

# Depressieve en angstklachten bij erfelijke bindweefselaandoeningen: casus en systematisch literatuuroverzicht

**M. Vanwesemael, M. Danckaerts, S. Schevenels, W. Schevenels, F. Martens**

Erfelijke bindweefselaandoeningen zijn een brede groep aangeboren aandoeningen gekenmerkt door een pathologische zwakte van het bindweefsel ten gevolge van een foutieve aanleg, waardoor multisystemische klachten ontstaan. We beschrijven een 14-jarige patiënte met de erfelijke bindweefselaandoening syndroom van Loeys-Dietz, die met depressieve en angstklachten werd opgenomen op een kinderpsychiatrische crisiseenheid. We voerden een systematisch literatuuronderzoek uit naar het voorkomen van depressieve en angstklachten bij personen met de erfelijke bindweefselaandoeningen syndroom van Loeys-Dietz, syndroom van Ehlers-Danlos en syndroom van Marfan om een eventueel verband tussen deze aandoeningen en verklaringen hiervoor te identificeren. Er is sprake van een verhoogd voorkomen van depressieve en angstklachten waarbij pijn- en vermoeidheidsklachten, sociale steun, sociaal functioneren, kwaliteit van leven en functionele beperkingen een rol lijken te spelen in dit verband. Er is behoefte aan onderzoek om te bepalen welke factoren precies meespelen en hoe hier gericht op kan worden ingezet binnen preventie en behandeling.

Erfelijke bindweefselaandoeningen zijn een brede en gevarieerde groep van aangeboren aandoeningen die veroorzaakt worden door varianten in genen die coderen voor primaire componenten van het bindweefsel, zoals elastine en collageen. Door een foutieve aanleg ontstaat er een pathologische zwakte van het bindweefsel. Gezien de belangrijke functie in het geven van structuur, ondersteuning en bescherming aan de verschillende weefsels en orgaansystemen, leidt dit tot multisystemische klachten. Er zijn meer dan 200 erfelijke bindweefselaandoeningen beschreven die alle als zeldzaam beschouwd worden, hoewel de prevalentie van de meeste aandoeningen niet bekend is.<sup>1,2</sup>

We beschrijven een casus van een 14-jarige patiënte met de erfelijke bindweefselaandoening syndroom van Loeys-Dietz die met depressieve en angstklachten werd opgenomen op een kinderpsychiatrische crisiseenheid. Deze autosomaal dominante erfelijke bindweefselaandoening werd voor het eerst beschreven in 2005 en kenmerkt zich in haar meest typische presentatie door de klinische triade van een gespleten huid of verhemelte, wijd uit elkaar staande ogen en aneurysmata van de aorta en bloedvaten, naast een kronkelend beeld van de slagaders. Er is echter een breed fenotypisch spectrum waarbij afwijkingen kunnen voorkomen van de

huid (o.m. zachte, dunne en doorschijnende huid, snelle ontwikkeling van hematomen en vertraagde wondheilung), ogen (o.m. blauwkleurige sclerae en strabisme), het hart (o.m. aangeboren hartafwijkingen) en het skelet (o.m. pes planus, pectus excavatum, scoliose, gewrichtshypermobiliteit en overgroei van het skelet met een grote gestalte en lange ledematen tot gevolg).<sup>1,3</sup>

Op basis van deze casus rees de vraag of er een bekende associatie is tussen deze erfelijke bindweefselaandoening en angst- en depressieve klachten. Het onderzoek naar het voorkomen van angst- en depressieve klachten bij personen met het syndroom van Loeys-Dietz is tot op heden beperkt tot twee kleine studies.<sup>4,5</sup> Het syndroom van Loeys-Dietz kent echter een belangrijke klinische overlap met de syndromen van Marfan en Ehlers-Danlos, de meest voorkomende en bekendste erfelijke bindweefselaandoeningen, waarbij er reeds meer onderzoek werd gedaan naar het voorkomen van mentale problemen.

Het syndroom van Marfan is een autosomaal dominante aandoening waarbij het klinisch beeld voornamelijk wordt gekenmerkt door afwijkingen van het skelet (o.m. pes planus, scoliose, gewrichtshypermobiliteit en overgroei van het skelet met grote gestalte en lange ledematen tot gevolg), hart en bloedvaten (o.m. aortawortel-

## AUTEURS

**Marlot Vanwesemael**, arts in opleiding tot kinder- en jeugdpsychiater, UPC KU Leuven.

**Marina Danckaerts**, kinder- en jeugdpsychiater, dept. neurowetenschappen UPC KU Leuven.

**Sara Schevenels**, kinder- en jeugdpsychiater, KPC Genk.

**Willem Schevenels**, kinder- en jeugdpsychiater, KPC Genk.

Frauke Martens, kinder- en jeugdpsychiater, KPC Genk.

### Correspondentie

Marlot Vanwesemael

(marlot.vanwesemael@student.kuleuven.be).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-8-2023.

### Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(9):000-000

dilatatie en -dissectie en mitralisklepprolaps) en ogen (o.m. lens(sub)luxatie).<sup>1</sup> Bij de syndromen van Ehlers-Danlos kunnen 13 verschillende types onderscheiden worden, elk met hun eigen klinische kenmerken en klachten. De meest typische gemeenschappelijke kenmerken van dit syndroom zijn hypermobiliteit van de gewrichten en een ongewoon rekbare, fluweelachtige huid.<sup>1,2</sup>

Het in kaart brengen van een eventueel verband tussen angst- en depressieve klachten en erfelijke bindweefsel-aandoeningen en verklaringen hiervoor is belangrijk om de (h)erkenning van psychische klachten bij deze patiëntenpopulatie te vergroten en de behandeling ervan te optimaliseren.

We voerden een systematisch literatuuronderzoek uit naar het voorkomen van angst- en depressieve klachten bij patiënten met de syndromen van Loeys-Dietz, Marfan en Ehlers-Danlos wegens de klinische overlap teneinde een eventueel verband en verklaringen hiervoor te onderzoeken.

## CASUSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 14-jarig meisje met het syndroom van Loeys-Dietz, werd verwezen voor opname op een jeugdpsychiatrische crisiseenheid wegens depressieve klachten en suïcidaliteit. Een ambulante hulpverleningstraject, bestaande uit begeleiding door een kinderpsychiater, therapeute en mobiel crisisteam, werd als onvoldoende intensief ingeschat om de klachten te doorbreken. Bij opname waren er depressieve klachten, zelfverwondend gedrag en actieve suïcide-ideatie sinds 6 maanden, alsook reeds langer aanwezige angstklachten bestaande uit lichamelijke spanning en paniekaanvallen.

### Voorgeschiedenis

Patiënte kreeg op 12-jarige leeftijd de diagnose syndroom van Loeys-Dietz na genetisch onderzoek

wegens eerdere diagnosestelling bij haar moeder. Ze had een licht marfanoid uiterlijk met een grote gestalte (187,5 cm), tengere lichaamsbouw, S-scoliose, pes planus en protractiestand van de schouders. Er was sprake van actuele en voorgaande pestervaringen, bestaande uit onder meer negatieve reacties op haar identiteit en uiterlijk. Zij had dyslexie en stelde zich in het verleden als dom te hebben ervaren. Ze had een belangrijke angst om niet goed genoeg te zijn en niet te voldoen aan verwachtingen van anderen. Dit leidde tot pieker-gedachten over, belangrijke spanning bij en vermindering van sociale situaties.

Ze had last van veralgemeende gewrichtshypermobiliteit, die leidde tot dagelijkse vermoeidheids- en musculoskeletale pijnklachten. Ze ervoer het echter als moeilijk om haar grenzen aan te geven uit angst voor afwijzing, waardoor ze veelal toch aan onder meer fysieke activiteiten deelnam. Intelligentieonderzoek, aan de hand van de *Wechsler Intelligence Scale for Children-V*, toonde een benedengemiddelde verbaal-begripsindex en -verwerkingssnelheid bij overige gemiddelde cognitieve mogelijkheden.

De ouders beschreven haar als een meisje met een angstig en gevoelig temperament. Ze zagen hiernaast schoolse overvraging ten gevolge van een laattijdige diagnose van dyslexie, moeilijke levensgebeurtenissen op sociaal niveau en de last en beperkingen die zij ondervond ten gevolge van haar bindweefsel-aandoening als belangrijkste factoren spelend in het klachtenpatroon. Patiënte zelf zag een verband met de pestervaringen in het heden en de voorgeschiedenis die een belangrijke impact hadden op haar zelfbeeld en zelfvertrouwen. Hiernaast was er een belangrijke lijdensdruk rond haar fysieke beperkingen en het gevoel anders te zijn.

### Diagnostiek en behandeling

Gezien de aanwezigheid van een sombere en prikkelbare stemming tijdens het grootste deel van de dag, anhedonie, verminderde eetlust, in- en doorslaappro-

blemen, belangrijke vermoeidheidsklachten, gevoelens van waardeloosheid, concentratiemoeilijkheden alsook besluiteloosheid en actieve suïcide-ideatie, werd besloten tot de diagnose van een ernstige depressieve stoornis. Door de onduidelijkheid over de mate waarin het lijden aan syndroom van Loeys-Dietz al dan niet een rol speelde in deze depressieve episode, in het bijzonder wat betreft klachten zoals in- en doorslaapmoeilijkheden en vermoeidheid, werd hiermee geen rekening gehouden in de diagnostische classificatie destijds. Tijdens de crisisoname en een nazorgprogramma van één dag per week werd via groepstherapie en individuele psychotherapeutische gesprekken ingezet op het ontwikkelen van adequate copingmechanismen, emotieregulatie, aangeven van grenzen en ontplooiing van een positief zelfbeeld en identiteitsontwikkeling. Ter medicamenteuze ondersteuning om de klachten in te dijken werd fluoxetine opgebouwd tot een dagdosering van 20 mg. Gelijktijdig met het dagtherapeutisch nazorgtraject, volgde het gezin ambulante gezinstherapeutische begeleiding. Hierdoor kwam er meer openheid in de onderlinge directe en indirecte communicatie van de gezinsleden. Er bleef echter sprake van depressieve klachten, waarbij slechts een beperkte verbetering werd gezien in stemming, motivatie en energieniveau. Patiënte werd in overleg met de betrokken hulpverlening verwezen voor een intensievere dagtherapeutische behandelopname. Zij werd, in afwachting van het kunnen realiseren hiervan, verder ambulant begeleid door een psychotherapeut en een kinderpsychiater.

## Vragen

De beperkte verbetering in depressieve en angstklachten ondanks uitgebreide psychotherapeutische en medicamenteuze behandeling deed ons nadenken over welke factoren meespeelden in het ontstaan en onderhouden hiervan. Na de behandeling binnen ons centrum, bleven we ons afvragen of factoren verbonden aan (het lijden aan) syndroom van Loeys-Dietz een rol speelden en of onvoldoende aandacht hiervoor in de behandeling mogelijk een verklaring vormde voor de beperkte verbetering.

## METHODE

We verrichtten een systematisch literatuuronderzoek in de databanken PubMed (Medline) en Embase. De laatste zoekopdracht werd uitgevoerd op 8 maart 2023. De zoekstrings waren respectievelijk: ('Marfan Syndrome'[Mesh] OR 'Marfan'[tiab] OR 'Ehlers-Danlos Syndrome'[Mesh] OR 'Ehlers Danlos' [tiab] OR 'Loeys-Dietz Syndrome'[Mesh] OR 'LoeysDietz'[tiab]) AND ('Depressive Disorder'[Mesh] OR 'depressive' [tiab] OR 'depression'[Mesh] OR 'depression'[tiab] OR 'Anxiety'[Mesh] OR 'Anxiety Disorders'[Mesh] or 'Anxi\*'[tiab]) en ('Marfan syndrome'/exp OR 'marfan\*':ti,ab,kw OR 'Ehlers Danlos syndrome'/exp OR 'ehlers

danlos\*':ti,ab,kw OR 'Loeys-Dietz syndrome'/exp OR 'loeys-dietz\*':ti,ab,kw) AND ('depression'/exp OR 'depression\*':ti,ab,kw OR 'depressive\*':ti,ab,kw OR 'anxiety'/exp OR 'anxi\*':ti,ab,kw OR 'anxiety disorder'/exp) NOT 'conference abstract':it.

We selecteerden studies die origineel onderzoek betroffen, waarin het voorkomen van depressieve klachten of een depressieve stoornis en/of angstklachten of een angststoornis aan de hand van kwantitatieve data werd gerapporteerd, bij patiënten met een bevestigde diagnose syndroom van Marfan, syndroom van Loeys-Dietz of syndroom van Ehlers-Danlos.

Onderzoek naar psychische klachten bij personen met gewrichtshypermobiliteit zonder een bevestigde diagnose werd geëxcludeerd om verdere heterogeniteit van de studiepopulatie te vermijden. We excludeerden artikelen over het effect van specifieke revalidatieprogramma's, vóórkomen van klachten tijdens de COVID-19-pandemie, overzichtsartikelen, casusbeschrijvingen en meningen van experts. Wanneer men in verschillende studies gebruikmaakte van eenzelfde (sub)populatie voor analyse, rapporteerden we enkel de kwantitatieve data van de oorspronkelijke dataset.

Desondanks namen we alle artikelen volledig door ter exploratie van eventuele verklaringen betreffende de associatie en indien ze waardevol waren, includeerden we deze. Enkel studies in het Engels en Nederlands werden geïnccludeerd. We screenen de referentielijsten van geïnccludeerde artikelen en geëxcludeerde overzichtsartikelen op bijkomende publicaties die in aanmerking kwamen voor inclusie.

## RESULTATEN

De zoekopdracht in de onlinedatabases leverde 500 titels op. Na inspectie van de titels en samenvattingen bleven er 48 studies over die we geheel lazen. Hiervan voldeden 16 studies met 13 unieke studiepopulaties aan de inclusiecriteria (zie **figuur 1** en **tabel 1**).<sup>4,19</sup> De geïnccludeerde studies werden gepubliceerd tussen 1994 en 2022 en betroffen in totaal 3764 patiënten met een erfelijke bindweefselandoening, van wie 2766 met het syndroom van Ehlers-Danlos, 936 met het syndroom van Marfan en 62 met het syndroom van Loeys-Dietz.

Van de patiënten was 70% vrouw. Twee onderzoeken bij eenzelfde patiëntenpopulatie focusten specifiek op minderjarige patiënten,<sup>17,18</sup> hoewel die ook in twee andere studies geïnccludeerd werden.<sup>4,8</sup> Van de 13 originele onderzoeken waren er 2 retrospectieve populatiecohorten. De overige 11 studies waren klinische cross-sectionele beschrijvende studies waarvan men in slechts 2 de gevonden resultaten op gebied van prevalentie van angst- en depressieve klachten vergeleek met een controle- of normpopulatie.

Tabel 1. Geïnccludeerde studies (n = 16) naar het vóórkomen van angst- en depressieve klachten bij respectievelijk

Eerste auteur (jaar)	Type van studie	Studiepopulatie, aandoening, type	Leeftijd	Meetinstrument depressie, grenswaarden	Casussen/totale populatie; prevalentie
Baeza-Velasco (2018) <sup>6</sup>	CS	80, hEDS	18-61	Vragenlijst: HADS-D*	≥ 11: 16/80; 20%
Berglund (2015) <sup>7</sup>	CS	250, EDS	18-84	Vragenlijst: HADS-D*	8 < 11: 148/250; 59,2% ≥ 11: 56/250; 22,4%
Bons (2019) <sup>4</sup>	CS	28, LDS	15-73	Vragenlijst: HADS-D*	≥ 11: 2/28; 7%
Cederlöf (2016) <sup>9</sup>	RC	1771, EDS	< 18: 618 ≥ 18: 1153	Nationaal patiëntenregister: ICD-codering depressieve stoornis (F32-33, F34.1, F34.8-9, F38.1)	197/1780; 11,1%
Goldfinger (2017) <sup>9</sup>	CS	389, MS	≥ 18	Zelfrapportage: Ja op 'ooit depressie'	79/389; 24,8%
Hershen-field (2016) <sup>10</sup>	RC	106, EDS	Gem. 35,2 (SD: 13,9)	Dossierstudie: ICD-coderingen op basis van gerapporteerde psychiatrische data en consultatieverslagen andere specialisaties en/of psychiatrische assessment in verleden	27/106; 25,5%
Johansen (2021) <sup>5</sup> / (Heidi) Johansen (2022) <sup>11</sup>	CS	52, 18 vEDS 34 LDS	18-68	Vragenlijst: HADS-D*	≥ 8: 40/52; 77%
Lumley (1994) <sup>12</sup>	CS	41, EDS	≥ 18	Zelfrapportage: Ja op 'episode significante depressie in voorgeschiedenis'	22/41; 54%
Moon (2016) <sup>13</sup>	CS	218, MS	≥ 20	Vragenlijst: HADS-D*	8 ≤ 11: 58/218; 26,7% > 11: 156/218; 71,5%
Murray (2013) <sup>14</sup>	CS	466, hEDS	≥ 18	Zelfrapportage: ja op 'ooit depressie'	/; 69%
				CES-D indien positief antwoord op zelfrapportage: ≥ 16: vermoedelijk depressie	≥ 16: /; 98%
Peters (2001) <sup>15</sup> / Peters (2005) <sup>16</sup>	CS	174, MS	≥ 18	Vragenlijst: CES-D ≥ 16: klinische tekens depressie	≥ 16: 77/174; 44%

## lijksyndroom van Marfan (MS), syndroom van Ehlers-Danlos (EDS) en syndroom van Loey-Dietz (LDS)

	Meetinstrument angst, Grenswaarden	Casussen/totale populatie; prevalentie	Gevonden associaties (grootte van verband)
	Vragenlijst: HADS-A**	≥ 11: 41/80; 51,2%	Sign. associatie somatosensorische amplificatie volgens SSAS (OR: 1,37) en catastroferen wat betreft pijn volgens PCS (OR: 1,10) en lager sociaal functioneren volgens subschaal SF-36 (OR: 0,95) bij patiënten met hoog niveau van angstklachten (≥ 11)
	Vragenlijst: HADS-A**	8 < 11: 50/250; 20% ≥ 11: 187/250; 74,8%	Sign. associatie leeftijd (r = 0,03) en BMI (r = -0,06) met niveau van angstklachten Sign. associatie zelfgerapporteerde vermoeidheidsklachten (r = -0,65) met niveau van angstklachten
	Vragenlijst: HADS-A**	≥ 11: 1/28; 4%	/
	/	/	/
	/	/	Sign. associatie gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven volgens SF-36 met afwezigheid van depressie (/)
	Dossierstudie: ICD-coderingen o.b.v. gerapporteerde psychiatrische data en consultatieverslagen andere specialisaties en/of psychiatrische assessment in verleden	25/106; 23,6%	Sign. associatie in patiëntendossier geregistreeerde spierpijn (OR: 2,79), abdominale pijn (OR: 5,78) neuropathische pijn (OR: 3,91) en hoofdpijn- of migraineklachten (OR: 2,63) met angst- en/of stemmingsstoornis Sign. associatie in patiëntendossier geregistreeerde vermoeidheidsklachten met angst- en/of stemmingsstoornis (OR: 3,78)
	Vragenlijst: HADS-A**	≥ 8: 49/52; 94%	Sign. associatie vermoeidheidsklachten met hoog niveau van angstklachten (b= -0,3) Sign. associatie tevredenheid mentale gezondheid (OR: 2,5) en algemene levenstevredenheid (OR: 1,7) met laag niveau van angstklachten
	/	/	/
	Vragenlijst: HADS-A**	8 ≤ 11: 66/218; 30,3% > 11: 139/218; 63,8%	Sign. associatie gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven volgens SF-36 met depressieve (r = -0,67) en angstklachten (r = -0,59)
	Zelfrapportage: ja op 'ooit angstklachten'	/; 73 %	/
	/	/	Sign. associatie zelfgerapporteerd vóórkomen mitralisklepprolaps (r=0,63) en gevoel van discriminatie ten gevolge van aandoening (r = 0,34) volgens PSQ met depressieve klachten Sign. associatie gevoel minder controle te hebben over klachten van aandoening en mogelijkheid deze te behandelen volgens IPQ (r = -0,29) en depressieve klachten

Tran (2020) <sup>17</sup> / Bieniak (2022) <sup>18</sup>	CS	34, hEDS	8-18	Vragenlijst: PROMIS Depression Short Form T-score: 60,0-69,9: matig ≥ 70: ernstig	60-69,9: 8/34; 24% ≥ 70: 5/34; 15%
Van Andel (2022) <sup>19</sup>	CS	155, MS	≥ 18	Vragenlijst: HADS-D*	≥ 8: 23/155; 15%

\*HADS-D: 8 < 11: mogelijk depressie; ≥ 11: vermoedelijk depressie.

\*\*HADS-A: 8 < 11: mogelijk angststoornis; ≥ 11: vermoedelijk angststoornis.

CS: crosssectioneel onderzoek; PC: retrospectief cohortonderzoek; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression scale; PROMIS: Patient Reported Outcomes Measurement Information System; SSAS: Somatosensory Amplification Scale; PCS: Pain Catastrophizing Scale; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; IPQ: Illness Perception Questionnaire; PSQ: Perceived Stigma Questionnaire; FDI: Functional Disability Inventory; WPI: Widespread Pain Index; SS: Symptom Severity Index; OR: oddsratio;

## Prevalentie van depressieve en angstklachten/stoornis

De aanwezigheid van depressieve en angstklachten werd bepaald met uiteenlopende diagnostische instrumenten waarbij er grote verschillen zijn in de gevonden prevalenties. Hierbij varieert het voorkomen van belangrijke depressieve klachten tussen 7 en 98% en van angstklachten tussen 4 en 94%, afhankelijk van de onderzochte studiepopulatie.

In het Zweeds nationaal patiëntenregister identificeerden kinderen en volwassenen met het syndroom van Ehlers-Danlos ging de prevalentie na van het voorkomen van verscheidene psychiatrische stoornissen, waaronder de depressieve stoornis. Elk geïdentificeerd individu met het syndroom van Ehlers-Danlos werd gekoppeld aan 10 personen uit de controlepopulatie met een vergelijkbare socio-demografische achtergrond. Er werd een significant verhoogd voorkomen van een depressieve stoornis gevonden bij personen met het syndroom van Ehlers-Danlos in vergelijking met personen in de controlepopulatie.<sup>8</sup>

Anderen vonden op basis van een retrospectieve dossierstudie een tweemaal hogere frequentie van depressie en een driemaal hogere frequentie van angststoornissen bij personen met het syndroom van Ehlers-Danlos dan in de algemene Canadese bevolking.<sup>10</sup>

Van de verschillende vragenlijstsonderzoeken vergeleek men in slechts twee studies hun resultaten met een controlepopulatie of populatienorm. Bons e.a. vonden in een kleine populatie van patiënten met het syndroom van Loeys-Dietz geen verschil in het voorkomen van angstklachten maar wel een hoger niveau van depressieve klachten in vergelijking met een controlegroep van

199 Nederlandse volwassenen.<sup>4</sup> Van Andel e.a. vonden in een Nederlandse populatie van patiënten met het syndroom van Marfan geen verhoogd voorkomen van angst- of depressieve klachten in vergelijking met de Nederlandse populatienorm.<sup>19</sup>

In de studies met zelfrapportage als diagnostisch instrument vergeleek men de resultaten niet met een eventuele controlepopulatie of prevalentiecijfers in de algemene bevolking. Echter, de prevalenties op basis van zelfrapportage in Amerikaanse populaties overstegen in belangrijke mate de levensprevalenties voor depressieve en angststoornissen in deze bevolking.<sup>12,20</sup>

## Factoren geassocieerd aan angst- en stemmingsklachten bij bindweefselafwijkingen

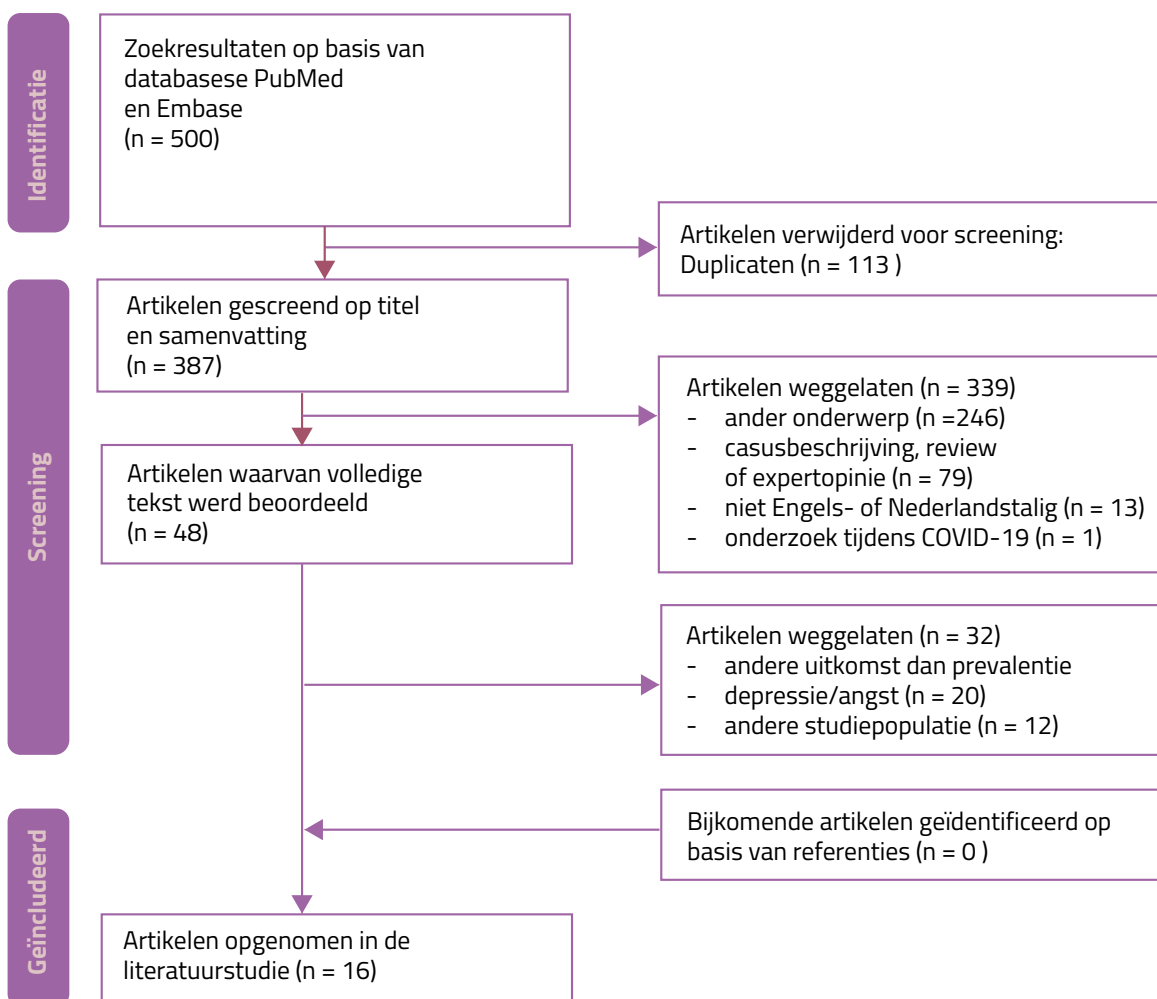
Vanuit het literatuuronderzoek komen pijnklachten, vermoeidheidsklachten, sociale steun, sociaal functioneren, kwaliteit van leven en functionele beperkingen naar voren als de belangrijkste factoren die verband hebben met het voorkomen van depressieve en/of angstklachten. Enkele auteurs onderzochten hierbij ook specifiek de grootte van dit verband aan de hand van de pearsoncorrelatiecoëfficiënt ( $r$ ) of oddsratio (OR). Van Andel e.a. vonden een significant verhoogde kans op het hebben van een matig tot hoog niveau van angstklachten (OR: 3,05) wanneer in het patiëntendossier ook chronische pijnklachten waren geregistreerd.<sup>19</sup> Anderen vonden een significant matige associatie tussen angst en depressie en pijnintensiteit ( $r = 0,50$ ;  $r = 0,48$ ). Hiernaast was het aantal verschillende locaties in het lichaam waar de patiënt pijn ervaart geassocieerd met angstklachten ( $r = 0,37$ ).<sup>17</sup>

<p>Vragenlijst: PROMIS Anxiety Short Form T-score: 60,0-69,9: matig ≥ 70: ernstig</p>	<p>60-69,9: 10/34; 29% ≥ 70: 4/34; 12%</p>	<p>Bieniak: Sign. associatie functionele beperking volgens FDI met depressie (r = 0,56) en angstklachten (r = 0,55) Sign. associatie sociale steun met depressie (r = -0,78) en angstklachten (r = -0,59) Tran: Sign. associatie zelfgerapporteerde pijnintensiteit (r = 0,48), aantal somatische klachten volgens SS (r = 0,64) en ernst vermoeidheidsklachten volgens PROMIS Fatigue Short Form (r = 0,62) met depressie Sign. associatie zelfgerapporteerde pijnintensiteit (r = 0,50), aantal locaties waar pijnklachten voorkomen volgens WPI (r = 0,37), aantal somatische klachten volgens SS (r = 0,63) en ernst vermoeidheidsklachten volgens PROMIS Fatigue Short Form (r = 0,52) met angstklachten</p>
<p>Vragenlijst: HADS-A**</p>	<p>≥ 8: 30/155; 19%</p>	<p>Sign. associatie chronische pijn en angstklachten (OR: 3,05) Sign. associatie werkstatus en depressieve klachten (OR: 0,30)</p>

Canadese onderzoekers keken specifiek naar de types van pijn en vonden hierbij een significant verband tussen spierpijn (OR: 2,79), abdominale pijn (OR: 5,78), neuropathische pijn (OR: 3,91) en hoofdpijn of migraine-klachten (OR: 2,63), en in het patiëntendossier geregistreerde angst- en/of stemmingsstoornis.<sup>10</sup>

Een groep Franse en Spaanse onderzoekers vond hierbij dat de kans op een hoog niveau van angstklachten (*Hospital Anxiety and Depression Scale*; HADS-A ≥ 11) groter was bij patiënten die hun pijnklachten catastroferen (OR: 1,10) of sterk gericht zijn op lichte somatische en viscerale sensaties en deze als pathologisch categori-

**Figuur 1. PRISMA-stroomdiagram literatuurzoekopdracht**



seren (OR: 1,37). Ze maakten gebruik van respectievelijk de *Pain Catastrophizing Scale* (PCS)- en *Somatosensory Amplification Scale* (SSAS)-vragenlijst ter bepaling van deze variabelen.<sup>6</sup>

Wanneer we kijken naar vermoeidheidsklachten vonden Zweedse onderzoekers een sterke negatieve correlatie ( $r = -0,65$ ) met het niveau van angstklachten.<sup>7</sup> In de VS vond men een associatie van vergelijkbare grootte voor zowel angst ( $r = 0,52$ ) als depressie ( $r = 0,62$ ).<sup>17</sup> In de Canadese retrospectieve dossierstudie vond men een meer dan driemaal hogere kans (OR: 3,78) op angst- en/of depressieve stoornissen wanneer er tevens sprake was van vermoeidheidsklachten.<sup>10</sup>

De Amerikaanse onderzoekers vonden een matig sterke negatieve associatie tussen sociale steun, gemeten aan de hand van de *People in My Life* (PIML)-vragenlijst, en angst ( $r = -0,59$ ) en depressie ( $r = -0,78$ ) in een pediatrie populatie.<sup>18</sup>

De Spaans-Franse onderzoekers vonden hierbij dat de kans op een hoog niveau van angstklachten (HADS-A  $\geq 11$ ) groter was bij patiënten met een slecht sociaal functioneren (OR: 0,95) volgens de subschaal van de *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36)-vragenlijst.<sup>6</sup> Op basis van de *Perceived Stigma Questionnaire* vond men een positieve associatie tussen het ervaren van sociale discriminatie door het hebben van het syndroom van Marfan en depressie ( $r = 0,34$ ).<sup>16</sup>

Wat betreft kwaliteit van leven vond men in Noorwegen dat een lager niveau van angstklachten (HADS-A  $\leq 8$ ) significant geassocieerd was met tevredenheid over kwaliteit van leven in het algemeen bij patiënten (OR: 1,7), alsook tevredenheid over mentale gezondheid (OR: 2,5).<sup>5</sup> Koreaanse onderzoekers toonden een verband tussen gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (SF-36) en angst ( $r = -0,59$ ) en depressie ( $r = -0,67$ ).<sup>13</sup> Bij onderzoek in de VS vond men een matig sterke positieve correlatie tussen pijngelateerde functionele beperkingen op het gebied van school, in de thuisomgeving, in vrije tijd en in sociale interacties aan de hand van de *Functional Disability Inventory* (FDI) en angst ( $r = 0,55$ ) en depressie ( $r = 0,56$ ).<sup>18</sup>

Van Andel e.a. toonden een negatief verband tussen het aan het werk zijn van patiënten met het syndroom van Marfan en depressieve klachten (OR: 0,30).<sup>19</sup> Buiten de reeds besproken factoren werd tevens een significant, maar zeer zwak verband gevonden tussen angstklachten en respectievelijk leeftijd ( $r = 0,03$ ) en BMI (0,06).<sup>7</sup>

Tot slot vond men een significante associatie tussen depressie en mitralisklepprolaps ( $r = 0,63$ ) en het gevoel minder controle te hebben over de klachten en behandeling van het syndroom van Marfan volgens de *Illness Perception Questionnaire* ( $r = -0,29$ ).<sup>15</sup>

## BESPREKING

Het beperkte aantal studies, de variatie aan doelgroepen, gebruikte meetinstrumenten en onderzoeks-

methodieken en de beperkte replicatie tussen studies bemoeilijken een eenduidige interpretatie van de resultaten. Globaal lijkt er op basis van deze literatuurstudie wel sprake van een verhoogd voorkomen van depressie en angstklachten bij personen met de onderzochte erfelijke bindweefselaandoeningen. De gevonden prevalentiecijfers zijn duidelijk hoger dan in controle- en normpopulaties, waardoor het eerder onwaarschijnlijk is dat de geobserveerde comorbiditeit gebaseerd is op toeval.

Bovendien lijkt deze ook onafhankelijk van een eventuele invloed van symptoomoverlap of nosologische verwarring. Vermoeidheidsklachten, slaapproblemen en concentratiemoeilijkheden zijn symptomen van depressie en angststoornissen, maar komen ook onafhankelijk van deze psychische moeilijkheden voor bij personen met (en natuurlijk ook zonder) erfelijke bindweefselaandoeningen. In de geïncludeerde studies waarin men screeningsvragenlijsten hanteerde als diagnostisch instrument, gebruikte men echter hoofdzakelijk de HADS-vragenlijst die onafhankelijk is van lichamelijke symptomen van fysieke ziekte. Aangezien ook in deze studies een frequent voorkomen van angst en depressie werd gerapporteerd, lijkt deze symptoomoverlap niet aan de basis te liggen van de geobserveerde comorbiditeit.

## Verklaringen voor gevonden verband

### Bias

Echter, een mogelijke invloed van bias is niet uit te sluiten. Allereerst is een verwijzingsbias (berksonbias) mogelijk aangezien het een klinische populatie betreft, namelijk personen die reeds een diagnose van een erfelijke bindweefselstoornis hebben. Ook selectiebias speelt mogelijk een rol, daar 11 van de 13 geïncludeerde studiepoulaties gerekruteerd werden in tertiaire centra of patiëntenverenigingen. Tertiaire centra hebben, omdat ze veelal patiënten met complexere aandoeningen behandelen, een bekend disproportioneel hoog niveau van comorbiditeit.<sup>21</sup> Daarnaast is het niet ondenkbaar dat patiënten die meer klachten en negatieve gevolgen van hun aandoening ondervinden, frequenter op zoek gaan naar sociale steun in een patiëntenvereniging, in het bijzonder wanneer ze deze niet hebben in hun directe omgeving.<sup>14,15</sup>

### Gemeenschappelijke risicofactoren voor comorbiditeit

Vanuit het literatuuronderzoek komen factoren verbonden aan het lijden aan een erfelijke bindweefselaandoening, namelijk pijn- en vermoeidheidsklachten, sociale steun, sociaal functioneren, kwaliteit van leven en functionele beperkingen, naar voren als moderators die een verband met angst en depressieve klachten kunnen verklaren. Uiteenlopende processen kunnen echter mogelijk onderliggend zijn aan deze geobserveerde comorbiditeit.



Een eerste mogelijke verklaring is dat zowel depressie en/of angst als de onderzochte erfelijke bindweefsel-aandoeningen een gevolg zijn van dezelfde risicofactor(en).<sup>21</sup> Zo vond men niet alleen bij personen met het syndroom van Ehlers-Danlos een verhoogde prevalentie van depressie, maar ook bij hun sibilings. Op basis hiervan suggereren de auteurs dat gedeelde genetische of vroege omgevingsfactoren mogelijk meespelen in de comorbiditeit tussen syndroom van Ehlers-Danlos en depressie.<sup>8</sup>

Op genetisch gebied wordt een mogelijke rol gezien voor de extracellulaire matrix. De genen die betrokken zijn in erfelijke bindweefsel-aandoeningen coderen voor proteïnen die belangrijke elementen vormen in de structuur en opbouw van de extracellulaire matrix. Deze vormt niet alleen een belangrijke bouwsteen voor het bindweefsel, maar speelt ook een cruciale rol in de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel. Veranderingen in deze genen kunnen daarom mogelijk niet alleen leiden tot fysieke, maar ook neuropsychologische klachten. In muizenmodellen werd reeds geobserveerd dat muizen waarbij het TNXB-gen, coderend voor een glycoproteïne van de extracellulaire matrix, ontbrak, toegenomen angsten vertoonden. Varianten in ditzelfde gen bij de mens liggen aan de basis van het klassiek-gelijkende subtype van het syndroom van Ehlers-Danlos.<sup>22</sup>

Daar staat tegenover dat onderzoek naar de mentale gezondheid van gezonde sibilings van chronisch zieke kinderen een verhoogde prevalentie van internaliserende problemen, in het bijzonder depressieve klachten, toont in vergelijking met sibilings van gezonde kinderen. Hierin zouden factoren zoals verminderde beschikbaarheid van ouders, die zowel emotioneel als fysiek in beslag genomen kunnen zijn door de zorgen over het zieke kind, naast ook het gevoel hun eigen moeilijkheden minder te kunnen delen met ouders uit angst hen verder te belasten, maar ook verdriet en angst rond de aandoening van hun sibling en mogelijke gevolgen hiervan een rol spelen.<sup>23</sup>

Een tweede mogelijke verklaring voor het geobserveerd verband is dat de risicofactoren die leiden tot de erfelijke bindweefsel-aandoeningen enerzijds en depressie en angst anderzijds, verschillen, maar onderling geassocieerd zijn. Aangezien erfelijke bindweefsel-aandoeningen een belangrijke genetische etiologie met veelal dominant overervingspatroon kennen, groeien vele patiënten op in een gezin waar ook minstens één van beide ouders deze aandoening heeft, waardoor passieve gen-omgevingscorrelatie een rol kan spelen. Kinderen van een ouder met een fysieke aandoening hebben een bekend verhoogd risico op emotionele en gedragsmoeilijkheden. Door onder meer een effect op de communicatie in relaties binnen, en op de socio-economische status van het gezin, is er een verhoogd risico op internaliserende problemen in het bijzonder. Hoewel onderzoek naar het longitudinaal effect hiervan schaars en inconsistent is, lijken sommige studies aan te tonen dat dit zou persisteren in de volwassenheid.<sup>24,25</sup>

Een laatste mogelijke verklaring voor comorbiditeit is dat de ene aandoening een risicofactor vormt voor de andere aandoening. Het is niet onwaarschijnlijk dat het leven met een erfelijke bindweefsel-aandoening, soms vanaf een jonge leeftijd, en de gevolgen hiervan, aan de basis liggen van het ontstaan van angst en depressie bij deze patiënten. Het uitgevoerde literatuuronderzoek ondersteunt voornamelijk deze hypothesen. Er kwamen matig sterke associaties naar voor met uiteenlopende ziektegebonden factoren zoals pijn, vermoeidheid, lichamelijke klachten en functionele beperkingen. Deze klachten, en de eraan verbonden uitdagingen, zijn veelal invaliderend voor patiënten, maar onzichtbaar voor de buitenwereld. Verschillende auteurs zien dan ook dat het minder ervaren van sociale acceptatie en minder goed sociaal functioneren belangrijke mediërende factoren zijn in het ontstaan van psychische klachten. Patiënten kunnen immers zowel in hun sociale omgeving als in contacten met zorgverleners geconfronteerd worden met onbegrip, misverstanden en uitsluiting. Enerzijds kunnen de bijzondere en ongewone klinische manifestaties van deze weinig bekende aandoeningen leiden tot ongevoelige reacties en plagerijen in hun sociale omgeving.<sup>12</sup> Gezien het centraal staan van sociale acceptatie door leeftijdsgenoten en de uitdaging om een chronische ziekte te integreren in de eigen identiteit, vormt de adolescentie hierdoor mogelijk een extra kwetsbare periode voor deze patiënten.

Anderzijds zijn ook zorgverleners vaak weinig bekend met erfelijke bindweefsel-aandoeningen en hun multi-systemische en fenotypisch variabele aard, waardoor foutieve of vertraagde diagnoses niet zeldzaam zijn. Door de historische dichotomie tussen fysieke en mentale stoornissen worden reële neurobiologische klachten frequent als functioneel of psychogeen gecategoriseerd en worden patiënten hiervoor onterecht verwezen naar zorgverleners in de geestelijke gezondheidszorg. Evenzeer wordt binnen de geestelijke gezondheidszorg niet steeds rekening gehouden met de mogelijkheid dat symptomen die doorgaans geassocieerd zijn met depressie en angst veroorzaakt of beïnvloed kunnen worden door lichamelijke aandoeningen.<sup>2</sup>

Vanwege de sterke genetische etiologie van de besproken bindweefsel-aandoeningen is een omgekeerd verband, namelijk dat angst- en depressieve klachten een rechtstreekse risicofactor vormen voor het ontstaan van erfelijke bindweefsel-aandoeningen, onwaarschijnlijk. De psychische klachten dragen mogelijk wel bij aan de ernst van de symptomen die gepaard gaan met de erfelijke bindweefsel-aandoeningen. Zo geeft depressie bij patiënten met pijnklachten ernstiger klachten en meer functionele beperkingen.<sup>26</sup> Ook vond men dat een hoog niveau van angstklachten significant geassocieerd was met het catastroferen van pijn en de neiging om somatische sensaties te ervaren als intens, schadelijk en verontrustend (somasensorische amplificatie).<sup>6</sup> Patiënten die belangrijke angst en aandacht hebben voor hun pijnklachten kunnen, als gevolg hiervan,

beweging gaan beperken. Dit kan echter het tegenstelde effect hebben doordat de ontstane deconditionering kan leiden tot verdere progressie van de klachten.<sup>27</sup>

### Implicaties voor onderzoek en klinische praktijk

Zorg voor patiënten met complexe genetische aandoeningen wordt vaak gezien als een hoogspecialistische taak. Een meer brede en algemene kennis over erfelijke bindweefselaandoeningen is echter noodzakelijk om een correcte en tijdige diagnosestelling en optimale behandeling voor deze patiënten te kunnen bieden en het brede leed verbonden aan foutieve of laattijdige diagnoses te kunnen voorkomen. Er bestaat momenteel geen curatieve behandeling voor erfelijke bindweefselaandoeningen, waardoor vooral wordt ingezet op ondersteunende zorg en preventieve maatregelen om geassocieerde moeilijkheden te beperken of voorkomen. Gezien de verhoogde kans op depressieve en angstklachten dienen behandelaars stelselmatig aandacht te hebben voor het psychisch welzijn van deze patiënten en de factoren die hierin meespelen.

Bij de behandeling van patiënten met een erfelijke bindweefselaandoening dient men uit te gaan van de behoeften van patiënten en de uitdagingen waarmee zij geconfronteerd worden. Verder dient de behandeling multidisciplinair van aard te zijn met zowel psychosociaal als lichamelijk georiënteerde interventies gezien de complexe wisselwerking tussen de lichamelijke klachten en beperkingen, psychosociale factoren en psychisch welzijn. De behandeling van fysieke klachten en beperkingen, zoals pijn, dient multimodaal te zijn. Hierbinnen kunnen niet alleen fysiotherapie, ergotherapie, chirurgische en medicamenteuze interventies belangrijk zijn, maar kennen ook psychologische interventies zoals psycho-educatie over goede slaaphygiëne en ontstaan van pijn, stimulatie van een aangepaste pijn- en activiteitenhantering, relaxatietechnieken en stressmanagement hun plaats.

Behandeldoelstellingen dienen sterk gericht te zijn op de impact van de fysieke klachten op participatie aan school, werk, vrije tijd en sociale activiteiten. Psycho-educatie aan patiënten over erfelijke bindweefselaandoeningen en hun complexe en multisystemische aard, waarbij klachten kunnen fluctueren in de tijd, is noodzakelijk om patiënten inzicht te geven in de ziekte en de mogelijkheden om deze te beheersen. Echter, ook (aangepaste) psycho-educatie aan familieleden, werkgevers en schoolpersoneel is belangrijk om erkenning te creëren voor het lijden van patiënten en zo ook sociale steun, evenals de nodige aanpassingen mogelijk te maken om participatie te vereenvoudigen en zo kwaliteit van leven te verbeteren.

Binnen deze sociale steun kan ook het verwijzen naar patiëntenverenigingen, waar ervaringen gedeeld kunnen worden met lotgenoten, een erg belangrijke rol spelen. Om gerichte zorg te kunnen bieden voor deze patiëntenpopulatie dient echter verder onderzoek te

gebeuren om nauwkeuriger te bepalen welke factoren meespelen in het ontstaan van deze klachten en via welke interventies gericht op preventie en behandeling hiervan kunnen worden ingezet.

### Nabeschuiving casus

Wanneer we terugkijken op de behandeling van de door ons beschreven patiënte binnen ons centrum, kunnen we stellen dat de betekenis en impact van het lijden aan een erfelijke bindweefselaandoening onvoldoende aandacht kregen binnen haar therapeutisch traject. Onderwerpen zoals opgroeien met een erfelijke bindweefselaandoening en het lijden, maar ook de zorgen die hieraan verbonden zijn, het hebben van moeilijkheden en beperkingen die weinig zichtbaar, maar invaliderend zijn en de impact van het hebben van een ouder met een erfelijke aandoening kwamen weinig aan bod in de psychotherapeutische behandeling, waarbij mogelijk ook te weinig erkenning werd gegeven aan patiënte voor deze moeilijkheden.

Gezien de belangrijke plaats van het gevoel van patiënte anders te zijn dan anderen en hierin niet aanvaard te worden, was ook een psychosociale interventie, zoals psycho-educatie over erfelijke bindweefselaandoeningen en de impact hiervan op het dagelijkse leven op school, mogelijk erg zinvol geweest om een bredere sociale ondersteuning en acceptatie te creëren. Gezien de mogelijke impact van pijn- en vermoeidheidsklachten op het psychisch welzijn van patiënte was als laatste een multidisciplinair overleg met de behandelend arts van patiënte mogelijk aangewezen geweest om te bekijken welke mogelijkheden er hier waren ter optimalisatie van therapie en zo ook comfort van de patiënte. Hierbinnen zouden psychologische interventies gericht op het aanleren van technieken om deze klachten te hanteren ook een rol hebben kunnen spelen.

### Beperkingen

Een beperking van ons onderzoek is dat de artikelselectie alleen door de eerste auteur werd uitgevoerd en dat we slechts twee databanken doorzochten. Er werd slechts een beperkt aantal relevante studies gevonden met veelal kleine en heterogene studiepopulaties op het gebied van leeftijd en klachten, waarbij uiteenlopende diagnostische meetinstrumenten werden gebruikt.

---

## CONCLUSIE

Met deze casusbespreking en dit literatuuroverzicht willen wij inzicht geven in het vóórkomen van depressieve en angstklachten bij enkele van de meest voorkomende en bekendste erfelijke bindweefselaandoeningen, namelijk de syndromen van respectievelijk Ehlers-Danlos, Loeys-Dietz en Marfan. Op basis van het literatuuronderzoek lijkt sprake van een verhoogd vóórkomen van depressieve en angstklachten. Hierbij komen pijn, vermoeidheid, lichamelijke klachten, functionele

beperkingen, het ontbreken van sociale steun, minder goed sociaal functioneren en het inboeten op kwaliteit van leven naar voren als de belangrijkste geassocieerde factoren. Verder onderzoek is noodzakelijk om te identificeren welke factoren precies meespelen in dit verband en hoe we daar binnen preventie en behandeling gericht op kunnen inzetten.

## LITERATUUR

- 1 Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, e.a. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6: 582-94.
- 2 Wedge RA, Cartaxo T, Spicer CM, e.a., red. Selected heritable disorders of connective tissue and disability. Washington: National Academies Press; 2022.
- 3 Van Laer L, Dietz H, Loeys B. Loeys-Dietz syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2014; 802: 95-105.
- 4 Bons LR, van den Hoven AT, Damirchi AE, e.a. Psychological well-being in patients with aneurysms-osteoarthritis syndrome. *Am J Med Genet A* 2019; 179: 1491-7.
- 5 Johansen H, Velvin G, Fugl-Meyer K, e.a. Adults with Loeys-Dietz syndrome and vascular Ehlers-Danlos syndrome: A cross-sectional study of life satisfaction. *J Rehabil Med* 2021; 53: 2836.
- 6 Baeza-Velasco C, Bourdon C, Montalescot L, e.a. Low- and high-anxious hypermobile Ehlers-Danlos syndrome patients: comparison of psychosocial and health variables. *Rheumatol Int* 2018; 38: 871-8.
- 7 Berglund B, Pettersson C, Pigg M, e.a. Self-reported quality of life, anxiety and depression in individuals with Ehlers-Danlos syndrome (EDS): a questionnaire study. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 89.
- 8 Cederlöf M, Larsson H, Lichtenstein P, e.a. Nationwide population-based cohort study of psychiatric disorders in individuals with Ehlers-Danlos syndrome or hypermobility syndrome and their siblings. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 207.
- 9 Goldfinger JZ, Preiss LR, Devereux RB, e.a. Marfan syndrome and quality of life in the GenTAC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2821-30.
- 10 Hershenfeld SA, Wasim S, McNiven V, e.a. Psychiatric disorders in Ehlers-Danlos syndrome are frequent, diverse and strongly associated with pain. *Rheumatol Int* 2016; 36: 341-8.
- 11 Heidi Johansen, Gry V, Lidal IB. Pain and fatigue in adults with Loeys-Dietz syndrome and vascular Ehlers-Danlos syndrome, a questionnaire-based study. *Am J Med Genet A* 2022; 818: 2605-16.
- 12 Lumley MA, Jordan M, Rubenstein R, e.a. Psychosocial functioning in the Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 53: 149-52.
- 13 Moon JR, Cho YA, Huh J, e.a. Structural equation modeling of the quality of life for patients with Marfan syndrome. *Health Qual Life Outcomes* 2016; 14: 83.
- 14 Murray B, Yashar BM, Uhlmann WR, e.a. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: A characterization of the patients' lived experience. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 2981-8.
- 15 Peters KF, Kong F, Horne R, e.a. Living with Marfan syndrome I. Perceptions of the condition. *Clin Genet* 2001; 60: 273-82.
- 16 Peters K, Apse K, Blackford A, e.a. Living with Marfan syndrome: coping with stigma. *Clin Genet* 2005; 68: 6-14.
- 17 Tran ST, Jagpal A, Koven ML, e.a. Symptom complaints and impact on functioning in youth with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. *J Child Health Care* 2020; 24: 444-57.
- 18 Bieniak KH, Tinkle BT, Tran ST. The role of functional disability and social support in psychological outcomes for individuals with pediatric hypermobile Ehlers-Danlos syndrome; *J Child Health Care* 2022; doi: 10.1177/13674935221143822..
- 19 van Andel MM, Graaumanns K, Groenink M, e.a. A cross-sectional study on fatigue, anxiety, and symptoms of depression and their relation with medical status in adult patients with Marfan syndrome. *Psychological consequences in Marfan syndrome. Clin Genet* 2022; 102: 404-13.
- 20 Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, e.a. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res* 2012; 21: 169-84.
- 21 Caron C, Rutter M. Comorbidity in child psychopathology: concepts, issues and research strategies. *J Child Psychol Psychiatry* 1991; 32: 1063-80.
- 22 Sinibaldi L, Ursini G, Castori M. Psychopathological manifestations of joint hypermobility and joint hypermobility syndrome/ Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: The link between connective tissue and psychological distress revised. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015; 169C: 97-106.
- 23 Martinez B, Pechlivanoglou P, Meng D, e.a. Clinical health outcomes of siblings of children with chronic conditions: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2022; 250: 83-92.
- 24 Kinnunen L, Nordström T, Niemelä M, e.a. Parental physical illnesses and their association with subsequent externalizing and internalizing symptoms in children. *J Child Fam Stud* 2021; 30: 2677-89.
- 25 Melchior M, Touchette É, Prokofyeva E, e.a. Negative events in childhood predict trajectories of internalizing symptoms up to young adulthood: an 18-year longitudinal study. *PLoS One* 2014; 9: e114526.
- 26 Bair MJ, Robinson RL, Katon W, e.a. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2433-45.
- 27 Celletti C, Castori M, La Torre G, e.a. Evaluation of kinesiophobia and its correlations with pain and fatigue in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 580460.

---

## SUMMARY

# Depressive and anxiety symptoms in hereditary connective tissue disorders : case description and systematic literature review

**M. Vanwesemael, S. Schevenels, W. Schevenels, F. Martens, M. Danckaerts**

Hereditary connective tissue disorders are a broad group of congenital disorders that are characterized by a pathological weakness of the connective tissue as a result of an incorrect genesis, leading to multisystem complaints. We describe a 14-year-old patient with the hereditary connective tissue disorder Loeys-Dietz syndrome who was admitted to a child psychiatric crisis unit because of depressive and anxiety symptoms. A systematic literature search was carried out to analyze the prevalence of depressive and anxiety symptoms in individuals with hereditary connective tissue disorders Loeys-Dietz syndrome, Ehlers-Danlos syndrome and Marfan syndrome, to identify a possible association between these disorders and explanations for this. We conclude that there is an increased incidence of depression and anxiety symptoms in which pain, fatigue, social support and functioning, quality of life and functional limitations seem to play a role. There is a need for further research to determine exactly which factors contribute and how these can be targeted in prevention and treatment.