

EHLERS-DANLOSI SÜNDROOM, TEISED ALATÜÜBID

Artrokalaasia alatüüp (aEDS, tüüp VIIA)

ORPHA:1899

Põhjustab puusaliigese dislokatsiooni, liigete ebastabiilsust ja hüpermobiilsust. Sagedus on $<1/1\,000\,000$. aEDS-i põhjustab haigusseoseline muutus *COL1A1* VÕI *COL1A2* geenis. Geenimuutuse tagajärjel kuhjub vigane I tüüpi kollageen, mida leidub ligamentides, kõõlustes, nahas, luus ja dentiinis. Pärandumine on autosoom-dominantne (joonis 1), järglastel on 50% tõenäosus haigus pärida. Lisaks dislokatsioonidele ja hüpermobiilsusele on sümptomiteks naha venivus, pehmus; hüpotoonia (madal lihastoonus); motoorse arengu hilistumine; skolioos, küfoos, lordoos; kergesti tekkivad sinikad ja õrn nahk; atroofilised armid; lampjalgsus või sissepoole pöördunud jalad. Diagnoos kinnitatakse geneetilise testimisega. Ravi on toetav ja ravitakse sümptomeid.

Hapra kornea sündroom (BCS, tüüp VIB)

ORPHA:90354

Haiguse tõttu on kornea õhuke, habras ning korneal on kalduvus rebeneda, mis tihti viib pimedaks jäämiseni. Lisaks esineb sinine skleera (silma valge osa on sinine) ja liigete hüpermobiilsus. Võib esineda kuulmislangust. Haigust põhjustab haigusseoseline muutus *ZNF469* (kodeerib kollageeni kiudude sünteesil osalevat transkriptsioonifaktorit) või *PRDM5* (valku kodeeriv geen) geenis. Tegemist on üliharuldase haigusega ning sagedus on $<1/1\,000\,000$. Pärandub autosoom-retsessiivselt (joonis 2). Haiguse avaldumiseks on vaja saada mõlemalt vanemalt vigane alleel. Ühe vigase alleeli saamisel on patsient kandja ning võib haigust edasi pärandada (lisaks võivad esineda mõningased silmakaebused). Diagnoos põhineb kliinilisel pildil ning kinnitatakse geneetilise testimisega. Ravi on sümptomaatiline. Põhiaspekt on vältida kornea rebendit. Selleks tuleb kanda spetsiaalseid kaitsvaid prille ning regulaarselt käia silmaarsti juures kontrollis.

Kardio-valvulaarne alatüüp (cvEDS)

ORPHA:230851

Põhjustab tõsiseid probleeme südameklappidega. Lisaks esineb hüpermobiilsus ning naha liigvenivus. Haigus tekib haigusseoselise muutuse tagajärjel *COL1A2* geenis. Tegemist on üliharuldase haigusega ning sagedus on $<1/1\,000\,000$. Pärandub autosoom-retsessiivselt (joonis 2). Haiguse avaldumiseks on vaja saada mõlemalt vanemalt vigane alleel. Ühe vigase alleeli saamisel on patsient kandja ning võib haigust edasi pärandada. Teisteks sümptomiteks on atroofiliste armide teke, kergesti tekkivad sinikad, pehme nahk, rinnaku deformatsioonid (eelkõige *pectus excavatum* ehk rinnaku sissetõmme). Diagnoositakse kliinilise pildi ja geenitesti alusel. Ravi on sümptomaatiline, vajalik on käia regulaarselt kardioloogi juures kontrollis.

Klassikalise sarnane alatüüp (cEDS. I alatüüp)

ORPHA:230839

Sümptomid sarnanevad klassikalisele alatüübile, esineb naha liigvenivus ja pehmus, liigete hüpermobiilsus, kergesti tekivad sinikad, kuid ei esine atroofilisi arme. Haigus tekib haigusseoseliste muutuste tagajärjel *TNXB* geenis. Geen on vajalik valgu tenastiin X tootmiseks, valgul on tähtis roll sidekoe struktuuri tagamiseks. Tenastiin aitab ka reguleerida

elastsust sidekoes, valgu puudusel on kollageeni paiknemine vigane ning sidekude on nõrk. Pärandub autosoom-retsessiivselt (joonis 2). On leitud, et ühe vigase alleeli saamisel esineb hüpermobiilse alatüübi kliiniline pilt, kuna tenastiin X tootmine on vähenenud. cEDS on üliharuldane haigus ning sagedus on <1 /1 000 000. Haigust diagnoositakse kliinilise pildi alusel ja geneetilise testimisega kinnitatakse diagnoos. Ravi on sümptomaatiline, oluline on ennetada vigastusi.

Dermatosparaksis alatüüp (dEDS, VIIC alatüüp)

ORPHA:1901

Põhjustab ekstreemset naha haprust, venivust ning sinikate teket. Võivad esineda tõsised komplikatsioonid vistseraalse ja vaskulaarse koe nõrkuse tõttu. Haigust põhjustavad haigusseoselised muutused *ADAMTS2* geenis. Geen on vastutav prokollageeni molekuli modifitseerimise eest. Geenimuutuse korral on vähenenud vajaliku ensüümi tootmine ning kollageenikiud ei ole korrektselt kokku pandud. Tegemist on üliharuldase haigusega ning sagedus on <1 /1 000 000. Haigus pärandub autosoom-retsessiivselt (joonis 2). Haiguse avaldumiseks on vaja saada mõlemalt vanemalt vigane alleel. Ühe vigase alleeli saamisel on patsient kandja ning võib haigust edasi pärandada. Sümptomiteks on veel songade esinemine, lühikesed jäsemed, sinakas või hallikas skleera ja hüpermobiilsus. Diagnoos kinnitatakse geneetilise testiga. Ravi on sümptomaatiline ning keskendub tõsiste komplikatsioonide ennetamisele.

Küfoskoliootiline alatüüp (kEDS, VIA alatüüp)

ORPHA:536545

Põhjustab küfoskolioosi (lülisamba ebanormaalselt kõverdust kahes tasapinnas), hüpotooniat (madalat lihastoonust) ja liigeste hüpermobiilsust. Haigust põhjustavad haigusseoselised muutused *PLOD1* või *FKBP14* geenis. *PLOD1* geen annab juhised lüsiini modifitseeriva ensüümi tootmiseks. Ensüüm muudab lüsiini hüdroksülüsiiniks, mida on vaja kollageeni tugevuseks. Geenimuutuste korral toodetakse vigast ensüümi ning hüdroksülüsiini arv langeb ja kollageen kaotab oma tugevuse. *FKBP14* geen on vajalik prokollageeni kokkupakkimiseks. Geenimuutuste tõttu on pakkimine vigane ja ekstratsellulaarne maatriks kaotab oma organiseeritud struktuuri, mis viib sidekoe nõrkusele. Tegemist on üliharuldase haigusega ning sagedus on <1 /1 000 000. Haigus pärandub autosoom-retsessiivselt (joonis 2). Haiguse avaldumiseks on vaja saada mõlemalt vanemalt vigane alleel. Ühe vigase alleeli saamisel on patsient kandja ning võib geenimuutust edasi pärandada. Sümptomiteks on veel liigeste ebastabiilsus ja nihestused, naha liigvenivus, sinine skleera, kergesti tekivad sinikad, motoorse arengu mahajäämus, songad ja rinnaku deformatsioonid. Diagnoos kinnitatakse geneetilise testimisega. Ravi on toetav ning põhirõhk on lihassüsteemi, naha ja kardiovaskulaarsete sümptomite ennetamisel ja ravil. Lisaks keskendub ravi raskete komplikatsioonide ennetamisele.

Muskulokontrakturne alatüüp (mcEDS)

ORPHA:2953

Põhjustab lihaste kontraktuure (kudede lühenemine põhjustab liigese liikumisvõime vähenemise ning väärasendisse jäigastumise). Haigusel esinevad iseloomulikud näojooned, silmade vaheline kaugus on suur, lühike nina, kõrge suulagi, sinine skleera, pikk *philtrum* (nina ja suu vaheline vahemik), mikroretrognatia (ebanormaalses asendis väike lõug), kitsad huuled ja suur pealõge. Lisaks esineb liigeste hüpermobiilsust, naha liigvenivust, kergesti

tekkivaid sinikaid, atroofilisi arme, hüpotooniat, rinnaku deformatsioone, liigete dislokatsioone, skolioosi ja motoorse arengu hilistumist. Haigust põhjustavad haigusseoselised muutused *CHST14* või *DSE* geenis. Tegemist on üliharuldase haigusega ning sagedus on <1 /1 000 000. Haigus pärandub autosoom-retsessiivselt (joonis 2). Haiguse avaldumiseks on vaja saada mõlemalt vanemalt vigane alleel. Ühe vigase alleeli saamisel on patsient kandja ning võib haigust edasi pärandada. Diagnoos kinnitatakse geenitestiga. Ravi on sümptomaatiline ning ennetav.

Müopaatiline alatüüp (mEDS)

ORPHA:536516

Põhjustab imikutel ja lastel lihasnõrkust, proksimaalsete liigete kontraktuure ja distaalsete liigete hüpermobiilsust. Teised sümptomid on pehme nahk, atroofiliste armide teke ja motoorse arengu mahajäämus. Haigust põhjustavad haigusseoselised muutused *COL12A1* geenis. Haigus pärandub nii autosoom-dominantselt (joonis 1) kui ka autosoom-retsessiivselt (joonis 2), retsessiivsed juhud on reeglina raskemad. Haigus kinnitatakse geenitestiga. Ravi on sümptomaatiline ja oluline on vigastuste vältimine ja füsioteraapia.

Periodontaalne alatüüp (pEDS, VIII alatüüp)

ORPHA:75392

Haruldane alatüüp, mida iseloomustab lapseas algav äge periodontiit (hamba juurepõletik), kinnitunud igemete vähesus ja suukoe nõrkus. Lisaks esineb hüpermobiilsus, kergesti tekkivad sinikad, naha venivus, ebanormaalse armkoe teke, tihti esinevad infektsioonid ja songad. Haigust põhjustab haigusseoseline muutus *C1R* või *C1S* geenis. Tegemist on üliharuldase haigusega ning sagedus on <1 /1 000 000. Pärandumine on autosoom-dominantne (joonis 1), järglastel on 50% tõenäosus haigus pärida. Diagnoos kinnitatakse geenitestiga. Ravi on sümptomaatiline, olulisel kohal on suuhügieen.

Spondülodüspaatiline alatüüp (spEDS)

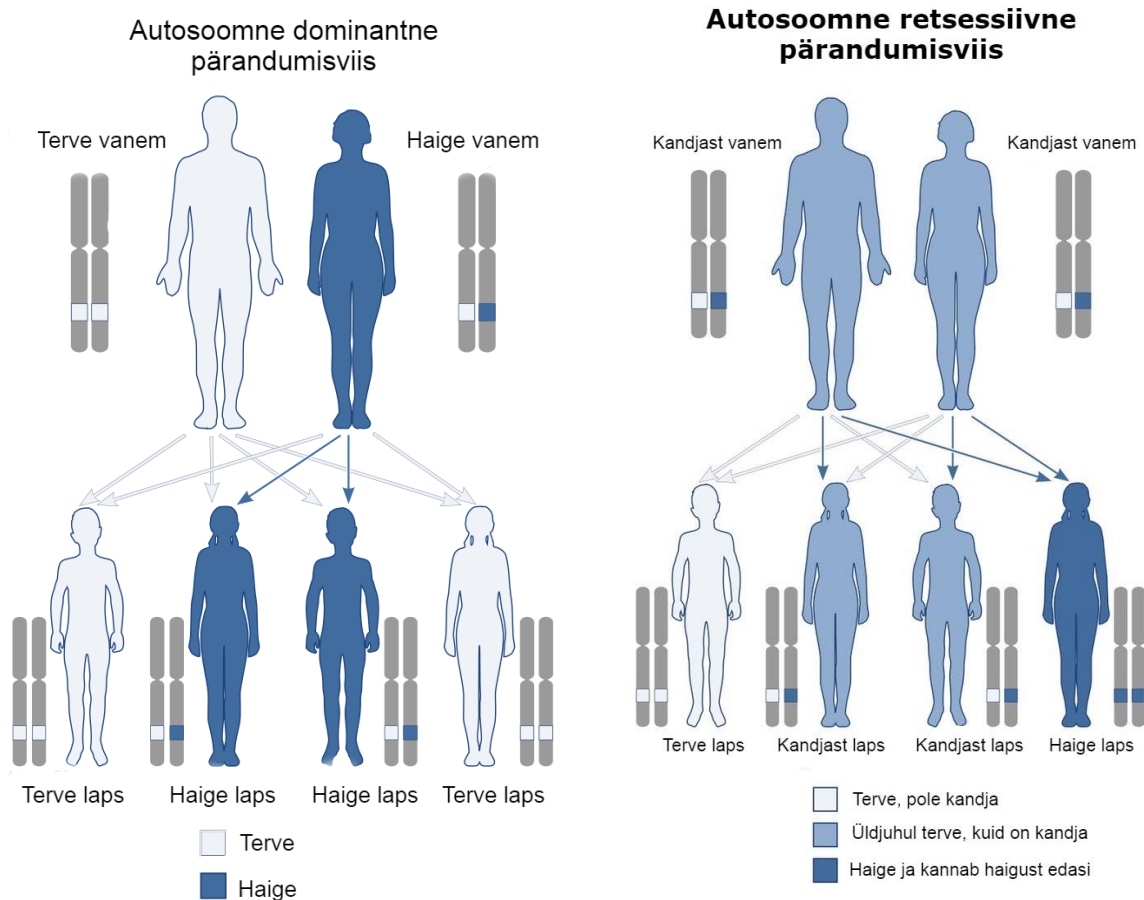
Põhjustab lühikest kasvu, hüpotooniat (madalat lihastoonust), hüpermobiilsust ja kontraktuure. Haigust põhjustavad haigusseoselised muutused *B4GALT7*, *B3GALT6* või *SLC39A13* geenis. Tegemist on üliharuldase haigusega ning sagedus on <1 /1 000 000. Teised sümptomid on naha liigvenivus, arengu mahajäämus ja atroofilise armkoe teke. Lisaks on igal geeni muutusel iseloomulikud näojooned. Haigus pärandub autosoom-retsessiivselt (joonis 2). Haiguse avaldumiseks on vaja saada mõlemalt vanemalt vigane alleel. Ühe vigase alleeli saamisel on patsient kandja ning võib haigust edasi pärandada. Diagnoos kinnitatakse geneetilise testimisega. Ravi on sümptomaatiline ja hõlmab füsioteraapiat ning monitooringut luutiheduse ja kardiovaskulaarsete probleemide osas.

Klassikalise sarnane alatüüp-2 (cEDS tüüp 2)

ORPHA:536532

Kõige hilisemalt avastatud alatüüp, mille kohta on hetkel vähe informatsiooni. Haigust põhjustavad haigusseoselised muutused *AEBP1* (7p13) geenis. Pärandub autosoom-retsessiivselt (joonis 2). Haiguse avaldumiseks on vaja saada mõlemalt vanemalt vigane alleel. Ühe vigase alleeli saamisel on patsient kandja ning võib haigust edasi pärandada. Tegemist on üliharuldase haigusega ning sagedus on <1 /1 000 000. Sümptomiteks on liigete hüpermobiilsus, naha liigvenivus, haavade halb paranemine ja ebanormaalse armkoe teke. Esineb ka hüpotooniat (madalat lihastoonust), motoorse arengu hilistumist, rinnaku

piirkonnas pinnapealseid ja hästi nähtavaid veene, vaskulaarseid komplikatsioone, songasid, probleeme hammastega, skolioosi, teatavaid näojooni (kõrge kitsas suulagi, väike lõug), osteoporoosi ja juustekadu.



Joonis 1. Autosoomne dominantne pärandumisviis.
Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2023

Joonis 2. Autosoomne retsessiivne pärandumisviis.
Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2023

Kasutatud allikad:

- <https://rarediseases.org>
- <https://www.orpha.net>
- <https://www.ehlers-danlos.com>
- <https://medlineplus.gov/>

Angwin, C., Ghali, N., Dijk, F. (2023). Case report: Two individuals with *AEBP1*-related classical-like EDS: Further clinical characterisation and description of novel *AEBP1* variants. *Frontiers*, <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1148224>.