proprioception and effets of proprioception exercise in patients with benign joint hypermobility syndrome. Rheumatol Int. 2008; 28: p. 995-1000.

168. Gedalia A, Brewer E. Joint hypermobility in pediatric practice-a review. J Rheumatol. 1993; 20: p. 371-374.