

<p>e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p>Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com</p>	
---	--	---

Classical Ehlers-Danlos syndrome: etiology, presentation and management. Literature review

Ieva Berankytė¹, Ignė Balsytė¹

¹*Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Ehlers-Danlos syndrome is a rare genetic condition classified into 13 subtypes based on clinical presentation, genetic mutation type and inheritance pattern. The classical Ehlers-Danlos subtype is one of the most common and usually presents with skin hyperextensibility, joint hypermobility and various manifestations in other systems of the body. The diagnosis of classical Ehlers-Danlos subtype is based on clinical evaluation and genetic findings. The complexity of possible symptoms requires that clinicians of various specialties be able to recognize a possible Ehlers-Danlos patient and refer them to genetic testing. Management of such patients continues to be complicated due to lack of research and standardized guidelines, as the syndrome presents in multiple systems. This results in an individualized approach to each case as a core management principle.

Aim: to conduct a literature review on the classical subtype of Ehlers-Danlos syndrome.

Methods. A literature review on “PubMed” database was conducted using the key-words classical Ehlers-Danlos subtype, characteristics, treatment, and management. Full articles in English were analyzed. Due to limited existing data, no time restriction was applied to citations.

Keywords: classical Ehlers-Danlos subtype, characteristics, treatment, management.

Klasikinis Ehlers-Danlos sindromas: etiologija, simptomai ir gydymas. Literatūros apžvalga

Ieva Berankytė¹, Ignė Balsytė²

¹Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Ehlers-Danlos sindromas yra reta genetinė liga, klasifikuojama į 13 subtipų pagal klinikinį pasireiškimą, genų mutacijas bei paveldėjimo būdą. Vienas iš dažniausių Ehlers-Danlos tipų yra klasikinis, įprastai pasireiškiantis odos hiperekstenzyvumu ir trapumu, sąnarių hiperomobilumu ir įvairiais pažeidimais kitose organų sistemose. Klasikinio Ehlers-Danlos subtipo diagnozė remiasi simptomų įvertinimu bei genų mutacijos nustatymu. Kompleksiškas simptomų pasireiškimas lemia tai, jog klasikinį Ehlers-Danlos sindromą gebėti atpažinti turi įvairių specialybių gydytojai, bei, esant įtarimui, nukreipti pacientus genetiniam ištyrimui. Šio sindromo paveiktų pacientų priežiūra ir gydymas taip pat išlieka sudėtingi dėl duomenų bei standartizuotų gairių trūkumo, kurį lemia daugiasisteminis sindromo pasireiškimas ir poreikis kiekvienu atveju individualizuoti priežiūrą.

Tikslas: atlikti literatūros apžvalgą apie klasikinį Ehlers-Danlos sindromo tipą.

Metodai: atlikta literatūros apžvalga naudojantis “PubMed” duomenų baze. Naudoti raktažodžiai: klasikinis Ehlers-Danlos tipas, pasireiškimas, priežiūra ir gydymas. Išanalizuoti straipsniai anglų kalba. Dėl nedidelio duomenų kiekio citavimui netaikyti laiko apribojimai.

Raktažodžiai: klasikinis Ehlers-Danlos tipas, pasireiškimas, priežiūra ir gydymas.

Diskusija

Paplitimas

Ankstesni duomenys teigia, jog Ehlers-Danlos (EDS) paplitimas yra 1:5000 gimusiųjų, o klasikinis (cEDS) kartu su hiper mobiliu tipu sudaro apie 90 procentų atvejų. (1) Nustatyta, jog klasikinio EDS tipo paplitimas siekia 1: 20 000, tačiau dalis atvejų galimai nediagnozuojama, tad realus paplitimas gali būti didesnis. (2) Svarbu paminėti, jog dauguma statistinių duomenų buvo sudarinėjami iki naujosios EDS klasifikacijos, tad naujai apibrėžti kriterijai gali lemti EDS subtipų santykio pakitimą. (1) Kitos EDS formos nėra dažnos, todėl tik nedaugelis atvejų yra aprašoma medicininėje literatūroje. (3)

Etiologija ir patogenezė

Klasikinis EDS tipas yra paveldimas autosominiu dominantiniu būdu. (4) Ehlers-Danlos sindromo patogenezė remiasi V tipo kolageno trūkumu - histologiškai klasikiniame EDS tipe matomos nereguliarios ir laisvai išsidėsčiusios kolageno fibrilės. Šie požymiai rodo sutrikusią fibrilogenę. (5) Didžiojoje dalyje EDS subtipų identifikuotos mutacijos kolageną ar kolageną modifikuojančių fermentų genuose. (6) Nustatyta, kad apie pusėje klasikinio EDS atvejų randami pakitimai COL5A1 ir COL5A2 genuose, kurie atitinkamai koduoja alfa-1 ir alfa-2 V tipo kolageno grandines, o kiti autoriai šiuos genus įvardija kaip pagrindinius ir galimai vienintelius paveiktus cEDS. (4,7) Dabartinė hipotezė teigia, jog mutacijos COL5A2 gene lemia tai, jog pagaminama tik pusė normalaus V tipo kolageno. Santykinai nedaug sukirpimo vietos (angl. *slice* -

site) ir *missense* mutacijų COL5A1 ir COL5A2 lemia netaisyklingą V kolageno struktūrą. (5)

Pasireiškimas

Odos pažeidimas

Odos hiperekstenzyvumas yra vienas iš patikimiausių ir dažniausiai pasitaikančių klasikinio EDS požymių, o trapumas, atrofiniai randai ir sutrikęs žaizdų gijimas išlieka ganėtinai specifiški sutrikimo simptomai. (8) Kiti galimi odos simptomai yra moliuskoidiniai pseudotumorai, pjezogeninės pėdų papulės, subkutaniniai sferoidai, *elastosis perforans serpiginosa*, akrocianozė bei nuožvarbos. (9,10) Dauguma odos pažeidimų tipiškai lokalizuojasi kelių bei alkūnių srityse, o odos hiperekstenzyvumas taip pat itin ryškus kakle. (11)

Šnarių hiper mobilumas

Šnarių hiper mobilumas ir su tuo susijusios komplikacijos (išnirimai, dislokacijos/subliuksacijos, *pes planus*, ankstyvas osteoartritas, dispraksija) yra būdinga klasikiniam EDS tipui, tačiau tai svarbu diferencijuoti nuo hiper mobilaus EDS tipo dėl simptomų panašumo. Klasikinio EDS tipo pacientai dažnai kenčia dėl lėtinio ir/arba generalizuoto šnarių skausmo. (8,12)

Kardiovaskulinis pažeidimas

Teigiama, jog EDS pacientams gali pasireikšti aortos šaknies išsiplėtimas bei mitralinio vožtuvo prolapsas, tačiau pakitimai retai yra kliniškai reikšmingi. (8,13) Nepaisant to, 2019 m. atlikta retrospektyvi studija rado santykinai aukštą aortos dilatacijos dažnį pacientams su

klasikiniu EDS, pabrėžiant tai, jog aortos dilatacija pasireiškė ir itin jauniems asmenims (paaugliams). (14) Be minėtų požymių, cEDS pacientų kohortinio tyrimo autoriai taip pat išskiria ir kapiliarų trapumą, vožtuvų nesandarumą, venų varikozę ir Reino fenomeną. (15) Taip pat galimas stiprus ryšys tarp EDS ir posturalinės tachikardijos sindromo. (16)

Gastrointestiniai radiniai

Virškinamojo trakto pažeidimas klasikiniam EDS tipui būdingas rečiau. Literatūroje galimiems gastrointestiniams pasireiškimams priklauso disfagija, dispepsija, gastroezofaginio reflukso liga, į dirgliosios žarnos sindromą panašūs simptomai, nespecifinis pilvo skausmas, tuštinimosi sutrikimai bei rektocele (8,17), nors kai kurie autoriai cEDS išskiria tik divertikuliozę. (18)

Pasireiškimas kitose sistemose

Su klasikiniu cEDS taip pat siejami odontologiniai sutrikimai kaip dantų pulpos kalcifikacija, lokalizuota dantų šaknų hipoplazija,

hiperdontija, odontogeninės keratocistos bei aukštesnė dantų karieso rizika. (19–22) Su EDS taip pat siejami ir akių pažeidimai - konjunktyvinė chalazė, ragenos išplonėjimas ir akių judesių sutrikimai. (23–25)

Su nėštumu susijusios komplikacijos

Pacientėms su klasikiniu EDS nėštumo metu svarbu atsižvelgti į didesnę ankstyvą membranų plyšimo riziką, gimdos kaklelio nepakankamumą bei didesnę tarpvietės plyšimo, pogimdyminio kraujavimo, dubens organų prolapsu bei pogimdyvinio šlapimo nelaikymo dažnį. (26)

Diagnostika

EDS diagnostika yra sudėtinga, kadangi EDS simptomai labai dažnai persikloja su kitais jungiamojo audinio pažeidimus sukeliančiais sindromais, pavyzdžiui, Marfano sindromu ar *Osteogenesis Imperfecta* (1 lentelė). Taip pat didžioji dalis simptomų pasireiškia lengvai, todėl EDS diagnozės nustatymas tampa apsunkintas. (27)

Lentelė.Nr. 1. cEDS diferencinė diagnostika

Kiti EDS subtipai
Šeiminis sąnarių hiperomobilumo sindromas
Marfano sindromas
<i>Osteogenesis imperfecta</i>
<i>Loeys-Dietz</i> sindromas
<i>Cutis laxa</i> sindromai
(7)

Diagnostiniai kriterijai

Išskiriami didieji ir mažieji diagnostiniai kriterijai EDS diagnozuoti (2 lentelė). (28)

Lentelė Nr. 2. Didieji ir mažieji diagnostikos kriterijai

Didieji diagnostiniai kriterijai (28)
<ul style="list-style-type: none">• Ženklus odos hiperekstenziškumas bei atrofines odos randėjimas• Generalizuotas sąnarių hiperobilumas
Mažieji diagnostiniai kriterijai (28)
<ul style="list-style-type: none">• Lengvai susidarantios hematomos• Švelni, minkšta oda• Odos trapumas• Moliuskoidiniai pseudotumorai• Subkutaniniai sferoidai• Išvaržos (esamos ar buvusios)• Epikantas

- Komplikacijos, sukeltos sąnarių hipermobilumo (sąnarių dislokacija, subliuksacija, *pes planus*, dažni sausgyslių patempimai)
- Teigiama šeiminė anamnezė pirmos eilės giminaičiams

Diagnozei patvirtinti reikalingas bent vienas didysis diagnostinis kriterijus arba trys iš devynių mažųjų diagnostinių kriterijų (28) bei vieno iš EDS paveiktų genų heterozigotinio patogeninio varianto nustatymo molekuliniais genetinėmis tyrimais. (2)

Klinikiniams kriterijams įvertinti naudojamos skalės (*Beighton* skalė sąnarių hipermobilumui įvertinti) bei papildomi ištyrimai įvertinti klinicinei išraiškai kitose organų sistemose (pvz., kardiologinis ištyrimas). Esant virškinamojo trakto manifestacijoms, endoskopiją bei kolonoskopiją rekomenduojama atlikti itin atsargiai dėl galimo kraujavimo iš gleivinių dėl audinių trapumo. (28,29) Pasak literatūros, diagnozės užtikrinimui galimai naudinga ir odos biopsija. (30) Nepaisant odos pažeidimo kaip vieno iš pagrindinių diagnostinių kriterijų cEDS, kai kurie autoriai hiperekstenzyvumo vertinimo testus vertina kritiškai dėl jų interpretacijos skirtumų tarp sveikatos priežiūros specialistų. (31)

Svarbu paminėti, jog dėl daugiasisteminio pasireiškimo EDS įtarti turi įvairių sveikatos priežiūros sričių specialistai - pavyzdžiui, EDS pacientai dažniau kreipiasi į plastikos chirurgus dėl nepasitenkinimo veido bruožais. (32)

Gydymas, priežiūra, komplikacijų prevencija

Pacientams, sergantiems Ehlers-Danlos sindromu, taikomas simptominis gydymas, kadangi konkretaus etiologinio gydymo nėra. (27) Apie 90% pacientų, sergančių Ehlers-Danlos sindromu, skundžiasi lėtiniu skausmu, kuriame dalyvauja tiek nociceptiniai, tiek neuropatiniai faktoriai. Dėl būklės sudėtingumo bei įvairovės nėra vieno gydymo, kuris tiktų kiekvienam pacientui. (33)

Simptominis gydymas

Hipotoniškiems vaikams su lydinčia atsilikusia motorine raida svarbi fizinė programa. Fiziniai pratimai su savo kūno svoriu (pvz., plaukimas) naudingi raumenų vystymuisi bei koordinacijos lavinimui. (28) Pacientams su raumenų hipotonija bei sąnarių nestabilumu kartu su lėtiniu skausmu rekomenduojama koreguoti savo gyvenimo būdą (lengvas fizinis aktyvumas, visavertė mityba) tariantis su sveikatos priežiūros profesionalais. Kartu rekomenduojama psichoterapija savo būklės priėmimui ir paciento gebėjimo dalyvauti savo paties gydymo procese lavinimui. (34)

Odos žaizdas rekomenduojama užsiūti nenaudojant tempimo, geriausia - dviem sluoksniais. Odos siūlės turėtų būti paliktos bent du kartus ilgesnės, nei įprastai, tokiu būdu išvengiant greita esančios odos papildomos fiksacijos ir būsimo rando papildomo išsitempimo.

Deamino-delta-D-arginino vazopresinas naudingas norint normalizuoti kraujavimo laiką esant nubrozdinimams, kraujavimui iš nosies ar prieš įvairias procedūras (pvz., odontologines). (34)

Chirurginis sąnarių stabilizavimas gali būti naudojamas esant dideliame sąnario laisvumui ar dislokacijoms, tačiau šio gydymo efektas yra trumpalaikis. Nors kai kurioms EDS sąnarių išraiškoms chirurginis gydymas būtinas, konservatyvus gydymas išlieka pirmo pasirinkimo dėl padidėjusios operacinių komplikacijų rizikos ir apsunkinto gydymo rezultatų vertinimo. (34,35)

2014 m. atlikta literatūros apžvalga taip pat pabrėžia, kad intervencijų taikymas EDS pacientams galimai apsunkinamas dėl reikiamo specifinio paruošimo neįtraukiant ir ypatingos atsargos siekiant užkirsti kelią perioperaciniams komplikacijoms (kraujavimas bei padidėjusi kraujagyslių plyšimo rizika, sunkumai intubuojant, odos pažeidimai). (36)

Kardiovaskulinės manifestacijos gydymas pagal įprastas gaires. (34)

Lėtinio skausmo gydymas

Lėtinis skausmas - vienas svarbiausių simptomų pacientams, sergantiems EDS. Sergant EDS, lėtiniam skausmui būdingas difuzinis plitimas, apimantis beveik kiekvieną kūno dalį. Didžiajai daliai EDS sergančių pacientų būdingas vidutinio bei sunkaus skausmo pasireiškimas. Nustatyta, jog skausmas prasideda ankstyvame

amžiuje bei laikui bėgant stiprėja. (37) Lėtinio skausmo gydyme labai svarbus daugiadisciplininės komandos vaidmuo, kadangi sergant EDS įtraukiama daugiau nei viena organų sistema. (27) Dėl ligos retumo, tyrimų ir duomenų apie EDS pacientų skausmo gydymą trūksta, o sergančiųjų gydymas kol kas remiasi nespecifinėmis skausmo gydymo gairėmis. (38) Svarbu atsižvelgti ir į skausmo lokalizaciją bei pacientų amžių - teigiama, jog vaikams ir paaugliams EDS skausmo išraiška gali kilti ne tik dėl kaulų ir raumenų sistemos pažeidimų, bet ir pasireikšti galvos, pilvo skausmais bei dismenorėja. (39)

Fizioterapija

Fizioterapija arba fizinė rehabilitacija susideda iš nugaros, sąnarių stiprinimo bei stabilizavimo pratimų. EDS pacientams turi būti taikomi lengvi tempimo pratimai, jog būtų išvengta subliuksacijos ar dislokacijos rizikos. (34)

Kognityvinė elgesio terapija

Ši terapija gali būti taikoma visiems pacientams, ypač tiems, kuriems pasireiškia sunkiai valdomas, apsunkinantis gyvenimą skausmas, kuomet neveiksmingi analgetikai ar kitos fizinės intervencijos. (34)

Farmakoterapija

Farmakoterapija - vienas pagrindinių simptominių gydymo būdų. 3 lentelėje pateikiami pagrindiniai vaistai, naudojami EDS gydymui bei paciento skundų palengvinimui.

Lentelė Nr. 3. Farmakoterapija.

Farmakoterapija	
Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo	Rekomenduojama vartoti lėtinio skausmo paūmėjimo metu. (40)
Opioidai	Naudojami tiek ūmaus, tiek lėtinio skausmo gydymui, tačiau nerekomenduojama opioidų vartoti ilgą laiką tarpą dėl centrinės sensitizacijos išsivystymo. (34)
Acetaminofenas	Rekomenduojama vartoti hematologinių komplikacijų, vartojant NVNU, išvengimui. (34)
Raumenų relaksantai	Po opioidų tai - dažniausiai vartojami vaistai, galintys sumažinti spazmų keliamą skausmą. Dažniausiai naudojamos botulino toksino injekcijos. Tačiau pateikiama duomenų, pagal kuriuos teigiama, jog muskulorelaksantų naudojimas dažnai pablogina sąnarių stabilumą, gali sukelti papildomą nepageidaujamą sedaciją bei priklausomybę. (33)
Gliukokortikoidai	Injekcijų bei tablečių pavidalo naudojami gliukokortikoidai mažina uždegimo sukeltą skausmą. Injekcijos į trigerinius taškus, sukeltus raumenų kompresijos, mažina skausmą. Vartojant gliukokortikoidus galimas šalutinių poveikių pasireiškimas, todėl prieš skiriant vaistus rekomenduojama atsižvelgti į EDS paveiktas organų sistemas, dėl galimos tolerancijos gliukokortikoidams sumažėjimo. (33)
Neuropatinio skausmo modulatoriai	Tricikliai antidepresantai, prieštraukuliniai vaistai bei selektyvūs noradrenalino receptorių inhibitoriai naudojami kaip efektyvūs vaistai generalizuotam lėtiniam skausmui mažinti. (33)
Lidokainas	Vietišškai naudojamas lidokainas kremo arba pleistrų forma gali būti naudojamas esant lokalizuotam skausmui. (41)

Komplikacijų prevencija

Pirminių komplikacijų prevencija

Jauniems vaikams, kuriems pasireiškia odos pažeidimai rekomenduojama ant kaktos, kelių, alkūnių dėvėti apsaugines pagalvėles arba raiščius ir tokiu būdu išvengti odos įplyšimų. Rekomenduojama vengti kontaktinio sporto užsiėmimų. (2)

Antrinių komplikacijų prevencija

Pacientams su EDS rekomenduojama vartoti Kalcij (po 500-600 mg 2 k. per dieną) bei vitamino D papildus. Taip pat rekomenduojami fiziniai pratimai su mažu svoriu kaulų tankiui padidinti. (41)

Prognozė

Gyvenimo trukmė gali sutrumpėti dėl galimo kraujagyslių plyšimo, tačiau kitais atvejais gyvenimo trukmė paveikiama nėra. Gyvenimo

kokybė priklauso nuo ligos sunkumo laipsnio. Tiksliai ir ankstyva EDS diagnozė leidžia optimizuoti pacientų, sergančių EDS, gyvenimo kokybę bei prailginti gyvenimo trukmę. (30) Pacientų, kurie nesuvokia savo būklės sunkumo, gyvenimo kokybės ir trukmės prognozė prastesnė dėl EDS kontrolės ir gydymo sunkumo. (42)

Išvados

Nors EDS yra reta liga, pacientai, kuriems pasireiškia į EDS panaši simptomatika, turi būti nukreipiami genetiniams konsultavimui. Dėl galimo daugiasisteminio pasireiškimo šią ligą įtarti turi sugebėti įvairių sveikatos priežiūros sričių specialistai. Efektyviam EDS gydymui reikalinga daugiadisciplininė komanda bei pacientui individualizuotas gydymas. Atsižvelgiant į egzistuojančių duomenų trūkumą, galima daryti išvadą, jog efektyviai EDS pacientų priežiūrai reikalingi tolimesni pasireiškimo ir gydymo metodų tyrimai.

<https://medlineplus.gov/genetics/condition/ehlers-danlos-syndrome/>

Literatūra

1. Ghali N, Sobey G, Burrows N. Ehlers-Danlos syndromes. *BMJ*. 2019 m. rugsėjo 18 d.;366:l4966.
2. Malfait F, Wenstrup R, De Paepe A. Classic Ehlers-Danlos Syndrome. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, ir kt., sudarytojai. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2007.
3. Ehlers-Danlos syndrome. Adresas:
4. Ritelli M, Dordoni C, Venturini M, Chiarelli N, Quinzani S, Traversa M, ir kt. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 m. balandžio 12 d.;8:58.
5. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet*. 2012 m. liepos;82(1):1-11.

6. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 m. kovo;175(1):8–26.
7. Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med.* 2010 m. spalio;12(10):597–605.
8. Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, Colombi M, Lavalley ME, Malfait F, et al. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 m. kovo;175(1):27–39.
9. Herrero-Moyano M, Noguera-Morel L, Torrelo A, Hernández-Martín A. Classic Ehlers-danlos syndrome: Clinical and ultrasound findings. *Actas Dermosifiliogr.* 2020 m. sausio;111(1):83–5.
10. Proske S, Hartschuh W, Enk A, Hausser I. [Ehlers-Danlos syndrome--20 years experience with diagnosis and classification at the university skin clinic of Heidelberg]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006 m. balandžio;4(4):308–18.
11. Colombi M, Dordoni C, Venturini M, Ciaccio C, Morlino S, Chiarelli N, et al. Spectrum of mucocutaneous, ocular and facial features and delineation of novel presentations in 62 classical Ehlers-Danlos syndrome patients. *Clin Genet.* 2017 m. gruodžio;92(6):624–31.
12. Colombi M, Dordoni C, Chiarelli N, Ritelli M. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015 m. kovo;169C(1):6–22.
13. Atzinger CL, Meyer RA, Khoury PR, Gao Z, Tinkle BT. Cross-sectional and longitudinal assessment of aortic root dilation and valvular anomalies in hypermobile and classic Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr.* 2011 m. gegužės;158(5):826–30.e1.
14. Rauser-Foltz KK, Starr LJ, Yetman AT. Utilization of echocardiography in Ehlers-Danlos syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2019 m. rugsėjo;14(5):864–7.
15. Ritelli M, Venturini M, Cinquina V, Chiarelli N, Colombi M. Multisystemic manifestations in a cohort of 75 classical Ehlers-Danlos syndrome patients: natural history and nosological perspectives. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 m. liepos 31 d.;15(1):197.
16. Roma M, Marden CL, De Wandele I, Francomano CA, Rowe PC. Postural tachycardia syndrome and other forms of orthostatic intolerance in Ehlers-Danlos syndrome. *Auton Neurosci.* 2018 m. gruodžio;215:89–96.
17. Nelson AD, Mouchli MA, Valentin N, Deyle D, Pichurin P, Acosta A, et al. Ehlers Danlos syndrome and gastrointestinal manifestations: a 20-year experience at Mayo Clinic. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 m. lapkričio;27(11):1657–66.
18. Fikree A, Chelimsky G, Collins H, Kovacic K, Aziz Q. Gastrointestinal involvement

- in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 m. kovo;175(1):181–7.
19. Kapferer-Seebacher I, Schnabl D, Zschocke J, Pope FM. Dental Manifestations of Ehlers-Danlos Syndromes: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2020 m. kovo 25 d.;100(7):adv00092.
20. De Coster PJ, Martens LC, De Paepe A. Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. *J Oral Pathol Med.* 2005 m. gegužės;34(5):298–307.
21. Cho S-Y. Ehlers-Danlos syndrome (classic type): report of a case presenting with an unusual dental anomaly. *Prim Dent Care.* 2011 m. spalio;18(4):167–70.
22. Mitakides J, Tinkle BT. Oral and mandibular manifestations in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 m. kovo;175(1):220–5.
23. Whitaker JK, Alexander P, Chau DYS, Tint NL. Severe conjunctivochalasis in association with classic type Ehlers-Danlos syndrome. *BMC Ophthalmol.* 2012 m. rugsėjo 3 d.;12:47.
24. Segev F, Héon E, Cole WG, Wenstrup RJ, Young F, Slomovic AR, ir kt. Structural abnormalities of the cornea and lid resulting from collagen V mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 m. vasario;47(2):565–73.
25. Perez-Roustit S, Nguyen D-T, Xerri O, Robert M-P, De Vergnes N, Mincheva Z, ir kt. [Ocular manifestations in Ehlers-Danlos Syndromes: Clinical study of 21 patients]. *J Fr Ophthalmol.* 2019 m. rugsėjo;42(7):722–9.
26. Kang J, Hanif M, Mirza E, Jaleel S. Ehlers-Danlos Syndrome in Pregnancy: A Review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 m. gruodžio;255:118–23.
27. Miller E, Grosel JM. A review of Ehlers-Danlos syndrome. *JAAPA.* 2020 m. balandžio;33(4):23–8.
28. Francomano CA. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. [žiūrėta 2021 m. balandžio 3 d.]; Adresas: https://core.ac.uk/reader/84585171?utm_source=linkout
29. Christophersen C, Adams JE. Ehlers-Danlos syndrome. *J Hand Surg Am.* 2014 m. gruodžio;39(12):2542–4.
30. Sobey G. Ehlers-Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. *Arch Dis Child.* 2015 m. sausio;100(1):57–61.
31. Remvig L, Duhn P, Ullman S, Arokoski J, Jurvelin J, Safi A, ir kt. Skin signs in Ehlers-Danlos syndrome: clinical tests and para-clinical methods. *Scand J Rheumatol.* 2010 m. lapkričio;39(6):511–7.
32. Joseph AW, Joseph SS, Francomano CA, Kontis TC. Characteristics, Diagnosis, and Management of Ehlers-Danlos Syndromes: A Review. *JAMA Facial Plast Surg.* 2018 m. sausio 1 d.;20(1):70–5.
33. Song B, Yeh P, Nguyen D, Ikpeama U, Epstein M, Harrell J. Ehlers-Danlos Syndrome:

An Analysis of the Current Treatment Options. Pain Physician. 2020 m. liepos;23(4):429–38.

34. Chopra P, Tinkle B, Hamonet C, Brock I, Gompel A, Bulbena A, ir kt. Pain management in the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 m. kovo;175(1):212–9.

35. Ericson WB Jr, Wolman R. Orthopaedic management of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 m. kovo;175(1):188–94.

36. Wiesmann T, Castori M, Malfait F, Wulf H. Recommendations for anesthesia and perioperative management in patients with Ehlers-Danlos syndrome(s). Orphanet J Rare Dis. 2014 m. liepos 23 d.;9:109.

37. Voermans NC, Knoop H, van Engelen BG. High frequency of neuropathic pain in Ehlers-Danlos syndrome: an association with axonal polyneuropathy and compression neuropathy? J Pain Symptom Manage. 2011 m. gegužės;41(5):e4–6; author reply e6–7.

38. Zhou Z, Rewari A, Shanthanna H. Management of chronic pain in Ehlers-Danlos syndrome: Two case reports and a review of literature. Medicine . 2018 m. lapkričio;97(45):e13115.

39. Feldman ECH, Hivick DP, Slepian PM, Tran ST, Chopra P, Greenley RN. Pain Symptomatology and Management in Pediatric Ehlers-Danlos Syndrome: A Review. Children [Prieiga per internetą]. 2020 m. rugsėjo 21 d.;7(9). Adresas:

<http://dx.doi.org/10.3390/children7090146>

40. Sacheti A, Szemere J, Bernstein B, Tafas T, Schechter N, Tsipouras P. Chronic pain is a manifestation of the Ehlers-Danlos syndrome. J Pain Symptom Manage. 1997 m. rugpjūčio;14(2):88–93.

41. Levy HP. Hypermobility Ehlers-Danlos Syndrome. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, ir kt., sudarytojai. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2004.

42. Hope L, Juul-Kristensen B, Løvaas H, Løvvik C, Maeland S. Subjective health complaints and illness perception amongst adults with Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome-HypermobilityType - a cross-sectional study. Disabil Rehabil. 2019 m. vasario;41(3):333–40.