

Ehlers-Danlos-heilkenni af gerð IV. Sjúkratilfelli og sjúkdómseinkenni

Signý Ásta Guðmundsdóttir¹, Páll Helgi Möller^{1,2}, Reynir Arngrímsson^{1,3}

ÁGRIP

Lýst er sjúkrasögu og einkennum fullorðins fólks sem hefur greinst með Ehlers-Danlos-heilkenni af gerð IV á Íslandi ásamt yfirliti um öll helstu einkenni sjúkdómsins. Alvarlegir fylgikvillar hafa greinst í fjórum einstaklingum, tveir voru með garnaðrof við 32 ára aldur, tveir létust eftir ósæðaröf (34 og 44 ára) og einn greindist með vikkun á ósæðaröf (36

ára). Flestir höfðu auk þess vægari einkenni, einkum frá stoðkerfi og húð, svo sem æðahnúta, voru marblettagjarnir, voru með þunna húð og bersæjar bláæðar, endurtekin liðhlaup eða ilsig. Hvorki legbrestur né fyrirburafæðingar greindust hjá konum. Meðferðarúræðum og tillögum að reglubundnu eftirliti eru gerð skil í greininni.

Inngangur

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²skurðlækninga- og ³erfða- og sameindalækningafræðideild Landspítala.

Ehlers-Danlos-heilkenni (EDS) er hópur arfgengra bandvefssjúkdóma sem skipt er í 6 undirflokkar (tafla I). Hver undirflokkur hefur sín sérkenni en allir einkennast af minnkuðum styrk og heilleika húðar, liða, æða og annarra vefja.¹ Heilkennið er sjaldgæft en það kemur fyrir hjá einum af hverjum 10.000 til 25.000 fæddum einstaklingum.² Undirflokkarnir eru komnir til vegna ólíkra stökkbreytinga sem leiða til galla í myndun, seytun eða starfshæfni kollagena eða ensíma sem taka þátt í framleiðslu og vinnslu þess.³ Í EDS IV verður stökkbreyting í COL3A1-geni sem leiðir til myndunar afbrigðilegs prókollagens III sem frumunni tekst hvorki að seyta né nýta á eðlilegan hátt.^{4, 5} Alvarlegustu einkenni EDS IV eru alvarlegir æðasjúkdómar, svo sem ósæðaröf, garnaðrof og legbrestur í fæðingu (tafla II).^{6, 7} Hér er lýst einkennum einstaklinga í einni íslenski fjölskyldu þar sem sjúkdómurinn hefur greinst og fjallað um helstu sjúkdómseinkenni og fylgikvilla sem fram geta komið í þessum sjúkdómi.

Sjúkratilfelli

Af 10 einstaklingum sem sjúkdómsgreiningin hefur verið staðfest hjá eru 7 enn á lífi. Sjúkdómurinn var fyrst staðfestur hjá konu (32 ára) með garnaðrof, en móðir hennar hafði einnig fengið garnaðrof mörgum árum áður þegar hún var á sama aldri. Fjórir einstaklingar eru látnir og í tveimur tilvikum reyndist dánarmein þeirra vera ósæðaröf (34 ára og 44 ára).

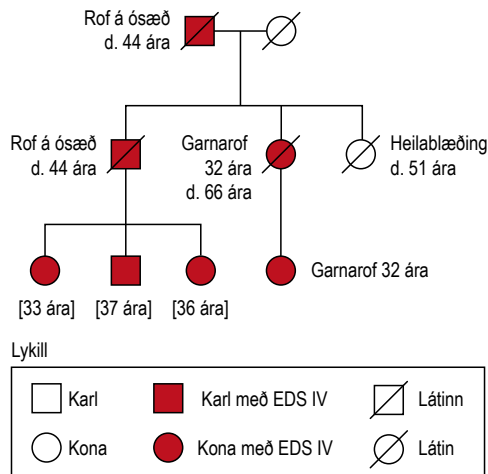
Samkvæmt sjúkra- og krufningaskýrslum er hægt að rekja EDS IV í þessari fjölskyldu aftur til einstaklings I-1 sem varð bráðkvaddur árið 1956, aðeins 44 ára að aldri. Í krufningu kom í ljós stór þverrifa á ósæðinni. Fylsja hafði rutt sér leið niður að hjarta og ósæðin hafði rofnað inn í gollurshúsið. Hjartavöðvinn og garnir voru meyrar og rofnuðu í sundur við minnstu snertingu. Einnig fundust allmargir marblettir, en allir framangreindir þættir gefa til kynna að um hafi verið að ræða EDS IV-heilkennið. Einstaklingur I-1 hefur eignast 23 afkomendur en af þeim hafa 9 sjúkdóminn (39%) (mynd 1).

Tafla I. Undirflokkar Ehlers-Danlos-heilkennis samkvæmt Villefranche-flokkunarkerfinu. Tafla staðfærð eftir Beighton¹ og Germain.¹⁰

Núverandi flokkun	Fyrrum heiti	Klínísk einkenni	Erfðir	Stökkbreyting
Hefðbundin (Classical)	EDS I	Mjúk teygjanleg húð. Marblettir. Sigarettupappírslík ör. Yfirhreyfanleiki liðamóta. Lítil áhrif á innri líffæri.	A-litnings ríkjandi	COL5A1
	EDS II	Líkt og EDS I en vægari svipgerð		COL5A2
Liðugleika (Hypermobility)	EDS III	Mjúk teygjanleg húð. Yfirhreyfanleiki liða. Endurtekin liðhlaup. Þrálátir liðverkir.	A-litnings ríkjandi	Óþekkt
Æðabreytingar (Vascular)	EDS IV	Þunn gegnsæ húð. Bersæjar bláæðar. Marblettagjarni. Æðaröf. Garnaðrof. Einkennandi andlitsfall.	A-litnings ríkjandi	COL3A1
Hryggskekkju (Kyphoscoliosis)	EDS VI	Meiriháttar vöðvaslappleiki við fæðingu. Hryggskekkja. Viðkvæm augnhvíta og augnrof.	A-litnings vikjandi	Lysýl hýdroxylasi
Liðloss (Arthrochalasia)	EDS VIIA EDS VIIB	Meðfætt mjaðmaliðhlaup. Mikill liðleiki. Endurtekið liðhlaup.	A-litnings ríkjandi	COL1A1 COL1A2
Húðsprettu (Dermatoparaxia)	EDS VIIC	Mjög mjúk og viðkvæm húð, ekki yfirteygjanleg. Marblettir. Naflakviðslit.	A-litnings vikjandi	Skortur á N-próteasa

Greinin barst: 2. nóvember 2011, samþykkt til birtingar: 9. maí 2012.

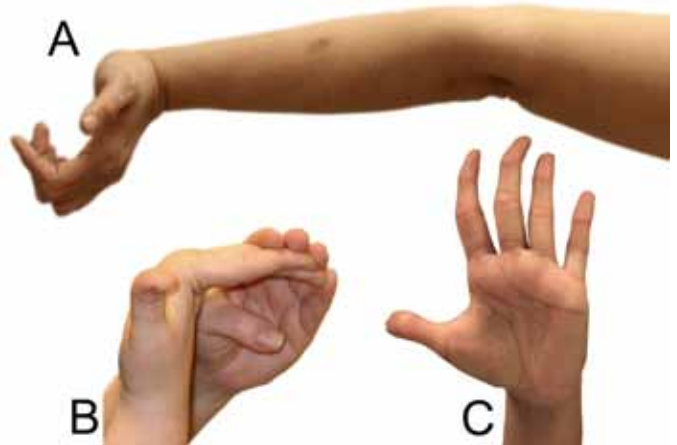
Höfundar tiltaka engin hagsmunatengsl.



Mynd 1. Allir sem höfðu staðfesta greiningu á EDS-IV árið 2011 voru úr sömu fjölskyldu.

Í kjölfar greiningar upphafstilfellis var öðrum ættingjum boðinn viðtalstími hjá lækni og DNA-erfðagreining framkvæmd ef sjúkdómseinkenni uppfylltu skilmerki sjúkdómsins eins og lýst er í töflu II. Helstu sjúkdómseinkennum þátttakenda er lýst í töflu III. Fimm einstaklingar höfðu fengið einn eða fleiri meiriháttar fylgikvilla EDS IV. Alls hafa þrír fengið vandamál tengt ósæðinni, tveir létust ungir vegna ósæðarrofs og einn (III-2) greindist með hækkaðan blóðþrýsting og vikkun á ósæðarótt 36 ára gamall. Krufning (II-1) leiddi í ljós flysjun á kvíðarhluta ósæðar sem náði niður að garnahengisslagæðum. Blæðing var víða, meðal annars inn í gollurshús og aftanskinubil. Ósæðin var mjög grönn og með vefjavanþroska (*hypoplasia*) en það hefur líklega verið orsakavaldur flysjunarinnar.

Tveir einstaklingar hafa fengið garnarof, báðir við 32 ára aldur, og þurftu að fá tímabundið garnastóma. Hjá II-2 komu eftirfarandi fylgikvillar fram: lungnarek, samfall á hægri lunga, lungnahá-



Mynd 2. Ljósmynd af yfirhreyfanleika í liðamótum:

- (A) Aðeins einn var með aukinn hreyfanleika í olnbogalið.
- (B) Aukinn hreyfanleiki í hnúaliðum handar fannst í tveimur sjúklingum.
- (C) Þrír voru með aukinn hreyfanleika í fjærliðum fingra.

þrýstingur og lífhimnubólga. Illa gekk að hemja blóðrek til lungna svo ákveðið var að binda fyrir holæð (*vena cava ligature*). Við þá aðgerð rofnaði holæðin áður en hægt var að binda fyrir hana og lendarslagæð rifnaði en það jók blæðinguna verulega. Sjúklingurinn greindist 34 árum síðar með bráðakviðverki og stíflu í æðum til garna og varð að fjarlægja hluta af smáþörmum og ristli. Í kjölfarið fylgdi erfið sjúkrahúslega með samfalli á lunga og drepri í húð. Sjúklingurinn varð bráðkvaddur nokkrum mánuðum síðar, 66 ára að aldri. Hjá III-4 voru vandamál við tengingu garnastómans, drep í slímhúð og sýking undir húð í vinstri flanka.

Fimm einstaklinganna hafa verið metnir með tilliti til viðbótarskilmerkja (tafla III). Algengustu einkenni sem fundust voru marblettir (n=5), æðahnútar (n=4) og ilsig (n=4). Allir sögðust þeir vera mjög marblettagjarnir og með aukna blæðingartilhneigingu. Storkutími var mældur hjá einum einstaklingi árið 1980 og reyndist eðlilegur. Blæðingartilhneigingin lýsti sér helst í blæðingum frá gómi við tannburstun, erfiðleikum við að stöðva blæðingar við tannviðgerðir og langdregnum blæðingum frá húðsárum. Allar konurnar lýstu miklum tíðablæðingum. Eftir nálaarsýnatöku úr lifur fékk einn einstaklingur blæðingu undir lifrarhýði sem rofnaði inn í kvíðarhol með lífhimnubólgu í kjölfarið. Fjórir af fimm reyndust vera með æðahnúta og höfðu tveir þeirra farið í aðgerð af þeim orsökum.

Fjórir einstaklingar höfðu fengið liðhlaup í axlar, bringu- eða viðbeinslið, framristarkjúkuliðum eða vólubeinslið. Einn var talinn hafa liðhlaup í vinstri mjöðm við tveggja mánaða aldur en sú greining var aldrei staðfest. Annar hafði fengið endurtekin liðhlaup í öxl og tvisvar sinnum farið í aðgerð á báðum axlarliðum. Tveir lýstu smellum og læsingum í kjálkalið og tveir höfðu rífið liðþófa í hné. Fjórir af fimm voru með ilsig. Ein kona var með fráskeifa aðlögun og ilsig á báðum fótum sem rakið var til liðhlaups á vólubeinslið. Þessi kona hafði farið í stífun á báðum ökkulum. Einn hafði fengið fyrirvaralaust slit á hásin.

Við skoðun voru þrír með aukinn liðleika í fjærliðum fingra og tveir með aukinn hreyfanleika í hnúaliðum (mynd 2). Aðeins einn var með aukna hreyfigetu í olnboga en tveir voru með aukna hreyfigetu í hnéliðum. Allir kvörtuðu um langvarandi verki í smáliðum handa (n=1), olnboga (n=1) og spjald- og mjaðmabeinslið

Tafla II. Aðal- og viðbótarskilmerki fyrir EDS IV.	
Tilvist tveggja eða fleiri aðalskilmerkja er nauðsynleg til klínískrar greiningar. Ef aðalskilmerki vantar eru viðbótarskilmerki ein og sér ekki nóg til þess að staðfesta greiningu. Tafla staðfærð eftir Beighton. ¹	
Aðalskilmerki	
- Æðarof	
- Garnarof	
- Rof á legi á meðgöngu	
- Fjölskyldusaga um EDS IV	
Viðbótarskilmerki	
- Þunn, gegnsæ húð	
- Marblettir	
- Einkennandi andlitsfall (þunnar varir, beint nef, lítil haka og breiðleitur augnsvipur)	
- Ótímabær öldrunareinkenni útlíma vegna taps á kollageni og fitu í húðbeð	
- Yfirhreyfanleiki smárra liða handa og fóta	
- Sina- og eða vöðvaslit	
- Æðahnútar	
- Æðaflekja í heila	
- Loftbrjóst / blóð- og loftbrjóst	
- Endurtekin liðhlaup	
- Meðfætt mjaðmaliðhlaup	
- Klumbufótur	
- Rýrnun tanngóms	

Tafla III. Klínísk einkenni og heilsufarsþættir fjölskyldumeðlima með EDS IV.

Tilfelli	Andlit	Húð	Liðir	Æðar	Annað
I-1 †		Marblettir.		Bráðkvaddur, þverfilla í brjósthluta ósæðar og flysjun niður í gollurshús.	DNA-greining ekki gerð.
II-1 †				Rof og flysjun á kviðarhluta ósæðar.	DNA- greining ekki gerð.
II-2 †	Mjótt beint nef, þunnar varir. Langt milli augna.	Punn, viðkvæm og gegnsæ húð. Marblettir.	Ilsg. Ekki yfirhreyfanleiki. Smellur í kjálkalið. Krepptar tær.	Miklar blæðingar í aðgerð. Æðahnútar. Stífla í æðum til smáparma og ristils.	Rof á ristli. 2°spangarbrestur í fæðingu. DNA-greining jákvæð.
II-3 †		Bláæðaber.		Æðaflækja í heila. Lést úr heilablæðingu.	DNA-greining neikvæð
III-1	Mjótt beint nef. Þunnar varir, stór augu, langt milli augna.	Punn, viðkvæm, gegnsæ húð. Bersæjar bláæðar.	Ekki yfirhreyfanleiki. Óstöðugleiki í hné.	Æðahnútar.	Spangarbrestur við fæðingu. Miklar tíðablæðingar. DNA-greining jákvæð
III-2	Beint nef, þunnar varir. Langt á milli augna.	Húðslit á innanverðum upphandlegg. Marblettir.	Ilsg.	Æðahnútar.	Vikkun á ósæðarrót (4,1 cm) DNA-greining jákvæð.
III-3	Beint nef, þunnar varir. Stór augu. Breiðleitir augnsvipur.		Aukinn liðleiki. Ilsg. Læsing í kjálkalið. Stoðkerfisverkir.		Sársaukafullar og miklar tíðablæðingar. Spangarbrestur við fæðingu. Grindargliðnun. DNA-greining jákvæð
III-4	Mjótt beint nef, þunnar varir. Breiðleitir augnsvipur. Bláleit augnhvíta.	Punn, viðkvæm gegnsæ húð. Bersæjar bláæðar. Marblettir.	Ilsg. Endurtekin liðhlaup. Krónískir liðverkir.	Marblettagjörn. Æðahnútar.	Rof á ristli. Samgróningar í grindarbotni. DNA-greining jákvæð.

(n=1). Einn hafði greinst með sinabólgu og annar með vefjagigt. Tveir höfðu einkenni um fótaóeirð. Fjórir voru á langvarandi verkjalyfjameðferð vegna þráláttra stoðkerfisóþæginda.

Enginn reyndist vera með ofurteygjanlega húð eða sigarettu-pappírslík ör. Hjá þremur var sárgróning eðlileg og ör vel formuð. Hins vegar höfðu tveir sögu um ljótan örvef og lélega sárgróningu, meðal annars í kjölfar garnaadgerðar þar sem upp kom gliðnun í kviðvegg og þurfti að flytja til húð á net þar sem ekki tókst að sauma sárkanta beint saman. Þrír voru með þunna húð og bersæjar bláæðar sem voru sérstaklega áberandi yfir öxlum, framanverðum brjóstakassa og handleggjum. Ein kona var með miklar punktblæðingar (*petechiae*) í húð fótleggja en það lýsti sér í rauðum flekkjum á stærð við tituprjónshaus (mynd 3).

Helstu einkenni í andliti sem lýst hefur verið í ESD-IV eru stór augu, beint fingert nef, þunnar varir og eyru án eyrnasneþils. Öll þessi einkenni voru mjög væg eða ekki til staðar hjá þátttakendum þessarar rannsóknar. Ótímabær öldrunareinkenni í andliti og húð útlíma er vel lýst í EDS IV og hefur verið talið tengjast rýrnun á húðbeðsfitu. Aðeins einn þátttakandi hafði merki um slíkt í höndum.

Blóðþrýstingur var mældur hjá fjórum einstaklingum. Meðal slagbilsþrýstingur var 128 mmHg en meðal þanbilsþrýstingur var 89 mmHg. Blóðþrýstingur eins einstaklings mældist 165/110 mmHg. Sá var ekki á háþrýstingsmeðferð. Tveir sjúklingar voru á blóðþrýstingslækkandi lyfjum en þeir voru með 114/83 mmHg og 120/90 mmHg í blóðþrýsting.

Mælingar á líkamshlutföllum, svo sem lengd faðms, hæðar og handa, sýndu lítil frávik frá því sem búast mátti við. Hlutfall faðms/hæðar var innan viðmiðunarmarka hjá öllum nema einum



Mynd 3. Myndir sem sýna einkenni frá húð og æðakerfi. (A) Dæmigert er að æðar séu bersæjar á bringu, öxlum og kvið.

(B) Punktblæðingar í húð fótleggja í kjölfar háreyðingar-meðferðar.

(C) Nærmynd af húð, punktblæðingar eru á stærð við tituprjónshaus.

(1,06). Önnur hlutföll, svo sem fingurlengd/handar lengd, voru innan viðmiðunarmarkna. Mælingar á bili milli augnkróka og miðpunkta sjáaldra lágu við 99. hundraðsmark hjá tveimur einstaklingum, sem undirstrikar að þeir voru breiðleitir, en hjá öðrum var slíku ekki til að dreifa.

Þrjár konur með EDS IV höfðu eignast börn áður en þær greindust með heilkennið. Enginn meiriháttar fylgikvilli kom fram á meðgöngu eða í fæðingu. Engin kvennanna fékk legrof við meðgöngu en spangarrestir komu fram í öllum fæðingum nema einni, en þar var barn tekið með bráðakeisara vegna andlitsstöðu. Fyrirmálsrifnun belgja var ekki vandamál í þessum fæðingum. Aðeins eitt barn fæddist fyrir tímann (36 vikur) og hjá konu II-2 rifnuðu saumar upp vegna lélegs bandvefs og varð að sauma aftur. Allar konurnar lýstu sársaukafullum og miklum tíðablæðingum. Ein kona hafði farið í útskröpun vegna mikilla blæðinga. Hjá henni var leg síðar fjarlægð að fullu ásamt eggjastokkum og eggjaleiðurum í kjölfar greiningar á legslímuofvexti. Í aðgerðinni kom rof á æðar, hægri þvagleiðari var tekinn í sundur, auk rofs á görn. Í aðgerðalýsingu kemur fram að illa hafi gengið að fá sauma til að halda og vefir hafi verið viðkvæmir og látið undan minnsta átaki. Ekki tókst að endurtengja hægri þvagleiðara og í dag er nýrað óstarfhæft.

Sjúkdómsgreining var staðfest með DNA-prófi og við sam-anburð í gagnabanka telst vera um að ræða nýtt afbrigði af splæsstökkbreytingu í *COL3A1*, c.3417+5G>A / (IVS47+5G>A) í *COL3A1*. Stökkbreytingin í *COL3A1* felst í því að púrin-núkleótíðið gúanín (G) á litningi númer 2 er skipt út fyrir pýrimídín-núkleótíðið adenín (A) á 5' enda innraðar númer 46. Þetta leiðir til brottfalls á útröð númer 47 þannig að 18 amínósýrur, í stöðu 955-972, í þríþræða helix-hluta prótínsins prókollagen af gerð III falla út og eru ekki tjáðar. Af þeim 18 amínósýrum sem falla út eru 6 glýsín, fjórar prólín, þrjár alanín og tvær glútamín. Ein ísólúsín-, serín- og argínín-aminósýra falla einnig út.

Umræða

Greining á EDS IV getur verið erfið þar sem einkenni eru breytileg, greiningarrannsóknir flóknar, hátt hlutfall tilfella eru komin til vegna nýrra stökkbreytinga og fjölskyldusaga er ekki leiðbeinandi nema í rúmum helmingi tilfella. Lágt nýgengi heilkennisins gerir það enn fremur að verkum að fáir lækna hafa reynslu af klínískri greiningu þess. Við sjúkdómshreiningu á EDS IV er stuðst við aðal- og viðbótarskilmerki Villefranche-flokkunarkerfisins¹ sem samanstanda af klínískum einkennum og fjölskyldusögu sjúklings (tafla II). Aðalskilmerkin eru æðarof eða rof á innri líffærum eins og legi og görnunum, ásamt jákvæðri fjölskyldusögu. Hafi einstaklingur eitt eða fleiri aðalskilmerki bendir það sterklega til að hann hafi heilkennið. Þannig er tilvist eins eða fleiri aðalskilmerkja nauðsynleg til sjúkdómshreiningar. Tilvist eins eða fleiri viðbótarskilmerkja gefa hins vegar til kynna tiltekinn undirflokk af EDS, en ef aðalskilmerki vantar eru viðbótarskilmerki ein og sér ekki næg til þess að staðfesta greininguna.¹ Klínískri greiningu skal alltaf fylgja eftir með rannsókum á vefja- eða blóðsýnum til að staðfesta greiningu. Þá er leitað að afbrigðileika í framleiðslu og seytingu á prókollageni III.⁴ Einnig er hægt að skoða hvort stökkbreyting í *COL3A1* geni sé fyrir hendi.^{1,7}

Í fjölskyldunni sem hér um ræðir koma fram helstu og alvarlegustu fylgikvillar EDS IV, en þó ekki legrof og fæðingar hafa gengið vel. Alvarleg vandamál í meðgöngu kvenna með EDS IV eru vel þekkt, til dæmis blæðing í kjölfar rofs á meginæðum legs.⁴ Einnig geta garnir, leggöng, spangarsvæði, endaparmur, þvagrás og þvagblaðra rifnað illa, ásamt því að legið sjálft getur rifnað í hríðum.^{8,9} Blæðingar frá legi eru algengar eftir fæðingu og eru stundum óviðráðanlegar svo grípa getur þurft til legnáms.¹⁰ Fyrirburafæðingar eru vel þekktar og meiri líkur á slíku ef fóstrið er einnig með EDS IV.¹¹

Enn er ekki ljóst hvort þessi sjúkdómur er útbreiddari á Íslandi en í þessari einu fjölskyldu, til dæmis sem afleiðing nýrra stökkbreytinga. Frekari lýðfræðilega grundaðar rannsóknir þurfa að fara fram til að afla þeirrar vitneskju. Stökkbreytingum sem valda EDS IV má skipta í tvo meginflokkka. Í tveimur þriðju tilfella valda punktstökkbreytingar því að einni amínósýru er skipt út fyrir aðra. Það er einkennandi fyrir EDS IV að í flestum tilfellum leiðir stökkbreytingin til útskiptingar á amínósýrunni glýsín í GLY-X-Y endurtekningum í kollagen-sameindinni. Í um þriðjungu tilfella eru dæmi um splæsivillur sem leiða til brottfalls á útröð, eins og um er að ræða í þessari fjölskyldu. Flóknari og sjaldgæfari ferlum hefur einnig verið lýst.⁷

Ekki er til nein árangursrík meðferð á Ehlers-Danlos-heilkenni, aðeins stuðnings- og einkenameðferð ásamt fræðslu og erfðaráðgjöf. Einstaklingar með EDS IV ættu alls ekki að reykja. Þá er mikilvægt að þeir stundi reglulega vöðvastyrkjandi líkamsrækt og fái leiðbeiningar um líkamsbeitingu og stöðu. Minnkaður styrkur bandvefs leiðir til óeðlilegrar stöðu og sveigjanleika í liðamótum og baki, sem aftur leiðir til langvarandi lið- og vöðvaverkja sem er algengt vandamál hjá einstaklingum með EDS.¹² Þrátt fyrir að EDS IV sé mjög sjaldgæft heilkenni ættu lækna að vita af tilvist þess og vera á verði gagnvart einkennunum, sérstaklega frá hjarta- og æðakerfi og meltingarfærum. Einkenni hjá börnum eru sjaldgæf, en 12% barna með EDS IV fæðast með klumbufætur og 3% með meðfætt mjaðmaliðhlaup. Í æsku geta endurtekin liðhlaup eða loftbrjóst verið vísbending um sjúkdóminn.⁷ Í kjölfar meiriháttar fylgikvilla, svo sem æða- eða garnarofs, er skurðaðgerð nauðsynleg en mikilvægt er að skurðlækna séu meðvitaðir um undirliggjandi ástand sjúklings og hugsanlega fylgikvilla sem komið geta upp í og eftir aðgerð. Inngrip í líkamsvefi skal halda í lágmarki, forðast æðamyndatökur með inngripi og æðaleggjum, sem og flóknar æðahjáveitur. Reglubundið eftirlit er mikilvægt í þessum sjúklingshópi, sérstaklega með blóðrauðagildum, vegna hættu á duldu blæðingum í meltingarvegi, blóðþrýstingsmælingum og blóðfitugildum. Lagt er til að meðhöndla blóðþrýstingshækkun og að markgildi meðferðar sé 110/70 mmHg. Mæla ber blóðþrýsting hjá börnum sem greinst hafa með sjúkdóminn. Hægðatregða getur spilað stórt hlutverk í meinmyndun garnarofs svo að EDS IV-sjúklingar ættu að fá næringarráðgjöf, vera á trefjaríku mataræði og nota jafnvel hægðamykjandi lyf að staðaldri. Af sömu ástæðu ætti ekki að ávísa þessum sjúklingshópi verkjalyfjum sem innihalda ópíumafleiður eða kódeín. Forðast ber hefðbundnar ristilspeglanir og mælt er með öðrum rannsóknaraðferðum.⁷ Þá hafa komið fram tillögur um reglubundið eftirlit með æðakerfi, en árangur þess er þó ekki þekktur í dag. Mælt hefur verið með víðtækri segulómum af æðakerfi, með eða án skuggaefnis.^{7,13,14}

Pegar einstaklingur hefur verið greindur með EDS IV skal fræða hann og læknameymið vel um forvarnir, svo sem að forðast beri áverka sem hljótast í sumum íþróttum og valkvæðar skurð-

aðgerðir. Mælt er með því að sjúklingar með EDS IV gangi með MedicAlert-merki eða neyðarkort sem innihaldi helstu upplýsingar um heilkennið, fylgikvilla þess og frábendingar.

Heimildir

1. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 1998; 77: 31-7.
2. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 32.
3. Hausser I, Anton-Lamprecht I. Differential ultrastructural aberrations of collagen fibrils in Ehlers-Danlos syndrome types I-IV as a means of diagnostics and classification. *Hum Genet* 1994; 93: 394-407.
4. Pope FM, Martin GR, Lichtenstein JR, Penttinen R, Gerson B, Rowe DW, et al. Patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV lack type III collagen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72: 1314-6.
5. Holbrook KA, Byers PH. Ultrastructural characteristics of the skin in a form of the Ehlers-Danlos syndrome type IV. Storage in the rough endoplasmic reticulum. *Lab Invest* 1981; 44: 342-50.
6. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000; 342: 673-80.
7. Pepin MG, Byers PH. Ehlers-Danlos Syndrome Type IV. 1999 Sep 2 [Updated 2011 May 3]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
8. Erez Y, Ezra Y, Rojansky N. Ehlers-Danlos type IV in pregnancy. A case report and a literature review. *Fetal Diagn Ther* 2008; 23: 7-9.
9. Lurie S, Manor M, Hagay ZJ. The threat of type IV Ehlers-Danlos syndrome on maternal well-being during pregnancy: early delivery may make the difference. *J Obstet Gynaecol* 1998; 18: 245-8.
10. Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 165-89.
11. Parry S, Strauss JF, 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338: 663-70.
12. Voermans NC, Knoop H, Bleijenberg G. Pain in Ehlers-Danlos Syndrome is common, severe, and associated with functional impairment. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: 370-8.
13. Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, Lindor NM, Cherry KJ, Noel AA, et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. *J Vasc Surg* 2005; 42: 98-106.
14. Zilocchi M, Macedo TA, Oderich GS, Vrtiska TJ, Biondetti PR, Stanson AW. Vascular Ehlers-Danlos syndrome: imaging findings. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 712-9.

ENGLISH SUMMARY

Ehlers-Danlos syndrome type IV. Case study and clinical findings

Gudmundsdóttir SA¹, Möller PH^{1,2}, Arngrímsson R^{1,3}

We describe Ehlers-Danlos syndrome type IV in adult patients with a confirmed diagnosis and a systematic review of expected clinical findings in the disease. Serious complications were found in four individuals, two with gastrointestinal perforation at the age of 32 years, two had died from an aortic rupture (34 and 44 years old) and one has been

diagnosed with aortic root dilatation. Most had also less severe clinical features such as varicose veins, easy bruising, thin and translucent skin, chronic joint subluxation or dislocation or pes planus. None of the females had uterine rupture or premature birth. Management and surveillance options were reviewed.

Key words: *Ehlers-Danlos syndrome IV, clinical symptoms, complications.*

Correspondence: Reynir Arngrímsson, reynirar@landspitali.is

¹Faculty of Medicine, University of Iceland. ²Department of Surgery, Landspítali - University Hospital, Reykjavík, Iceland ³Department of Genetics and Molecular Medicine, Landspítali - University Hospital, Reykjavík, Iceland.