

Ehlers-Danlos' syndrom – diagnostikk og subklassifisering

Sammendrag

Bakgrunn. Ehlers-Danlos' syndrom er den hyppigst forekommende arvelige bindevevssykdommen og en mulig differensialdiagnose til kjente lidelser i muskel- og skjelettsystemet. Defekter i kollagenfibre kan føre til så vel hyperelastisitet som fragilitet av bindevev, noe som blant annet kan gi leddproblemer, hernier og rupturer av blodkar og andre organer.

Materiale og metode. Oversiktsartikkel og diskusjon er basert på litteratur identifisert via søk i PubMed og egne erfaringer.

Resultater og fortolkning. Ehlers-Danlos' syndrom er gjennom årene blitt klassifisert til forskjellige subtyper. Diagnostikk er først og fremst en klinisk oppgave. Gjeldende diagnostiske kriterier for syndromet og subtyper fremgår av den såkalte Villefranche-nosologien. I henhold til denne er hypermobilitets-typen sammenfallende med familiært leddhypermobilitetssyndrom (joint hypermobility syndrome). Ved klassisk type står manifestasjoner i huden sentralt. Ved vaskulær type kan det oppstå livstruende blødninger. Entydige diagnostiske kriterier er et premiss for differensialdiagnostikk, habilitering, medisinsk oppfølging og genetisk veiledning. Vi anbefaler å bruke den nye klassifiseringen, selv om noen manifestasjoner kunne ha vært definert mer presist. Grundig utredning av pasientene med nøyaktige kliniske beskrivelser kan muliggjøre studier av korrelasjon mellom genotype og fenotype, noe som kan danne grunnlag for bruk av molekylærgenetisk diagnostikk.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Svend Rand-Hendriksen

Lena Lande Wekre

TRS – kompetansesenter for sjeldne diagnoser
Sunnaas sykehus

Benedicte Paus

benedicte.paus@ulleva.no
Avdeling for medisinsk genetikk
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Arvelige bindevevssykdommer kan skyldes defekter i eller mangel på mikrofibre fibrillin, elastin eller kollagen. Ehlers-Danlos' syndrom skyldes kollagendefekter og/eller kollagenmangel. Syndromet fikk sitt navn etter den danske hudlegen Edvard Ehlers (1863–1937) og den franske hudlegen Henri Danlos (1844–1912), som på begynnelsen av 1900-tallet beskrev pasienter med en kombinasjon av hudforandringer og hypermobilitet av ledd. Syndromets manifestasjoner spenner fra hyperelastisk hud og hypermobile ledd til vevsskjørhet, blødningstendens og plutselig død ved ruptur av aorta eller andre kar. Prevalensen kan anslås til ca. 1 : 10 000 i vår befolkning. Det finnes flere subtyper av syndromet. De fleste følger autosomt dominant arvegang, men autosomt recessive og X-bundne former er også beskrevet.

Kollagen utgjør omtrent en firedel av proteinmassen i kroppen (1). Det finnes mer enn 20 ulike typer kollagen. De fibrillære (kollagen I, II, III, V og XI) er mest utbredt. Ved Ehlers-Danlos' syndrom er det observert defekter i mengde og struktur av kollagen I, III og V. Ved flere typer er det påvist mutasjoner i gener som koder for polypeptider i prokollagen eller for enzymer som er nødvendige for normal kollagenstruktur (tab 1). Uderenheten i prokollagen utgjøres av tre polypeptider. Genene som koder for de to ulike polypeptidkjedene i prokollagen I (α_1 og α_2) kalles COL1A1 og COL1A2, genene for tilsvarende polypeptidkjeder i prokollagen II COL2A1, COL2A2 osv. Prokollagen modifiseres enzymatisk av peptidaser før kollagenmolekylene stabiliseres av kovalente tverrbindinger (crosslinks) ved hjelp av oksidaser og hydroksylaser (fig 1).

Selv om Ehlers-Danlos' syndrom antas å være vår hyppigst forekommende arvelige bindevevssykdom, har den gjennom mange år fått lite oppmerksomhet både klinisk og forskningsmessig. Tilstanden har de senere tiår vært gjenstand for fornyet interesse, men

mange leger er usikre på hvordan Ehlers-Danlos' syndrom kan diagnostiseres. Selv om kunnskapsmengden om den molekylære patogenesen til syndromets subtyper stadig øker, finnes det ingen enkelt patognomonisk test. Man er henvist til kliniske kriterier. Den nyeste klassifikasjonen, den såkalte Villefranche-nosologien, ble publisert av en internasjonal ekspertgruppe i 1998 (2). Likevel refereres det ofte til den gamle klassifikasjonen i nyere medisinsk litteratur.

I denne artikkelen presenteres den nye klassifikasjonen med råd om praktisk fremgangsmåte ved diagnostikk av Ehlers-Danlos' syndrom i klinisk praksis. Kriteriene anvendelighet og betydning for diagnostikk, oppfølging og genetisk veiledning diskuteres. Fremstillingen er basert på søk i PubMed og egne kliniske erfaringer.

Kliniske symptomer

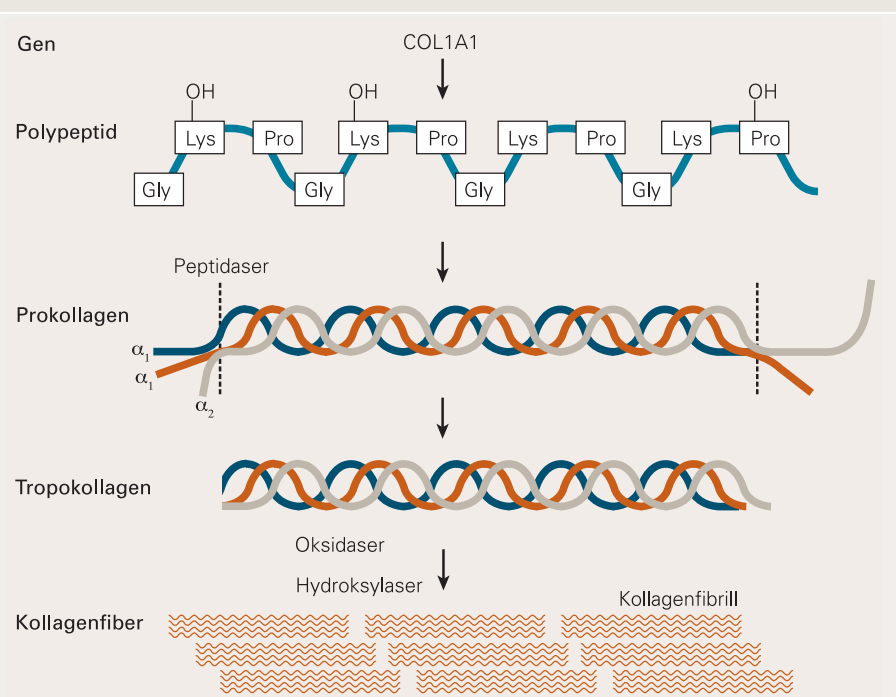
Kliniske symptomer avhenger av type Ehlers-Danlos' syndrom. Huden er involvert i varierende grad ved alle typer. Overflaten beskrives som glatt, fløyelsaktig, myk og/eller deiget (2). Hyperelastisk hud som går tilbake til sin normale form etter å ha vært strukket ut, er karakteristisk. Skjør hud fører til atrofiske arr som ofte er gapende og har et sigarett-papir- eller papyrusaktig utseende. Brunlig pigmentering oppstår rundt arr og etter hematomer. Dette kan observeres når barn begynner å krabbe, særlig på utsatte steder som albuer, knær og panne. Her kan man også se molluskliknende pseudotumorer, som er et par centimeter lange, rosinliknende hevelser. Subkutane, faste, små, cysteliknende kuler (sfæroider) kan ses på skinnleggene og underarmene. Disse representerer sannsynligvis subkutane fettansamlinger som har fibrosert og kalsifisert (3). Huden kan også være tynn og gjennomskinnelig. Rynket hud med gam-



Hovedbudskap

- Ehlers-Danlos' syndrom skyldes genetiske defekter i kollagen og kan være en aktuell differensialdiagnose ved muskel- og skjelettlidelser
- Viktigste manifestasjoner er leddhypermobilitet og hyperelastisitet og fragilitet av vev
- Nye diagnostiske kriterier for syndromet og dets ulike subtyper bør anvendes

Figur 1



Oppbygningen av kollagen. Gly = glysin, Lys = lysin, Pro = prolin. Aminosyresekvensen i polypeptidene som prokollagen er sammensatt av, er enkel og periodisk. Hver tredje aminosyre er alltid glysin, og de to aminosyrene imellom enten prolin, hydroksyprolin, lysin eller hydroksylysin. Tre polypeptidkjeder utgjør en trippelheliks. I kollagen type I og V består heliks av to identiske α_1 -kjeder og en α_2 -kjede. Tropokollagen dannes ved at peptider nær de N- og C-terminale endene på prokollagenmolekylet fjernes ved hjelp av henholdsvis N- og C-terminale peptidaser. Ved sammenbinding av de hydroksylerte prolin- og lysinresidualene i tropokollagen (cross-linking) dannes kollagenfibriller. Kollagenfibrillene er bygd opp av parallelle rader med tropokollagenmolekyler. Ved elektronmikroskopi av fibre kan fibrillene ses som tverrgående striper

melt utseende (akrogeri) ses oftest på hender, føttene og i ansiktet. Epikantusfold, hengende ører og økt størrelse på øyelokkene er andre, lett synlige hudmanifestasjoner.

Hypermobilitet av et ledd innebærer at leddet kan beveges ut over det normale, spesielt at hengsleledd kan overstrekkes. Dette skyldes at sener, leddbånd og/eller leddkapsler er ekstra tøyelige eller for lange. Hyper-

mobilitet kan føre til gjentatte forstuvninger av ledd, kortvarig leddhevelse eller smerter i ledd, leddbånd, kapsler og muskulatur etter belastning samt til ustabile ledd. Pasienten kan fornemme glipping i ledd eller glipping når sener eller fascier glir over knokkelfrem-spring, for eksempel over trochanter major, ofte med et lite smell. Ved slakke leddkapsler og -bånd kan sublaksasjon eller luksa-

sjon oppstå. Kneskåler, skuldre og kjeveledd lukserer oftest. Patella lukserer som regel mot lateralsiden ved bøy i kneet, men vil i de fleste tilfeller gli på plass når kneet strekkes ut. Noen kan viljestyrt bringe skulder eller hofter ut av ledd. De fleste kan da reponere leddet selv. Personer med hypermobile anker eller føtter er ofte plattfot og har lett for å «trå over». Leddene i ryggraden er ofte hypermobile. Noen har krumningsfeil og/eller brystkassedeformiteter.

Bindevevet kan være tøyelig, svakt og skjørt i flere andre organer, blant annet tarm (4), urinblære (5), bekkenbunn (6) og lunger (7). Kardiovaskulære manifestasjoner inkluderer blant annet prolaps av mitralklaffen og dilatasjon av aortaringen (8). Hematomer skyldes fragilitet av kapillærer. Koagulasjonsstatus er vanligvis normal (9). Vevsskjørhet kan være fatalt ved ruptur av aorta eller andre arterier, for eksempel intracerebrale kar. Prematur ruptur av føtale membraner kan føre til for tidlig fødsel (6).

Netthinneløsning eller ruptur av øyeeplet kan forekomme ved alle typer (10).

Klassifikasjoner og kriterier

På 1960-tallet var Ehlers-Danlos' syndrom delt inn i klassisk, varikøs og vaskulær type. McKusick foreslo en annen klassifikasjon i 1972 (11). Dernest fulgte Berlin-nosologien i 1988 (12), som omfattet 11 undergrupper. Villefranche-nosologien, som ble publisert i 1988, er basert på antatt molekylær årsak (2). Denne klassifikasjonen inkluderer seks hovedtyper med hoved- og bikriterier for hver type (ramme 1).

Majoriteten av pasientene har klassisk type, hypermobilitetstype eller vaskulær type. Kollagen V har, i tillegg til en strukturell funksjon, en regulatorisk funksjon for kollagen I. Utviklingsforstyrrelser av tenne, som er rapportert hos noen pasienter med klassisk type, kan ha oppstått ved svikt av denne sistnevnte funksjonen (13). Pasienter med hypermobilitetstypen kan, men må ikke, ha hudsymptomer. Hos noen av pasientene er

Tabell 1 Påviste mutasjoner i gener ved ulike typer Ehlers-Danlos' syndrom og som koder for polypeptider i prokollagen eller for enzymer som er nødvendig for normal kollagenstruktur. AD = autosomt dominant arvegang, AR = autosomt recessiv arvegang, XR = X-bundet recessiv arvegang

Ny subklassifikasjon ¹	Gammel subklassifikasjon ²	OMIM-nr.	Mutert gen	Biokjemisk defekt	Arvegang
1 Klassisk type	I Klassisk type gravis	130000	COL5A1, COL5A2	Mangler/defekt kollagen V, som gir dysregulering av kollagen I	AD
	II Klassisk type mitis	130010	se over		AD
2 Hypermobilitetstype	III Hypermobil type	130020	TNX1 ³	Mangler tenascin-X	AD
3 Vaskulær type	IV Arteriell-ekkymotisk type	130050	COL3A1	Mangler/defekt kollagen type III	AD
4 Kyfoskoliosetype	VI Okulær-skoliotisk type	225400	PLOD1	Mangler kollagenlysyhydroksylase	AR
5 Artrokalitype	VIIA, VIIB Arthrochalis multiplex	130060	COL1A1, COL1A2	Hemmet prokollagen I N-peptidase	AD
6 Dermatosparaxistype	VIIIC Human dermatosparaxis	225410	ADAMTS2	Mangler prokollagen I N-peptidase	AR
7 Andre typer	V X-bundet type	305200	Ikke kjent	Ikke kjent	XR
	VIII Peridotitttype	130080	Ikke kjent	Ikke kjent	AD
	X Fibronektinmanglende type	225310	Ikke kjent	Mangel på fibronektin	AR
	XI Familiært hypermobilitetssyndrom	147900	TNX1 ³	Mangler tenascin-X	AD

¹ Villefranche-nosologien

² Berlin-nosologien

³ Mutasjon i angitt gen er funnet hos noen pasienter og antas å ha forårsaket syndromet hos disse

det påvist mangel på tenascin-X, et ekstracellulært protein som beskytter elastiske fibre (14). Vaskulær type er mest fryktet på grunn av risikoen for plutselig ruptur av aorta. Patologisk syntese, struktur eller sekresjon av kollagen III rammer blodkarenes elastisitet (1). Spontan ruptur av tarmer eller store arterier og blødninger i indre organer kan være livstruende. Cerebrale vaskulære komplikasjoner ses oftest i 20–40-årsalderen, men er også rapportert hos spedbarn. Ved vaskulær type er ikke huden spesielt elastisk, men tynn og med synlig venemønster. Glatt hud med lite underhudsfett i ansiktet, smale lepper og nese og atrofisk hud over ørene (akrogeri) gir noen pasienter et karakteristisk utseende. Hypermobilitet er oftest begrenset til små ledd i hender og føtter.

Ved den sjeldne kyfoskoliosetypen påvirkes alle de aktuelle kollagentypene (I, III og V) av mangel på en isoform av det kollagenmodifiserende enzymet lysylhydroksylase (1). Pasientene kan ha hyperelastisk hud, selv om dette ikke inngår i kriteriene (ramme 1). Diagnosen kan noen ganger stilles hos nyfødte, som foruten skjelettforandringer kan ha økt fødselslengde, hematomer i hoderegionen, hypotoni og mikrocornea. Typene artrokalasi og dermatosparaxis forekommer sjelden. Begge rammer kollagen I og II. Det ble på et tidspunkt rapportert at alle med biokjemisk påvist artrokalasitype hadde medfødt hofteluxasjonsjon (12). Artrokalasi betyr slakke ledd. Dermatosparaxis (opprevet hud) innebærer at det kan være umulig å lukke sår med sutur uten at huden blir revet opp.

En mistenkt X-bundet arvelig form for Ehlers-Danlos' syndrom ble ikke bekreftet i senere studier (1). Ved alle typene som er omtalt her, er det rapportert om mange andre manifestasjoner enn dem som inngår i kriteriene.

Diagnostikk i klinisk praksis

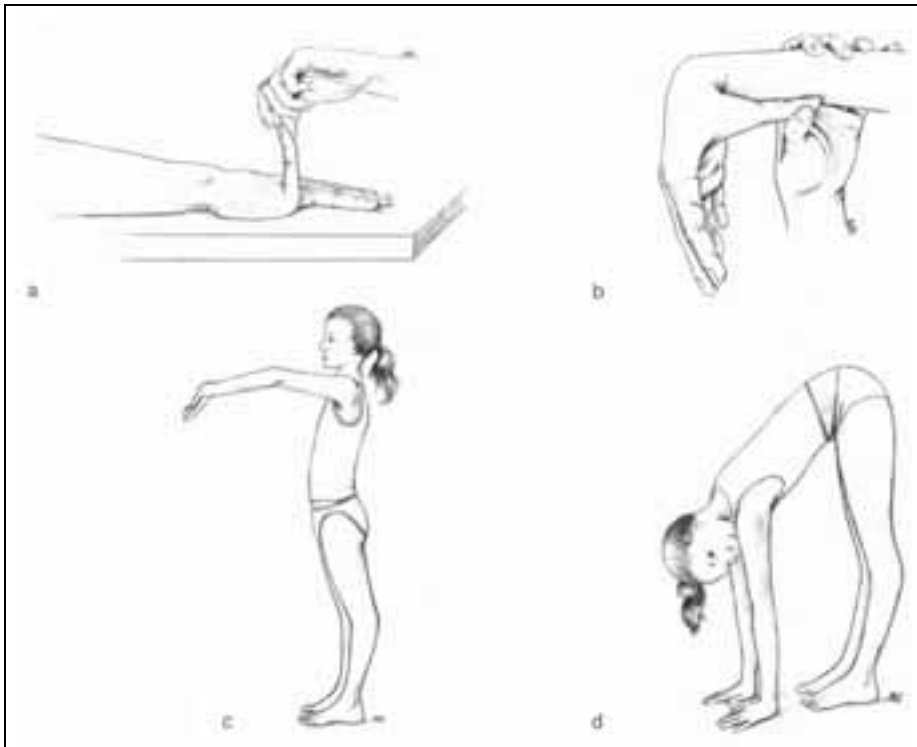
Ehlers-Danlos' syndrom kan diagnostiseres ved bruk av kriteriene i ramme 1.

Huden over hele kroppen må inspiseres og palperes. Hudens strekkbarhet måles på underarmens volarside midt mellom håndledd og albue ved å løfte opp huden og måle med målebånd (tab 2) (15). Hos små barn kan det være vanskelig å bedømme hudens strekkbarhet på grunn av underhudsfett. Hudens tykkelse kan måles ved ultralydunder-

Ramme 1

Nyeste diagnostiske kriterier og subklassifikasjon av Ehlers-Danlos' syndrom (4). Ett oppfylt hovedkriterium (to ved vaskulær type) taler sterkt for at diagnosen er til stede. Oppfylte bikriterier tyder på en spesifikk subtype, men er alene ikke tilstrekkelig for diagnosen. Dersom kriteriene tyder på at pasienten har Ehlers-Danlos' syndrom, bør supplerende DNA- eller proteinundersøkelser utføres dersom slike er tilgjengelig

- 1 Klassisk type
 - Hovedkriterier*
 - Hyperelastisk hud
 - Vide, atrofiske arr
 - Hypermobile ledd
 - Bikriterier*
 - Glatt, fløyelsaktig hud
 - Molluskliknende pseudotumorer
 - Subkutane sfæroider
 - Komplikasjoner av hypermobile ledd
 - Muskelhypotoni med forsinket grovmotorisk utvikling
 - Tendens til hematomer
 - Manifestasjoner av vevselastisitet og fragilitet
 - Komplikasjoner etter kirurgi (f.eks. postoperative hernier)
 - Ehlers-Danlos' syndrom hos nære slektninger
- 2 Hypermobil type
 - Hovedkriterier*
 - Hyperelastisk og/eller glatt, fløyelsaktig hud
 - Generalisert hypermobilitet av ledd
 - Bikriterier*
 - Residiverende luksasjoner av ledd
 - Kroniske smerter i ledd og/eller lemmer
 - Ehlers-Danlos' syndrom hos nære slektninger
- 3 Vaskulær type
 - Hovedkriterier*
 - Tynn, gjennomsiktig hud
 - Vaskulær, intestinal eller uterin fragilitet eller rupturer
 - Utbredte hematomer
 - Karakteristiske ansiktstrekk
 - Bikriterier*
 - Akrogeri
 - Hypermobilitet av små ledd
 - Sene- eller muskelruptur
 - Klumpfot
 - Tidlig innsettende varicer
 - Arteriovenøs fistel mellom carotis og sinus cavernosus
 - Pneumothorax, pneumohemothorax
 - Gingival regresjon
 - Ehlers-Danlos' syndrom eller plutselig død uten kjent årsak hos nær slektning
- 4 Kyfoskoliotisk type
 - Hovedkriterier*
 - Generalisert løshet av ledd
 - Alvorlig hypotoni i nyfødtpåperioden
 - Progressiv medfødt skoliose
 - Skjørhet av sclera og ruptur av øyeeplet
 - Bikriterier*
 - Vevssjørhet med atrofiske arr
 - Tendens til hematomer
 - Vaskulære rupturer
 - Marfanoid habitus
 - Mikrocornea
 - Radiologisk påvisbar osteopeni
 - Søsken med Ehlers-Danlos' syndrom
- 5 Artrokalasitype
 - Hovedkriterier*
 - Alvorlig og generalisert hypermobilitet av ledd med recidiverende sublaksasjoner
 - Medfødt bilateral hofteluxasjonsjon
 - Bikriterier*
 - Hyperelastisitet av hud
 - Vevssjørhet med atrofiske arr
 - Blødningstendens
 - Hypotoni i nyfødtpåperioden
 - Kyfoskoliose
 - Radiologisk påvisbar, mild osteopeni
- 6 Dermatosparaxistype
 - Hovedkriterier*
 - Alvorlig hudskjørhet
 - Hengende, løs hud
 - Bikriterier*
 - Myk, deiget hud
 - Tendens til hematomer
 - Prematur ruptur av fetale hinner
 - Store hernier (navlebrokk, lyskebrokk)



Figur 2 Beightons skala for undersøkelse av hypermobilitet (15). a = lillefingertegn, b = tommeltegn, c = hyperekstensjon av albuledd, d = håndflater i gulvet. Illustrasjon Annette Holth Skogan

søkelse, men vi kjenner ikke til om slike undersøkelser er tilgjengelig i Norge. Hypermobilitet kan evalueres på flere måter, men i henhold til Villefranche-nosologien skal Beightons skala benyttes (15) (tab 2, fig 2).

Elektronmikroskopi og elektroforese av materiale fra hudbiopsi utføres i enkelte laboratorier i utlandet, men lav sensitivitet og spesifisitet begrenser nytten av disse undersøkelsene (16). Redusert enzymaktivitet er ikke inkludert som diagnostisk kriterium (ramme 1), men forfatterne av Villefranche-nosologien oppfordrer til å få utført laboratorieanalyser når oppfylte kriterier tyder på at en pasient har diagnosen.

DNA-diagnostikk av Ehlers-Danlos' syndrom utføres i Norge for tiden bare i familier der den sykdomsfremkallende mutasjonen er kjent. Første gangs identifikasjon av familiens mutasjon er arbeidskrevende, fordi sykdommen kan forårsakes av svært mange

ulike mutasjoner i mange gener. Noen europeiske laboratorier tilbyr mutasjonsidentifikasjon av disse typene. Den prediktive verdien av en DNA-forandring hos en pasient er usikker i forhold til utviklingen av kliniske symptomer (usikker fenotype-genotype-korrelasjon), selv om slektninger har samme mutasjon. Derfor inngår ikke DNA-diagnostikk som kriterium i Villefranche-nosologien. Forholdet kan endre seg dersom nøyaktige kliniske beskrivelser sammenholdt med flere identifiserte mutasjoner kan beskrive sikre korrelasjoner mellom genotype og fenotype.

Anvendelighet av ulike klassifikasjoner

En entydig diagnose er basis for oppfølging, habilitering og genetisk veiledning. Bruken av de gjeldende diagnostiske kriteriene kan synes vanskelig på grunn av mangel på ob-

jektive mål. Dette gjelder især for hudmanifestasjonene (2). Også fenomenet «tendens til hematomer» burde vært mer presist definert. Mange av manifestasjonene forekommer ved så mange subtyper at klassifikasjonen kan diskuteres. Klassifikasjonen fra 1998 har færre subtyper og synes derfor lettere å bruke enn den forrige (tab 1).

Det kan være vanskelig å skille mellom normal variasjon og patologiske fenomener. Hypermobilitet er veldefinert, men problemet er at opptil 10% av den generelle befolkningen i vesten har hypermobile ledd (15). Hypermobilitet som gir kliniske plager, er etablert som et eget syndrom (leddhypermobilitetssyndrom; joint hypermobility syndrome) (17). I henhold til den nye klassifikasjonen kan dette syndromet og hypermobilitetstypen av Ehlers-Danlos' syndrom ikke skilles, fordi kriteriene for sistnevnte kan oppfylles uten andre manifestasjoner enn hypermobilitet.

Uten diagnostiske kriterier kan Ehlers-Danlos' syndrom forveksles med andre, hyppig forekommende lidelser i muskel- og skjelettsystemet (18). Forbigående leddhevelser ved hypermobilitetstypen og dislokasjon av fingre ved vaskulær type kan mistolkes som revmatoid artritt. Smertene i leddnære strukturer og muskulatur gjør at mange hypermobile har fått diagnosen fibromyalgi (19). Smerter i og rundt ledd med akrocyanose eller Raynauds fenomen kan gi mistanke om lupus erythematosus (20).

Berlin-nosologien ble kritisert fordi den ikke skilte godt nok mellom Ehlers-Danlos' syndrom og bindevevssykdommer med overlappende symptomer. Hypermobilitet og myk, tynn og strekkbar hud finnes også ved bindevevssykdommene Marfans syndrom (21) og osteogenesis imperfecta (1). Kyfoskoliosetypen kan lett forveksles med Marfans syndrom. Ved artrokalasitypen er osteogenesis imperfecta en aktuell differensialdiagnose, både ut fra kliniske symptomer og fordi mutasjoner i COL1A1 og COL1A2 er påvist hos pasienter med osteogenesis imperfecta. Hudforandringene ved cutis laxa burde ikke utgjøre et differensialdiagnostisk problem, fordi huden ved cutis laxa ikke går tilbake til sin normale størrelse etter strekking, slik den gjør ved Ehlers-Danlos' syndrom.

Klassifisering til subtype er et premiss for oppfølging. På grunn av dårlig sårtilheling bør suturer hos pasienter med Ehlers-Danlos' syndrom sitte i dobbelt så lenge som normalt, især ved kutt over ledd. Det er gjort gode erfaringer med bruk av strips i stedet for suturer. Ved vurdering av plastikkirurgisk behandling er det viktig å kjenne til risikoen for residiv av hypertrofiske arr eller keloid.

Flere subtyper av Ehlers-Danlos' syndrom er forbundet med tannhelseproblemer. Både fragilitet av munnslimhinnen og stivhet av kjeveleddet etter gjentatte dislokasjoner med blødning kan vanskeliggjøre munn-

Tabell 2 Evaluering av hypermobilitet ved mistanke om Ehlers-Danlos' syndrom i henhold til Villefranche-nosologien

Måling av hudens elastisitet ¹	Testing for hypermobilitet av ledd med Beightons skala ²		
Strekkbarhet i cm	Poeng	Test (fig 2)	Poeng
≤ 4cm	0	Dorsalfleksjon av lillefingeren > 90°	1 + 1
4–5	1	Tommelen kan berøre underarmen ventralt	1 + 1
5–6	2	Hyperekstensjon av albuleddet >10°	1 + 1
6–7	3	Hyperekstensjon av knærne >10°	1 + 1
7–8	4	Få begge håndflater i gulvet med strake knær	1
≥ 8	5		

¹ Hyperelastisitet er til stede ved ett poeng eller mer

² Hypermobilitet er definert som fem eller flere av ni oppnåelige poeng (15)

hygiene. I en gruppe pasienter med klassisk og hypermobil type av Ehlers-Danlos' syndrom trengte 62 % behandling for periodontitt (13).

Lokal- og epiduralbedøvelse kan ha utilfredsstillende effekt hos personer med hypermobil type (22). Ved intubering i forbindelse med narkose kan kjeven gå ut av ledd. Anestesipersonellet bør derfor være informert om diagnosen på forhånd.

Det er viktig å undersøke føttene for vurdering av nytte av fotsenger eller spesialsko. Ved plager som følge av hypermobilitet bør pasienten henvises til ergoterapeut ved en revmatologisk avdeling for å lære leddvernprinsipper og ergonomi. Fysikalsk behandling er viktig både i forebyggende og behandlende øyemed. Hypermobile ledd skal ikke tøyes ut over normale bevegelsesutslag. Personer som arbeider med barn med Ehlers-Danlos' syndrom bør være informert om tilstanden. Residiverende hematomer kan gi mistanke om mishandling.

Regelmessige ultralydundersøkelser av hjertet har ikke samme betydning som ved differensialdiagnosen Marfans syndrom, fordi aortaruptur ved Ehlers-Danlos' syndrom oftest skjer uten forutgående dilatasjon (8). Det synes likevel rimelig å anbefale en basisundersøkelse av hjertet hos alle med Ehlers-Danlos' syndrom. Oppfølging kan skje i henhold til eventuelle funn. Ved plutselige anfall med brystmerter eller hypotensjon kan rask identifikasjon av en indre blødning redde liv.

På grunn av økt risiko for fødselsrelaterte blødninger anbefales utredning av koagulasjonsstatus hos kvinner med Ehlers-Danlos' syndrom før graviditet (9). Hos gravide med klassisk eller vaskulær type er det økt risiko

for prematur fødsel, men cerclage anbefales ikke. Gravide med vaskulær type har risiko for alvorlige komplikasjoner som ruptur av uterus, vagina eller arterier (6) og bør følges av kompetent medisinsk personell. Fødselen bør skje i spesialavdeling. Kirurgiske inngrep bør begrenses så vidt mulig, især ved vaskulær type.

Pasienter med Ehlers-Danlos' syndrom kan henvises til genetisk veiledning ved en medisinsk-genetisk avdeling. En grundig gjennomgang av familieanamnesen er en sentral del av konsultasjonen. Det er viktig at pasienten får informasjon både om arvegangen og om den kliniske og genetiske heterogeniteten ved Ehlers-Danlos' syndrom samt om hvilke konsekvenser dette har for deres mulighet for diagnostikk.

Manuskriptet ble godkjent 23.5. 2006. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.

Litteratur

- Byers PH. Disorders of collagen biosynthesis and structure. I: Scriver CR, red. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill 2001: 4029–78.
- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). Am J Med Genet 1998; 77: 31–7.
- Burrows NP. The molecular genetics of the Ehlers-Danlos syndrome. Clin Exp Dermatol 1999; 24: 99–106.
- Giroto JA, Malaisrie SC, Bulkely G et al. Recurrent ventral herniation in Ehlers-Danlos syndrome. Plast Reconstr Surg 2000; 106: 1520–6.
- Handa S, Sethuraman G, Mohan A et al. Ehlers-Danlos syndrome with bladder diverticula. Br J Dermatol 2001; 144: 1084–5.
- Lind J. The Marfan and Ehlers-Danlos syndromes and pregnancy. Doktorgradsavhandling. Den Haag: Erasmus University, 2000.
- Ayres JG, Pope FM, Reidy JF et al. Abnormalities of the lungs and thoracic cage in the Ehlers-Danlos syndrome. Thorax 1985; 40: 300–5.
- Dolan AL, Mishra MB, Chambers JB et al. Clinical and echocardiographic survey of the Ehlers-Danlos syndrome. Br J Rheumatol 1997; 36: 459–62.
- De Paepe A, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. Br J Haematol 2004; 127: 491–500.
- Macasai MS, Lemley HL, Schwartz T. Management of oculus fragilis in Ehlers-Danlos type VI. Cornea 2000; 19: 104–7.
- McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue. St. Louis: Mosby, 1972.
- Beighton P, De Paepe A, Danks D et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. Am J Med Genet 1988; 29: 581–94.
- De Coster PJ, Martens LC, De Paepe A. Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. J Oral Pathol Med 2005; 34: 298–307.
- Zweers MC, Kucharekova M, Schalkwijk J. Tenascin-X: a candidate gene for benign joint hypermobility syndrome and hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome? Ann Rheum Dis 2005; 64: 504–5.
- Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? Arch Dis Child 1999; 80: 188–91.
- Kobayasi T. Abnormality of dermal collagen fibrils in Ehlers-Danlos syndrome. Anticipation of the abnormality for the inherited hypermobile disorders. Eur J Dermatol 2004; 14: 221–9.
- Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). J Rheumatol 2000; 27: 1777–9.
- Stanitski DF, Nadjarian R, Stanitski CL et al. Orthopaedic manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. Clin Orthop Relat Res 2000: 213–21.
- Karaaslan Y, Haznedaroglu S, Ozturk M. Joint hypermobility and primary fibromyalgia: a clinical enigma. J Rheumatol 2000; 27: 1774–6.
- Kobayasi T, Ullman S. Twisted collagen fibrils in acrocyanosis. Eur J Dermatol 1999; 9: 285–8.
- Rand-Hendriksen S, Christensen B. Nye diagnostiske kriterier for Marfans syndrom. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 2796–9.
- Glynn JC, Yentis SM. Epidural analgesia in a parturient with classic type Ehlers-Danlos syndrome. Int J Obstet Anesth 2005; 14: 78–81.