

Az Ehlers–Danlos-szindrómák korszerű osztályozása és multidiszciplináris tünettana

Ralovich Fanni Virág dr.^{1*} ■ Kiss Norbert dr.^{1, 2*} ■ Horváth Krisztina dr.¹
Kárpáti Sarolta dr.¹ ■ Medvecz Márta dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

²MTA Wigner Fizikai Kutatóközpont, Budapest

A szerzők a ritka, örökletes kötőszöveti betegségek közé tartozó Ehlers–Danlos-szindrómacsoportra vonatkozó korszerű, nemzetközi osztályozáson alapuló klinikai ismereteket foglalják össze. Az Ehlers–Danlos-szindrómacsoport vezető tünete az ízületi hipermobilitás, a bőrhiperextenzibilitás és az általános szöveti fragilitás. Az Ehlers–Danlos-szindróma klinikailag és genetikailag nagyfokú heterogenitást mutató multidiszciplináris jelentőségű betegségcsoport. A szindróma egyes altípusai elsősorban az életminőséget rontják, de bizonyos formái súlyos, fatális kimenetelű vascularis és intestinalis komplikációkhoz vezethetnek. A nemzetközi gyakorlatban nagy esetszámban megvalósult genotípus-fenotípus korrelációs vizsgálatok szolgáltatott adatok alapján a szindróma klinikai alcsoportjainak új osztályozását vezették be. Az Ehlers–Danlos-szindrómák 2017-ben közreadott korszerű, nemzetközi nosológiája 13 klinikai alcsoportot különít el, megadva azok genetikai hátterét, öröklődésmenetét, és definiálja az egyes altípusok major és minor diagnosztikus kritériumrendszerét. Az Ehlers–Danlos-szindrómák összetett, multidiszciplináris tüneteit a differenciáldiagnosztikai gondolkodást segítő összefoglaló táblázatba gyűjtöttük össze. A mindennapi orvosi gyakorlatban az Ehlers–Danlos-szindrómák által érintett betegek azonosítása a klinikai gondozás feladatainak meghatározását és ezáltal a súlyos szövődmények megelőzését szolgálja. *Orv Hetil.* 2019; 160(16): 603–612.

Kulcsszavak: Ehlers–Danlos-szindróma, osztályozás, kötőszövet, kollagén, hisztológia

Up-to-date classification and multidisciplinary symptoms of Ehlers–Danlos syndromes

In this review article, the authors summarize the clinical aspects of the novel classification of Ehlers–Danlos syndrome, which is a group of rare, hereditary connective tissue disorders. The leading symptom of the Ehlers–Danlos syndrome group is joint hypermobility, skin hyperextensibility and generalized tissue fragility. Ehlers–Danlos syndrome displays a high clinical and genetic heterogeneity and harbors many multidisciplinary properties. Certain subtypes only affect the quality of life, while other forms may lead to severe, even fatal vascular or intestinal complications. Last year, based on the data of various international genotype-phenotype correlation studies of large populations, a new classification of the syndrome's clinical subtypes was introduced. The novel international nosology of Ehlers–Danlos syndromes published in 2017 delineates 13 clinical subtypes, describes their genetic background and defines major and minor diagnostic criteria for each subtype. We gathered the complex, multidisciplinary symptoms of Ehlers–Danlos syndromes in a table to assist the diagnosis from a differential diagnostic point of view. In the clinical practice, the proper diagnosis of patients affected by the Ehlers–Danlos syndrome group is essential to give optimal clinical care and to prevent the development of severe complications.

Keywords: Ehlers–Danlos syndrome, classification, connective tissue, collagen, histology

Ralovich FV, Kiss N, Horváth K, Kárpáti S, Medvecz M. [Up-to-date classification and multidisciplinary symptoms of Ehlers–Danlos syndromes]. *Orv Hetil.* 2019; 160(16): 603–612.

(Beérkezett: 2018. november 6.; elfogadva: 2018. december 1.)

*Ralovich Fanni Virág dr. és Kiss Norbert dr. megosztott első szerzők.

Rövidítések

AD = autoszomális domináns; aEDS = arthrochalasia-Ehlers-Danlos-szindróma; AR = autoszomális recesszív; BCS = (brittle cornea syndrome) törékenycornea-szindróma; cEDS = (classical Ehlers-Danlos syndrome) klasszikus Ehlers-Danlos-szindróma; clEDS = (classical-like Ehlers-Danlos syndrome) klasszikusszerű Ehlers-Danlos-szindróma; CNV = (copy number variation) kópiaszám-variáció; cvEDS = cardiovalvularis Ehlers-Danlos-szindróma; dEDS = dermatosparaxis-Ehlers-Danlos-szindróma; EDS = Ehlers-Danlos-szindróma; hEDS = hipermobilis Ehlers-Danlos-szindróma; HP = hidroxilizil-piridinolin; kEDS = kyphoscolioticus Ehlers-Danlos-szindróma; LP = lizil-piridinolin; mcEDS = musculocontracturalis Ehlers-Danlos-szindróma; mEDS = myopathias Ehlers-Danlos-szindróma; NGS = (next-generation sequencing) új generációs szekvenálás; pEDS = periodontalis Ehlers-Danlos-szindróma; spEDS = spondylosplasticus Ehlers-Danlos-szindróma; vEDS = vascularis Ehlers-Danlos-szindróma; WES = (whole-exome sequencing) teljesexom-szekvenálás; WGS = (whole-genome sequencing) teljesgenom-szekvenálás

Az Ehlers-Danlos-szindróma (EDS) örökletes kötőszöveti betegségek heterogén csoportja, melynek vezető tünete az ízületi hipermobilitás, a bőr hiperextenzibilitása és az általános szöveti fragilitás [1]. Az EDS altípusait nagyfokú klinikai és genetikai heterogenitás jellemzi. Az EDS gyakori előfordulású alcsoportjainak háttérben elsősorban a kötőszöveti fibrilláris kollagénrostok primer struktúráját vagy feldolgozását, módosulását, kereszt kötéseit befolyásoló struktúrprotein- vagy enzimgének mutációi állnak (collagenopathias formák). Az EDS további, ritka megjelenésű altípusai által érintett betegek genomjában a myomatrix funkcióját, az izom és az extracelluláris mátrix kapcsolatát befolyásoló, a glükózaminoglikánbioszintézist meghatározó, a komplementrendszer elemeit alkotó vagy egyéb intracelluláris folyamatokban részt vevő molekulákat meghatározó gének mutációi azonosíthatók [2]. Az EDS hipermobilis alcsoportjának genetikai háttere továbbra is ismeretlen számunkra. A bőr kötőszövetének hereditár betegségei között az EDS mellett a pseudoxanthoma elasticum, a cutis laxa csoport és a Buschke-Ollendorff-szindróma említhető. További multidiszciplináris jelentőségű hereditár kötőszöveti betegség a Marfan-szindróma és az osteogenesis imperfecta.

Az Ehlers-Danlos-szindrómacsoport becült incidenciája nemzetközi adatok alapján összességében 1 : 5000-re tehető, pontos hazai epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre [3]. Az Európai Unió országaiban azokat a megbetegedéseket hívják úgynevezett ritka betegségeknek, amelyek 10 000 emberből ötnél kevesebbet érintenek (prevalencia 1 : 2000). Az EDS a ritka betegségek közé tartozik, a betegek felismerése és pontos fenotípusuk azonosítása gyakran elmarad.

Az EDS tüneteit elsőként 1901-ben Edvard Lauritz Ehlers dán orvos írta le, aki cikkében betege hiperextenzibilis és fokozottan sérülékeny bőrstatusáról, valamint ezzel társuló ízületi hipermobilitásáról számolt be. A kö-

vetkező eset közlését 1908-ban Henri-Alexandre Danlos francia dermatológus szolgáltatta. 1949-ben Falls és Johnson úgy vélte, hogy az EDS autoszomális domináns öröklődésmentet követ. 1972-ben a lizil-hidroxiláz-deficientia volt az első, molekuláris szintű eltérés felismerése az EDS egyik autoszomális recesszív öröklődésmentű altípusában [4]. Az 1960-as évek óta több EDS-osztályozási séma született. A „berlini nozológia”, melyet 1988-ban publikáltak, az öröklődésmentet és a klinikai tünetek figyelembevételével az EDS 11 altípusát különítette el [5]. A későbbiekben az egyes altípusok genetikai és molekuláris alapjainak feltárását követően, 1997 óta, a revideált és a klinikai gyakorlat számára egyszerűen alkalmazható úgynevezett „villefranche-i nozológia” volt érvényben mintegy két évtizedig. Ebben az osztályozási rendszerben az EDS 6 fő altípusát különböztették meg, és mindegyik altípushoz major és minor kritériumokat határoztak meg. A „villefranche-i nozológia” publikációja óta a molekuláris genetikai technológia lehetőségeinek bővülése és széles körű alkalmazása, az NGS- (next-generation sequencing vagy új generációs szekvenálás) vizsgálatok elterjedése miatt, számos új gén mutációjának azonosítása újabb EDS-altípusok felismeréséhez és definiálásához vezetett. Az aktuális, korszerű nemzetközi EDS-osztályozást 2017-ben publikálták [2]. Az új nozológia 13 önálló altípust határoz meg, definiálja azok genetikai alapját és öröklődésmentét, valamint a „villefranche-i nozológiával” összhangban azok major és minor klinikai kritériumrendszerét részletezi. Major kritériumként határoz meg olyan nagy diagnosztikai specificitású tüneteket, melyek az adott fenotípus által érintett egyének túlnyomó többségénél detektálhatók, és/vagy segítik a differenciáldiagnózist egyéb EDS-altípusoktól és/vagy egyéb örökletes kötőszöveti betegségektől. A minor kritériumok között említett klinikai tüneteknek kisebb a diagnosztikai specificitásuk, azonban jelenlétük segíti, támogatja a diagnózis felállítását (1. táblázat).

Az új osztályozás az egyes tüneteket objektív paraméterek alapján is definiálja, továbbá azokról pontos leírást ad, így könnyítve a diagnózist. A bőrhiperextenzibilitást a bőr összecsiszpésével és az alaphelyzetből történő elemelével javasolja megítélni. Ha a nem domináns alkar volaris felszínének közepén és a kéz hátán a bőr 1,5 cm-nél, valamint a nyakon, a könyökökön és a térdéken 3 cm-nél hosszabban emelhető, illetve nyújtható, akkor hiperextenzibilisnek tekinthető. A generalizált, a kis- és nagyízületeket is érintő ízületi hipermobilitás megléte a Beighton-pontrendszer alapján állapítható meg, mely kilenc testhelyzetben vizsgálja az adott ízületek nyújthatóságát (mindkét oldali kéz I. és V. ujj dorsalflexiója; a könyök és a térd hiperextenziója; valamint annak vizsgálata, hogy extendált térd mellett a törzs előrehajlításakor a tenyerek elérik a talajt). Az egyes testhelyzetekben tapasztalható ízületi túlnyújthatóság esetén 1-1 pont adható. 5-tel megegyező vagy a fölötti Beighton-pontérték esetén véleményezhető a generalizált ízületi hipermobilitás jelenléte [2].

1. táblázat | Az Ehlers–Danlos-szindrómák 2017-es nemzetközi osztályozása *Malfait és mtsai* alapján [2]

EDS-altípusok és rövidítésük	Klinikai tünetek		Öröklődés	Érintett fehérje	Genetikai háttér
	Major kritériumok	Minor kritériumok			
Klasszikus EDS (cEDS)	<ol style="list-style-type: none"> hiperextenzibilis bőr, atrófiás hegek generalizált ízületi lazaság (hipermobilitás) 	<ol style="list-style-type: none"> könnyen felhorzsolható bőr puha, tésztatapintatú bőr bőrfragilitás molluscoid pszeidotumороk subcutan spheroidok sérv kialakulása epicanthusredő ízületi lazaság szövődményei pozitív családi anamnézis egy elsőfokú rokon esetében 	AD	V. típusú kollagén (~90%) I. típusú kollagén	<i>COL5A1</i> <i>COL5A2</i> <i>COL1A1</i>
Klasszikusszerű EDS (clEDS)	<ol style="list-style-type: none"> hiperextenzibilis bőr bársonyos textúrával, atrófiás hegek nélkül generalizált ízületi lazaság (hipermobilitás), rekuráló ízületi diszlokációval vagy a nélkül sérülékeny bőr, spontán kialakuló ecchymosisok 	<ol style="list-style-type: none"> lábak deformitása: széles, vastag lábfej, brachydactylia bőrredővel, pes planus, hallux valgus, piezogén papulák alsó végtagi ödéma szívelégtelenség hiányában enyhe proximális és distalis izomgyengeség axonális polyneuropathia izomatrófia a kézen és a lábfejen acrogeria a kézen, kalapácsujj, clinodactylia, brachydactylia hüvely-, méh- vagy végbélprolapsus 	AR	Tenascin XB	<i>TNX-B</i>
Cardiovalvularis EDS (cvEDS)	<ol style="list-style-type: none"> súlyos és progresszív szívbillentyű-eltérések (aorta- vagy mitralisbillentyű-betegség) bőrintézettség: hiperextenzibilitás, atrófiás hegek, vékony és sérülékeny bőr ízületi hipermobilitás (generalizált vagy kizárólag a kis ízületekre korlátozódó) 	<ol style="list-style-type: none"> inguinalis sérv mellkasdeformitás (kifejezetten jellemző a pectus excavatum) ízületi ficam lábfejdeformitások: pes planus, pes planovalgus, hallux valgus 	AR	I. típusú kollagén	<i>COL1A2</i>
Vascularis EDS (vEDS)	<ol style="list-style-type: none"> pozitív családi anamnézis: kimutatott <i>COL3A1</i>-mutáció artériaruptura korai életkorban spontán colon sigmoideum perforáció diverticulosis vagy más bélbetegség hiányában méhruptura a harmadik trimeszterben előzmények (császármetszés és/vagy súlyos gátszakadás) nélkül carotideocavernosus sinusfistula 	<ol style="list-style-type: none"> zúzódások traumás behatás nélkül és/vagy szokatlan helyeken (orca, hát) vékony, áttetsző bőr, áttűnő vénákkal karakterisztikus arci megjelenés spontán pneumothorax acrogeria pes equinovarus veleszületett csípőficam kisízületi hipermobilitás ín- és izomruptura keratoconus gingivasorvadás korai életkorban kialakuló visszértágulat 	AD	III. típusú kollagén I. típusú kollagén	<i>COL3A1</i> <i>COL1A1</i>

1. táblázat folyt.

EDS-altípusok és rövidítésük	Klinikai tünetek		Öröklődés	Érintett fehérje	Genetikai háttér
	Major kritériumok	Minor kritériumok			
Hipermobilis EDS (hEDS)	<p>1. generalizált ízületi lazaság (hipermobilitás)</p> <p>2. két vagy több kritériumnak teljesülnie kell, A–C (például A és B, A és C, B és C vagy A és B és C)</p> <p>3. kizáró diagnózis, mely esetében valamennyi alábbi tényezőnek teljesülnie kell:</p> <ul style="list-style-type: none"> – más altípusú EBS fennállására utaló szokatlan bőrfragilitás hiánya – más örökletes és szerzett kötőszöveti betegség kizárása – egyéb alternatív diagnózisok kizárása, melyek esetében az ízületi hipermobilitás hipotóniára és/vagy kötőszöveti laxicitásra vezethető vissza (myopathiák, egyéb örökletes kötőszöveti betegségek) 	<p>„A” kritériumok:</p> <p>a generalizált kötőszöveti rendellenesség szisztémás tünetei közül legalább ötnek kell teljesülnie az alábbiak közül:</p> <ul style="list-style-type: none"> – bársonyos, puha bőrtextúra – enyhe mértékű bőrhiperextenzibilitás – indokolatlan striák megjelenése a hát, has, ágyék, combok, mellék területén, szignifikáns fogyás és hízás nélkül – piezogén papulák mindkét láb sarkán – rekuráló vagy többszörös hasi sérv(ek) – atrófiás hegek legalább két testtájon – gyerekeknél, férfiaknál és nulliparáknál minden előzmény és súlyos elhízás nélkül kialakuló medencefenék-, végbél- és/vagy méhprolapsus – fogszuvasodás és magas vagy keskeny szájpad – arachnodactylia – karok fesztávolságának és a testmagasságnak az aránya $\geq 1,05$ – enyhe vagy nagyfokú mitralisbillentyűprolapsus (echokardiográfiával igazolva) – aortagyök-dilatáció és Z-score $> +2$ <p>„B” kritérium:</p> <p>pozitív családi anamnézis során igazolt hEDS egy vagy több elsőfokú rokon esetében</p> <p>„C” kritériumok:</p> <p>a musculosceletalis komplikációk közül legalább egynek kell teljesülnie az alábbiak közül:</p> <ul style="list-style-type: none"> – musculosceletalis fájdalom két vagy több végtagban legalább 3 hónapon át napi rendszerességgel – több mint 3 hónapon át tartó krónikus, kiterjedt területet érintő fájdalom – traumás behatás nélkül kialakuló rekuráló ízületi diszlokáció vagy nyílt ízületi instabilitás 	AD	ismeretlen	ismeretlen
Arthrochalasia-EDS (aEDS)	<p>1. congenitalis bilaterális csípőficam</p> <p>2. generalizált ízületi lazaság (hipermobilitás), többszörös teljes vagy részleges ficammal</p> <p>3. bőrhiperextenzibilitás</p>	<p>1. izomhipotónia</p> <p>2. kyphoscoliosis</p> <p>3. enyhe osteopenia</p> <p>4. kötőszöveti fragilitás, atrófiás hegek</p> <p>5. könnyen felhorzsolható bőr</p>	AD	I. típusú kollagén	COL1A1 COL1A2

1. táblázat folyt.

EDS-altípusok és rövidítésük	Klinikai tünetek		Öröklődés	Érintett fehérje	Genetikai háttér
	Major kritériumok	Minor kritériumok			
Dermatosparaxis-EDS (dEDS)	<ol style="list-style-type: none"> súlyos bőrfragilitás veleszületett/postnatalis bőrszakadékonysággal karakterisztikus craniofacialis diszmorfia jegyei megereszkedett bőr, bőrfelesleg és bőrredők a csukló és a boka körül fokozott tenyéri bőrlécrázzolat és ráncképződés a bőr súlyos fokú sérülékenysége, akár subcutan vérzés, haematomák kialakulása köldöksérv postnatalis növekedési retardáció rövid végtagok, rövid kezek és lábfejek veleszületett kötőszöveti fragilitás következtében kialakuló perinatalis komplikációk 	<ol style="list-style-type: none"> lágý, tésztatapintatú bőr bőrhiperextenzibilitás atrófiás hegek generalizált ízületi hipermobilitás visceralis fragilitás következtében kialakuló komplikációk: hólyagruptura, rekeszruptura, végbélprolapsus megkésett motoros fejlődés osteopenia hirsutismus fogak rendellenességei fénytörési rendellenességek (myopia, astigmia) strabismus 	AR	Prokollagén-N-proteináz	ADAMTS-2
Kyphoscolioticus EDS (kEDS)	<ol style="list-style-type: none"> veleszületett izomhipotónia veleszületett vagy korán kialakuló progresszív vagy nonprogresszív scoliosis generalizált ízületi hipermobilitás ficammal vagy részleges ficammal 	<ol style="list-style-type: none"> bőrhiperextenzibilitás sérülékeny bőr közepes méretű artériát érintő ruptura vagy aneurysma osteopenia/osteoporosis kék sclera köldöksérv vagy lágýéksérv mellkasdeformitás marfanoid habitus pes equinovarus fénytörési rendellenességek (myopia, hypermetropia) 	AR	Lizil-hidroxi-láz-1 FKBP22	PLOD1 FKBP14
Törékenycornea-szindróma (BCS)	<ol style="list-style-type: none"> vékony cornea rupturával vagy a nélkül korán kialakuló progresszív keratoconus korán kialakuló progresszív keratoglobus kék sclera 	<ol style="list-style-type: none"> enucleatio vagy corneahegesedés korábbi ruptura következtében corneastroma (főképp a centrális cornea) vastagságának progresszív csökkenése súlyos myopia retinaleválás süketség, gyakran kevert vezetékes és sensorineuralis halláskieséssel fokozott dobhártya-rugalmasság csípőficam enyhe hipotónia újszülöttkorban scoliosis arachnodactylia distalis ízületek hipermobilitása pes planus, hallux valgus kézujjak enyhe ízületi contracturája sima, bársonyos, áttetsző bőrtextúra 	AR	ZNF469 PRDM5	ZNF469 PRDM5

1. táblázat folyt.

EDS-altípusok és rövidítésük	Klinikai tünetek		Öröklődés	Érintett fehérje	Genetikai háttér
	Major kritériumok	Minor kritériumok			
Spondylodysplasiás EDS (spEDS)	1. alacsony testalkat 2. izomhipotónia 3. görbe végtagok	1. hiperextenzibilis, puha, térsztatapintatú, vékony, áttetsző bőr 2. pes planus 3. megkésett motoros fejlődés 4. osteopenia 5. megkésett kognitív fejlődés	AR	β4GalT4 β3GalT6 ZIP13	<i>B4GALT7</i> <i>B3GALT6</i> <i>SLC39A13</i>
Musculocontracturalis EDS (mcEDS)	1. veleszületett többszörös ízületi (adductiós-flexiós) contracturák és/vagy pes equinovarus (clubfoot) 2. karakterisztikus craniofacialis diszmorfia jegyei 3. hiperextenzibilis bőr, bőrfragilitás, atrófiás hegek, fokozott tenyéri ráncképződés	1. rekurváló, krónikus ficamok 2. mellkasdeformitások (lapos, exkavált) 3. gerincdeformitások (scoliosis, kyphoscoliosis) 4. hosszú, vékony, henger formájú ujjak 5. progresszív pes equinovarus 6. nagy subcutan haematomák 7. krónikus székrekedés 8. vastagbél-diverticulumok 9. pneumothorax, pneumohaemothorax 10. nephrolithiasis, cystolithiasis 11. hydronephrosis 12. cryptorchismus 13. strabismus 14. fénytörési rendellenességek (myopia, astigmia) 15. glaucoma	AR	D4ST1 DSE	<i>CHST14</i> <i>DSE</i>
Myopathiás EDS (mEDS)	1. veleszületett izomhipotónia és/vagy izomatrófia, mely a kor előrehaladtával enyhül 2. proximalis ízületi contracturák (könyök, csípő, térd) 3. distalis ízületi ficamok (hipermobilitás)	1. puha, térsztatapintatú bőr 2. atrófiás hegek 3. megkésett motoros fejlődés 4. izombiopsziával igazolt myopathia	AD vagy AR	XII. típusú kollagén	<i>COL12A1</i>
Periodontalis EDS (pEDS)	1. korai életkorban kialakuló súlyos és nehezen szanálható periodontitis 2. gingivatapadás hiánya 3. praetibialis plakkok 4. pozitív családi anamnézis: elsőfokú rokon, akinél teljesülnek a klinikai kritériumok	1. sérülékeny bőr 2. ízületi hipermobilitás, elsősorban distalisan 3. bőrhiperextenzibilitás, fragilitás, szokatlanul széles és atrófiás hegek 4. fertőzések fokozott kockázata 5. sérvek 6. marfanoid arcvonások 7. acrogeria 8. feltűnő érrajzolat	AD	C1r	<i>C1R</i>

AD = autoszomális domináns; AR = autoszomális recesszív; EDS = Ehlers–Danlos-szindróma

Módszer

A fenotípus meghatározása, klinikai osztályozás

Az EDS nozológiája továbbra is a vizsgáló orvosnak az örökletes kötőszöveti betegségek klinikumában való jártasságára, tapasztalatára épít. Az EDS klinikai tüneteinek szemikvantitatív megítélése sokszor szubjektív, éppen ezért a klinikus kritikus és helyes értékelése nagy jelentőséggel bír. Nemcsak az EDS egyes altípusai, hanem az egyéb örökletes kötőszöveti betegségek (például osteogenesis imperfecta, Marfan-szindróma, cutis laxa, pseu-

doxanthoma elasticum) tünetei is gyakran átfedést mutatnak egymással, ezért elkülönítésük differenciáldiagnosztikai nehézséget jelenthet. Egyes diszmorfológiai jegyek felismerése felgyorsíthatja a diagnosztikai folyamatot.

Célunk volt egy, a mindennapi klinikai gyakorlatban hasznosítható, az EDS tüneteit tematikusan és szakterület-specifikusan orientáló táblázat összeállítása. Az orvosi differenciáldiagnosztikai gondolkodásmódot alapul véve az EDS major és minor kritériumtüneteiként értékelhető, valamint a diagnózist támogató génspecifikus minor tüneteket az alábbi bontásban csoportosítottuk: bőrtü-

netek, ízületi tünetek, váz- és izomrendszeri tünetek, ortopédiai tünetek, cardiovascularis tünetek, szemészeti tünetek, fogászati tünetek, az általános kötőszöveti gyengeség jelei, valamint neuropszichiátriai, urológiai és egyéb etiológiájú tünetek.

Egyéb biokémiai/biofizikai és hisztológiai/ultrastrukturális diagnosztikai módszerek

A collagenopathiás EDS-altípusok további objektív, speciális laborhátteret igénylő és ezért szűk körben elérhető „arany standard” vizsgálómódszere a kollagénelektroforézis és a bőrszöveti minták elektronmikroszkópos (ultrastrukturális) vizsgálata [6, 7]. A kollagénelektroforézis során a fibroblast-sejtkultúrákból nyert kollagénláncok elektroforetikus mobilitását vizsgálják. A bőr ultrastrukturális analízise során elsősorban cEDS-fenotípus esetén jellegzetes a kollagénrost-szerkezet kaliberingadozása és a kollagénfibrillumok abnormális, úgynevezett „cauliflower” (karfiol) formációja [8]. Ezek a módszerek azonban nem terjedtek el a mindennapi klinikai gyakorlatban annak ellenére, hogy a helyes diagnózis felállításában jelentős segítséget adhatnak. Ennek hátterében az állhat, hogy a kollagénelektroforézis és az elektronmikroszkópia egyaránt igen költséges technikák, másrészt alkalmazásukhoz speciális képzettségre és eszközökre van szükség, ami limitált számú vizsgálócentrumban érhető el [6, 9]. Így napjainkban EDS esetén a bőr kötőszövetének szemikvantitatív vizsgálatára széles körben csak a hagyományos fénymikroszkópos bőrszöveti vizsgálatot (hematoxilín-eozin, Van Gieson-festés) végzik, mely az előbbi technikákhoz hasonlóan a betegektől bőrszöveti mintát igényel. Vizeletpiridinolin-analízis végezhető a lizil-piridinolin/hidroxlizil-piridinolin (LP/HP) arány meghatározására, elsősorban kEDS esetében [6].

Nemlineáris mikroszkópia

Az endogén kromofórok (például kollagén- és elasztikus rostok) gerjesztésén alapuló nemlineáris mikroszkópiai képalkotást az örökletes kötőszöveti betegségek közül az osteogenesis imperfecta, a Marfan-szindróma és a pseudoxanthoma elasticum esetében már sikerrel alkalmazták [10–12]. A nemlineáris mikroszkópia bevezetése az EDS objektív diagnosztikai módszerei közé reális lehetőség, mellyel a bőr kollagén-szerkezete szelektíven megjeleníthető, és a jövőben nem invazív módon is értékelhető. *Ex vivo* vizsgálataink alapján ezzel a technikával a collagenopathiával járó EDS-típusok – köztük a klasszikus és a vascularis EDS – az ép kollagénstruktúrák redukciója alapján jól elkülöníthetők az egészséges bőrtől. A jövőben a nemlineáris mikroszkópia alkalmazásával kiváltható lehet a hagyományos bőrszöveti vizsgálat, a kollagénelektroforézis és az elektronmikroszkópia, mivel rendkívül részletes képet ad a bőr kötőszövetének szerkezetéről. Ugyanakkor arra még nincsenek adatok, hogy a nemlineáris mikroszkópiai képalkotás a klinikai gyakorlatban mennyire hatékony eszköz az EDS szenzitív és specifikus diagnosztikájára [13].

A genotípus meghatározása, molekuláris genetikai diagnosztika

A klinikai kritériumoknak való megfelelően alapuló diagnózis mellett a hiper mobilis EDS kivételével (melynek genetikai háttere egyelőre nem ismert) minden EDS-típusban javasolt a molekuláris genetikai diagnosztika elvégzése, a molekuláris géndiagnosztika algoritmusai szerint. Sajnálatos módon kevés közlés ismert a magyarországi EDS-betegek genotípusáról [13, 14]. A genetikai vizsgálatot NGS-technikával ajánlott végezni, melynek alkalmazásával számos gén párhuzamos szekvenálására nyílik lehetőség. Ha NGS-technikával nem azonosítható az EDS-fenotípust magyarázó génmutáció (vagy autoszomális recesszív forma esetén csak egy allélon azonosítható mutáció), akkor génkópiaszám-variáció (copy number variation, CNV) vizsgálata végezhető nagyobb deletiók vagy duplikációk detektálására. Ennek alternatívájaként vagy egy következő lépésben teljesexom (whole-exome sequencing, WES) vagy teljesgenom (whole-genome sequencing, WGS) szekvenálás lehet célravezető. Ha a klinikai fenotípus egyértelmű, az adott 'target' gén vagy gének bidirekcionális Sanger-szekvenálása is lehetséges. Ismert adat, hogy az EDS altípusainak és az egyéb örökletes kötőszöveti betegségek klinikai tüneteinek átfedését mutató EDS-fenotípusú betegek egy részében azonban az ismert EDS-asszociált génekben nem azonosítható patogén génvariáció, így nem minden esetben erősíthető meg genetikai vizsgálattal a klinikai képen alapuló diagnózis [2].

Eredmények

Az EDS összetett, multidiszciplináris tüneteit a differenciáldiagnosztikai gondolkodást segítő összefoglaló táblázatba gyűjtöttük össze (2. táblázat). Sillabuszunk segíti az EDS klinikai gyanúját felvető betegek diagnosztikáját. A 2017 óta érvényben lévő nemzetközi osztályozási kritériumrendszer szerinti EDS-altípusok klinikai besorolása során gyakran nehézségekbe ütközik a klinikus. A többféle EDS-altípusban is előforduló, közöttük átfedő klinikai képet vázoló major és minor diagnosztikus kritériumokat rendszereztük. Az áttekintést megkönnyítően az EDS multidiszciplináris, szerteágazó tünettanát tematikus és szakterület-specifikus táblázatban foglaltuk össze.

Megbeszélés

Az EDS-szindrómák osztályozása az új molekuláris genetikai eredmények és a nemzetközi konszenzuskonferenciák ajánlásainak figyelembevételével időről időre revízióra szorul. Az elmúlt két évtizedben az EDS kutatása világszerte felgyorsult. A bevezetett új molekuláris technológiák segítségével a klinikailag és prognosztikailag is jelentősen különböző EDS-alcsoportok hátterében sikerült az érintett 'target' proteinek és az ezeket meghatározó gének azonosítása. 2017-ben a korábban széles-

2. táblázat | Az Ehlers–Danlos-szindrómák differenciáldiagnosztikája: a szindróma altípusait jellemző multidiszciplináris klinikai tünetek major, illetve minor kritériumrendszere

Az EDS altípusai		cEDS	cIEDS	cvEDS	vEDS	hEDS	aEDS	dEDS	kEDS	BCS	spEDS	mcEDS	mEDS	pEDS
Pozitív családi anamnézis		mi			ma									ma
Bőrtünetek	hiperextenzibilis bőr	ma	ma	ma		mi	mi	mi	mi		mi	ma		mi
	bőrfragilitás	mi					mi	ma	sp			ma		mi
	puha, tésztatapintatú, bársonyos bőrtextúra	mi	ma			mi		mi		mi	mi		mi	
	vékony, áttetsző bőr			ma	mi					mi	mi			
	molluscoid pszeidotumorok	mi												
	subcutan spheroidok	mi												
	piezogén papulák		mi			mi								
	atrófiás hegek	ma		ma		mi	mi	mi	sp			ma	mi	mi
	acrogeria		mi		mi									mi
	striák					mi								
	bőrredő								ma					
	follicularis hyperkeratosis									sp				
fokozott tenyér-bőrlécrajzolat								ma		sp	ma			
Ízületi tünetek	generalizált ízületi hipermobilitás	ma	ma	ma		ma	ma	mi	ma		sp			
	kisízületek hipermobilitása			sp	mi					mi	sp		ma	mi
	visszatérő ficamok		sp	mi		mi						mi		
	ízületi szövődmények	mi				mi	ma		ma					
	ízületi contractura									mi	sp	ma	ma	
Váz- és izomrendszertünetek	alacsony termet										ma			
	marfanoid habitus								mi					mi
	craniofacialis diszmorfia jegyei				mi			ma	sp		sp	ma		
	karfesztávolság és testmagasság arány $\geq 1,05$					mi								
	osteopenia (osteoporosis)						mi	mi	mi		mi			
	izomhipotónia						mi		ma	mi	ma		ma	
	izomatrófia		mi						sp		sp		ma	
	myopathia												mi	
	ín- és izomruptura				mi									
	proximalis izomgyengeség		mi											
	distalis izomgyengeség		mi											
	musculoskeletalis fájdalom (min. 3 hónapja)					mi								
krónikus fájdalom testszerte (min. 3 hónapja)					mi									
Ortopédiai tünetek	mellkasdeformitás			mi					mi			mi		
	scoliosis						mi		ma	mi	sp			
	kyphosis						mi		ma		sp			
	veleszületett csípőficam				mi		ma			mi				
	pes equinovarus				mi				mi		sp	ma		
	pes planus		mi	mi						mi	mi			
	hallux valgus		mi	mi						mi				
	arachnodactylia					mi				mi	sp			

2. táblázat folyt.

Az EDS altípusai		cEDS	cIEDS	cvEDS	vEDS	hEDS	aEDS	dEDS	kEDS	BCS	spEDS	mcEDS	mEDS	pEDS
Ortopédiai tünetek	brachydactylia		mi											
	clinodactylia		mi											
	kalapácsujj		mi											
	jellegetes ujjak (hegyes, vékony, henger alakú)										sp	mi		
	rövid végtagok							ma						
	görbe végtagok										ma			
Kötőszöveti gyengeség okozta tünetek	köldöksérv					mi		ma	mi					mi
	lágycsér			mi		mi			mi					mi
	ödéma az alsó végtagokon		mi											
	sérülékeny bőr, ecchymosisok	mi	ma	ma	mi				mi			ma		mi
	subcutan haematoma, haemorrhagia							ma				mi		
	spontán pneumothorax				mi							mi		
	visceralis fragilitás komplikációi							mi						
	hólyagdiverticulum								sp					
	vastagbél-diverticulum											mi		
	vaginaprolapsus		mi			mi								
	méhprolapsus		mi			mi								
	végbélprolapsus		mi			mi								
	perinatalis komplikációk							ma						

aEDS = arthrochalasia-Ehlers–Danlos-szindróma; BCS = törékenycornea-szindróma; cEDS = klasszikus Ehlers–Danlos-szindróma; cIEDS = klasszikuszerű Ehlers–Danlos-szindróma; cvEDS = cardiovalvularis Ehlers–Danlos-szindróma; dEDS = dermatosparaxis-Ehlers–Danlos-szindróma; EDS = Ehlers–Danlos-szindróma; hEDS = hiperbilis Ehlers–Danlos-szindróma; kEDS = kyphoscolioticus Ehlers–Danlos-szindróma; ma = major kritérium; mcEDS = musculocontracturalis Ehlers–Danlos-szindróma; mEDS = myopathias Ehlers–Danlos-szindróma; mi = minor kritérium; pEDS = periodontalis Ehlers–Danlos-szindróma; sp = génspecifikus minor tünet; spEDS = spondylodysplasticus Ehlers–Danlos-szindróma; vEDS = vascularis Ehlers–Danlos-szindróma

Megjegyzés: Nyomdatechnikai okokból a jelen táblázatban eltekintettünk a keringés- és érrendszeri, a szemészeti, a fogászati, a neuropszichiátriai, az urológiai és az egyéb tünetek tárgyalásától.

körűen alkalmazott, elsősorban klinikai megfigyeléseken alapuló osztályozási séma, nomenklatura megújítása mellett új fenotípusok integrálására került sor. Az aktuálisan érvényben lévő EDS-altípusok klinikai besorolásához és diagnosztizálásához nyújtanak segítséget táblázataink, melyek a major és minor diagnosztikus kritériumokat és a multidiszciplináris tünetek tematikus (például bőr-, ízületi, váz- és izomrendszeri, ortopédiai, cardiovascularis, szemészeti, fogászati, neuropszichiátriai, urológiai és egyéb tünetek) áttekintését adják.

A betegek számára az EDS altípusaiba történő helyes besorolás, a fenotípus meghatározása alapvető fontosságú a klinikai genetikai tanácsadás, az őket gondozó klinikus számára pedig a prognózis és az ennek megfelelő klinikai teendők megítélésére szempontjából.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: R. F. V.: A szakirodalom kutatása, feldolgozása, a táblázatok szerkesztése. K. N.: Szövegírás, a kézirat kritikus átolvasása, a táblázatok szerkesztése. H. K.: A szakirodalom kutatása és feldolgozása. K. S.: A kézirat kritikus átolvasása. M. M.: A szakirodalom kutatása, válogatása, feldolgozása, szövegírás. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Medvecz M, Kárpáti S. Inherited dermatological disorders, chromosomal aberrations. In: Kárpáti S. (ed.) *Dermatology and venerology*. [Öröklődő bőrgyógyászati betegségek, kromoszóma-rendellenességek. Kárpáti S. (szerk.) *Bőrgyógyászat és venerológia*.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2013; pp. 876–879. [Hungarian]
- [2] Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175C: 8–26.
- [3] 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: 31–37.
- [4] Parapia LA, Jackson C. Ehlers–Danlos syndrome – a historical review. *Br J Haematol*. 2008; 141: 32–35.
- [5] 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: 581–594.
- [6] Mayer K, Kennerknecht I, Steinmann B. Clinical utility gene card for: Ehlers–Danlos syndrome types I–VII and variants – update 2012. *Eur J Hum Genet*. 2013; 21: 118.
- [7] Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, et al. Ehlers–Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet*. 2017; 175: 27–39.
- [8] Piérard GE, Lê T, Piérard-Franchimont C, et al. Morphometric study of cauliflower collagen fibrils in Ehlers–Danlos syndrome type I. *Coll Relat Res*. 1988; 8: 453–457.
- [9] Hermans-Lê T, Reginster MA, Piérard-Franchimont C, et al. Ehlers–Danlos syndrome. In: Stirling JW, Curry A, Eyden B. (eds.) *Diagnostic electron microscopy – a practical guide to interpretation and technique*. John Wiley & Sons, New York, NY, 2012; pp. 309–321.
- [10] Lacombe R, Nadiarykh O, Campagnola PJ. Quantitative second harmonic generation imaging of the diseased state osteogenesis imperfecta: experiment and simulation. *Biophys J*. 2008; 94: 4504–4514.
- [11] Cui JZ, Tehrani AY, Jett KA, et al. Quantification of aortic and cutaneous elastin and collagen morphology in Marfan syndrome by multiphoton microscopy. *J Struct Biol*. 2014; 187: 242–253.
- [12] Murata T, Honda T, Miyachi Y, et al. Morphological character of pseudoxanthoma elasticum observed by multiphoton microscopy. *J Dermatol Sci*. 2013; 72: 199–201.
- [13] Kiss N, Haluszka D, Lorincz K, et al. *Ex vivo* nonlinear microscopy imaging of Ehlers–Danlos syndrome-affected skin. *Arch Dermatol Res*. 2018; 310: 463–473.
- [14] Kassay E, Fekete Gy, Buga K, et al. Ehlers–Danlos syndrome type IV. Case report and review of the literature. [Ehlers–Danlos szindróma IV. Esettanulmány és irodalmi áttekintés.] *Bőrgyógy Venerol Szle*. 2015; 91: 89–95. [Hungarian]

(Medvecz Márta dr.,
Budapest, Üllői út 26., 1085
e-mail: medvecz.marta@med.semmelweis-univ.hu)

ÁLLÁS AJÁNLAT

A Tatabányai Szent Borbála Kórház Főigazgatója a Tatai Telephelyen működő

Árpádházi-Szent Erzsébet Szakkórházba
pályázatot hirdet

mozgásszervi rehabilitációs szakorvos részére.

A pályázatra elsősorban szakorvosok jelentkezését várjuk, de szívesen fogadunk rezidenseket is. Várjuk továbbá traumatológia, ortopédia, kézsebészet, reumatológia stb. szakvizsgával rendelkezők, illetve rehabilitáció iránt érdeklődők jelentkezését is.

Az álláshely egyéb jogviszonyban is betölthető (pl. közreműködő, szabadfoglalkozású jogviszony).

Bérezés: megegyezés szerint.

Szálláslehetőséget biztosítunk, valamint a városban való letelepedést támogatjuk.

Feladat: a munkaköri leírásban foglaltak alapján, szakirányú képesítésének megfelelő szakorvosi tevékenység végzése.

A pályázati anyagot a Humánpolitikai Osztályra (a fentiekben megjelölt másolatokkal, önéletrajzzal együtt) kérjük benyújtani. (2800. Tatabánya, Dózsa György út 77.)

Telefon: 06-34/515-469

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)