

Anna-Kaisa Hupponen ja Hannu Järveläinen

Ehlers–Danlosin oireyhtymä ja päänahan kalkkikertymät nuorella naisella

Ehlers–Danlosin oireyhtymät ovat kliinisesti ja geneettisesti heterogeeninen joukko vaihtelevasti periytyviä sidekudossairauksia. Nykyisin ne luokitellaan 13 alatyyppiin, joista useimpien taustalla on tiettyyn kollageenityyppiin tai kollageenin rakennetta muovaavaan entsyymiin liittyvä geenimutaatio. Kliinisistä löydöksistä tavallisimpia ovat nivelten yliikkuvuus, ihon liiallinen venyminen ja yleistynyt sidekudoksen hauraus, joka ilmenee vaihtelevasti eri elinten, muun muassa verisuonten repeytymistäipumuksena. Ehlers–Danlosin oireyhtymää sairastavilla voidaan tavata taustalla olevan mutaatioon liittyen lukemattomia muitakin löydöksiä. Kuvaamme nuoren naisen, jolla todettiin hypermobiili Ehlers–Danlosin oireyhtymä ja sen yhteydessä hämmennystä herättäneet päänahan kalkkikertymät.

Sidekudoksen makromolekyyleillä kuten kollageeneilla ja proteoglykaaneilla on keskeinen merkitys ihmisen terveydelle (1). Mikä tahansa häiriö tietyn sidekudosmolekyylin tai sen järjestäytymiseen vaikuttavan muun molekyylin rakenteessa tai toiminnassa voi johtaa mitä erilaisimpien sairauksien syntyn ja niiden etenemiseen (1,2). Ehlers–Danlosin oireyhtymät ovat tunnettu esimerkki perinnöllisistä sidekudossairauksista (3).

Ehlers–Danlosin oireyhtymät

Ehlers–Danlosin oireyhtymät (EDS:t) muodostavat kliinisesti ja geneettisesti heterogeenisen joukon perinnöllisiä sidekudossairauksia (3). Ensimmäisenä EDS:n kuvasi Hippokrates jo 400 vuotta ennen ajanlaskumme alkua. Hän kertoi oireyhtymästä, johon liittyivät nivelten löysyys ja arpien lisääntynyt esiintyminen (4). Oireyhtymä nimettiin tanskalaisen ihotautilääkärin Edvard Ehlersin ja hänen ranskalaisen kollegansa Henri-Alexandre Danlosin mukaan. Kumpikin heistä kuvasi 1900-luvun alussa sairaukokonaisuuden, jolle oli tyypillistä ihon liiallinen venymistäipumus ja hauraus (4).

Nykyisin EDS:t luokitellaan 13 eri alatyyppiin taustalla olevan geneettisen häiriön perusteella (TAULUKKO 1) (5). Yleisimmät alatyypit ovat hypermobiili ja klassinen muoto (6). EDS:n esiintyvyydeksi arvellaan 1/5 000 henkilöä, mutta on maita kuten Wales, joissa esiintyvyys on paljon suurempi (7,8). Suomen EDS-potilaiden lukumäärästä ei ole tarkkaa tietoa.

Kliinisesti tavallisin löydös EDS-potilailla on edellä mainittujen ihon liiallisen venymistäipumuksen ja haurauden ohella nivelten yliikkuvuus. Kudoshaurautta esiintyy ihon lisäksi monissa muissakin elimissä, esimerkiksi verisuonissa, joiden repeytyminen voi johtaa henkeä uhkaaviin tilanteisiin (9,10). EDS-potilailla tavataan myös useita huonommin tunnettuja oireyhtymän ilmenemismuotoja, jotka eivät aina herätä edes epäilyä sen mahdollisesta olemassaolosta (11,12).

EDS-potilailla voi myös olla löydöksiä, joita ei osata yhdistää EDS:ään. Eräässä tapausselostuksessa naispuolisella EDS-potilaalla todettiin mammografiassa epätavallista rintojen kalkkikertymämuodostusta niihin oletettavasti kohdistuneiden mikrotraumojen seurauksena (13).

TAULUKKO 1. Ehlers–Danlosin oireyhtymän (EDS) alatyypit (5).

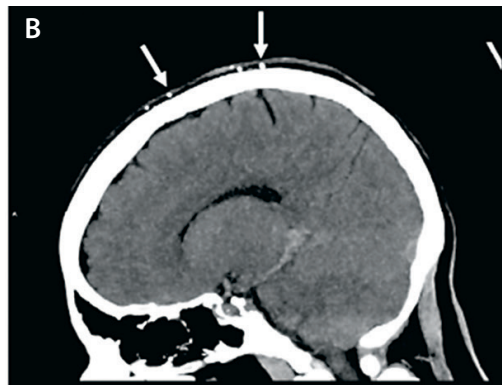
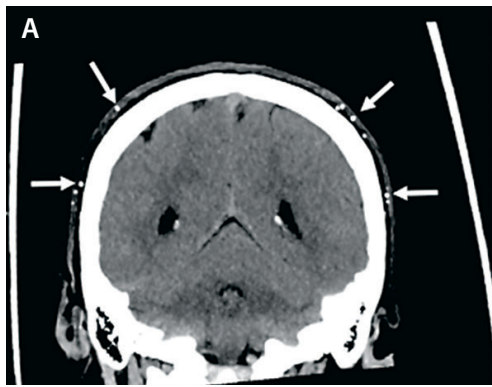
Alatyypit	Geenivirhe	Proteiini	Periytyminen	Ilmeneminen
Klassinen EDS	Yleensä <i>COL5A1</i> , <i>COL5A2</i> Harvoin <i>COL1A1</i>	Tyyppin V ja tyypin I kolla- geeni	AD	Yleistynyt nivelten yli liikkuvuus, venyvä iho, atrofi- nen arpeutuminen
Klassista muistutta- va EDS	<i>TNXB</i>	Tenaskiini X	AR	Venyvä iho ilman atrofista arpeutumista, nivelten yli liikkuvuus, mustelmataipumus ja spontaanit ekkymoosit
Kardiovalvulaarinen EDS	<i>COL1A2</i>	Tyyppin I kolla- geeni	AR	Vaikea, etenevä sydänlappävika, venyvä ja ohut iho, atrofiset arvet, mustelmataipumus, nivelten yli liik- kuvuus (yleistynyt tai pienet nivelet)
Vaskulaarinen EDS	Yleensä <i>COL3A1</i> Harvoin <i>COL1A1</i>	Tyyppin III ja tyypin I kolla- geeni	AD	Valtimorepeämä (komplikaatio) nuorella iällä, spon- taani maha-suolikanavan puhkeama tai repeämä, kohdun repeämä raskauden aikana, karotiko-kaver- noottisen fistelin (fistula caroticocavernotica) muo- dostuminen ilman edeltävää traumaa
Hypermobiili EDS	Tuntematon	Tuntematon	AD	Yleistynyt nivelten yli liikkuvuus, yleistynyt sideku- doshäiriö, luustolihaskomplikaatioita (kipu, spontaa- ni sijoiltaanmeno), ei epätavallista ihon haurautta
Artrokalkainen EDS	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Tyyppin I kolla- geeni	AD	Synnyttäinen bilateraalinen lonkkien dislokaatio, vaikea yleistynyt nivelten löysyys, monia luksaatioi- ta, venyvä iho
Dermatosparaktinen EDS	<i>ADAMTS2</i>	ADAMTS2	AR	Äärimmäinen ihon hauraus, tyypilliset kasvopiir- teet, löysä, roikkuva iho, korostuneet palmarirypyt, vakava haava-alttius, ihonalaiset hematomat ja verenvuodot, napatyrät, postnataalinen kehityshäi- riö, lyhyet raajat ja sormet
Kyfoskolioottinen EDS	<i>PLOD1</i> <i>FKBP14</i>	LH1 FKBP22	AR	Kyfoskolioosi nuorella iällä, yleistynyt nivelten löy- syy ja luksaatioita, lihasten hypotonia
Hauras sarveiskalvo- oireyhtymä	<i>ZNF469</i> <i>PRDM5</i>	ZNF469 PRDM5	AR	Ohut sarveiskalvo, sarveiskalvon repeytyminen, aikaisin kehittynyt sarveiskalvon rappeuma, siniset skleerat
Spondylodysplasti- nen EDS	<i>B4GALT7</i> <i>B3GALT6</i> <i>SLC39A13</i>	β 4GalT7 β 3GalT6 ZIP13	AR	Lyhytkasvuisuus, lihasheikkous, raajojen taipuisuus
Muskulokontraktu- raalinen EDS	<i>CHST14</i> <i>DSE</i>	D4ST1 DSE	AR	Synnyttäinen multippeli lihasjäykkyys, tyypilliset kasvopiirteet, venyvä iho, nivelten yli liikkuvuus, arvet
Myopaattinen EDS	<i>COL12A1</i>	Tyyppin XII kollageeni	AD tai AR	Lihashheikkous, lihasatrofia, proksimaalisten nivelten jäykkyys, distaalisten nivelten yli liikkuvuus
Periodontaalinen EDS	<i>C1R</i> <i>C1S</i>	C1r C1s	AD	Vakava parodontiitti nuorella iällä, ienten hyper- plasia ja hampaiden irtoaminen, sääri-iho

AD = autosomaalinen vallitseva; ADAMTS-2 = a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 2;
AR = autosomaalinen peittyvä; β 3GalT6 = β 1,3-galactosyltransferase 6; β 4GalT7 = β 1,4-galactosyltransferase 7;
C1r/s = complement component 1r/s; CHST14 = carbohydrate sulfotransferase 14; COL5A1 = collagen type V α 1 chain gene;
COL5A2 = collagen type V α 2 chain gene; COL1A1 = collagen type I α 1 chain gene; COL1A2 = collagen type I α 2 chain gene;
COL3A1 = collagen type III α 1 chain gene; D4ST1 = dermatan 4-O-sulfotransferase-1; DSE = dermatan sulfate epimerase;
FKBP14 = FK binding protein 14 gene; FKBP22 = FK binding protein 22; LH1 = lysylihydroksylaasi 1; PLOD1 = procollagen-
lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1; PRDM5 = PR domain zinc finger protein 5; SLC39A13 = solute carrier family 39
member 13; TNXB = tenascin X gene; ZIP13 = zinc transporter 13; ZNF469 = zinc finger protein 469

Oma potilas

Kolmekymmentäyksivuotiaalle naiselle ilmaantui äkillisesti intensiivinen, repivä päänsärky, ja hän muuttui sekavaksi. Potilas toimitettiin ambulanssilla keskussaira-

alan päivystykseen, missä päänsäryn syyksi varmistui vasemman nikamavaltimon (arteria vertebralis) dissekoituminen. Potilaalle aloitettiin varfariinihoito aivoin-



KUVA. Potilaan pään tietokonetomografia. A. Koronaalileike. B. Sagittaalileike. Kuvien nuolet osoittavat yksittäisiä päänahan pieniä kalkkikertymiä.

farktin estämiseksi. Tästä huolimatta hänelle kehittyi muutaman päivän viiveellä kallonpohjavaltimon tukos, joka hoidettiin trombektomialla.

Potilaalle ehti kuitenkin kehittyä pikkuaivoinfarkti, jonka vuoksi häntä alettiin kuntouttaa. Potilaan vointia ja kuntoutumista seurattiin neurologian poliklinikassa, jossa lääkärin huomio kiinnittyi potilaan pään tietokonetomografiassa (TT) havaittuihin päänahan alaisiin pieniin kalkkikertymiin (**KUVA**). Löydöstä pohdittiin neurologien ja radiologien yhteispalaverissa, mutta kalkkikertymien syy jäi arvoitukseksi, joten potilaasta laadittiin konsultaatiopyyntö sisätautien poliklinikkaan.

Kun potilas saapui sisätautien opetuspoliklinikkaan, hän oli täysin toipunut pikkuaivoinfarktistaan. Potilaasta vastaanottokäyntiä varten otettujen laboratoriotutkimusten tulokset olivat normaalit (**TAULUKKO 2**). Tarkennetussa anamneesissa potilas kertoi niveltensä yli liikkuvuudesta ja polvi-, nilkka-, olka- sekä leukanivelensä taipumuksesta mennä sijoiltaan. Hän mainitsi myös, että monilla hänen isänsä puolen sukulaisilla, muun muassa isän veljellä eli potilaan sedällä esiintyi nivelten yli liikkuvuutta. Lisäksi potilaan kolmesta veljestä nuorimman nivelet olivat yli liikkuvat.

TAULUKKO 2. Potilaasta sisätautien poliklinikan vastaanottokäyntiä varten otettujen laboratoriotutkimusten tuloksia.

Veren hemoglobiinipitoisuus	125 g/l
Veren leukosyyttimäärä	6,0 x 10 ⁹ /l
Veren trombosyyttimäärä	386 x 10 ⁹ /l
Plasman kaliumpitoisuus	3,6 mmol/l
Plasman natriumpitoisuus	141 mmol/l
Plasman kreatiinipitoisuus	54 µmol/l
Seerumin ionisoituneen kalsiumin pitoisuus	1,25 mmol/l
Plasman parathormonin paastoarvo	49 ng/l
Plasman kalsidiolipitoisuus	61 nmol/l

Kun potilaan nivelten liikkuvuutta tutkittiin tarkemmin, todettiin, että kyynärnivelet ja polvet yliojentuivat merkittävästi ja että hän sai helposti kämmenensä lattiaan jalat suorina. Lisäksi hänen pikkusormensa tyvinivel ojentui yli 90 astetta ja hän pystyi kääntämään peukalonsa väärttinäluuhun kiinni.

Beightonin kriteerien perusteella potilas sai täydet 9/9 pistettä (**TAULUKKO 3**) (14). Kliinisen tutkimuksen yhteydessä potilaalla havaittiin myös polven sisäsyrjällä hypertrofinen arpi, joka oli kehittynyt luomen poistoon liittyneiden haavaompeleiden petettyä. Kliinisten löydösten ja positiivisen sukutaustan perusteella potilaalla diagnosoitiin EDS.

Koska potilas oli lähetetty poliklinikkaan päänahassa todettujen kalkkikertymien vuoksi, häneltä tiedusteltiin seuraavaksi, oliko hän pelannut nuorempana jalkapalloa tai oliko hänen päähänsä kohdistunut iskuja tai vammoja jollain muulla tavalla. Tällöin potilas kertoi, että hänellä oli tapana harjata kiharia hiuksiaan erittäin kovakouraisesti, jopa repimällä, saadakseen kiharansa suoriksi.

Päänahan palpaatiossa kyseiset kalkkikertymät eivät tuntuneet. Tämän anamneesitiedon ja potilaalla to-

TAULUKKO 3. Beightonin pisteytys nivelten yli liikkuvuuden vaikeuden arvioimiseksi (14). Nivelten yli liikkuvuus (hypermobiliteetti) edellyttää yli neljää pistettä.

Löydös	Oikea	Vasen
Pikkusormen tyvinivelen yliojennus yli 90 astetta	1	1
Peukalon taivuttaminen kyynärvarteen kiinni	1	1
Kyynärnivelen yliojennus yli 10 astetta	1	1
Polven yliojennus yli 10 astetta	1	1
Kämmenet tavoittavat lattian, kun jalat ovat suorina	1	
Enimmäispistemäärä	9	

detun EDS:n perusteella pääteltiin, että potilaan pään alueen ihonalaiset kalkkikertymät johtuivat kovakouraisen hiusten harjaamisen aiheuttamista mikrotraumoista ja niiden patologisesta korjautumisesta, joka liittyi EDS:ään.

Pohdinta

Ehlers–Danlosin oireyhtymät ovat kliinisesti ja geneettisesti monimuotoinen sidekudossairauksien perinnöllinen tautikokonaisuus (5). Potilaille on tunnusomaista nivelten yli liikkuvuus, ihon liiallinen venyminen ja kudoshelikkous, joka voi ilmetä muun muassa ihon, verisuonten ja suolten repeytymistäipumuksena (4,11).

Oman potilaamme osalta ajatus EDS:stä heräsi hänen kerrottuaan nivelensä yli liikkuvuudesta sekä siitä, että sitä esiintyi yleisesti myös hänen isänsä puolen suvussa (8). Nivelten yli liikkuvuutta tavataan monissa muissakin perinnöllisissä sidekudossairauksissa, kuten synnynnäisessä luustonhauraustaudissa (osteogenesis imperfecta), Marfanin ja Loeys–Dietzin oireyhtymissä sekä synnynnäisessä jäykistävässä araknodaktyliassa (Bealsin oireyhtymä) (15).

Potilaamme ilmiäisy ei kuitenkaan sopinut näihin sairauksiin (15). Hänellä ei esimerkiksi ollut osteogenesis imperfectalle ominaisia luusto-ongelmia eikä hän näyttänyt ulkoisesti Marfan-potilaalta (16,17). Potilaallamme ei ollut todettu Marfanin ja Loeys–Dietzin oireyhtymille tyypillisiä aorttaongelmiakaan. Sen sijaan hänelle oli kehittynyt vasemman nikamavaltimon dissekoituma, josta koko tapahtumaketju sai alkunsa ja joka oli mahdollisesti seurausta yleistyneestä sidekudoksen hauraudesta. Tätä kertoi myös polven sisäsyryltä poistettuun luomeen liittynyt haavaompeleiden repeytymisen.

Potilaallamme todetut löydökset sopivat ensisijaisesti hypermobiiliin EDS:ään, joka on klassisen alatyypin ohella yleisin oireyhtymän alatyyppejä (6,15,18). Toisin kuin muiden alatyyppeiden, hypermobiiliin EDS:n geenivirhe on toistaiseksi tuntematon taudinkuvan heterogeenisuuden vuoksi (6). Siksi hypermobiiliin EDS:n diagnoosia ei ole toistaiseksi mahdollista varmistaa tietyllä spesifisellä geenitestillä, vaan sen diagnoosi perustuu kliinisiin löydök-

siin ja positiiviseen sukuhistoriaan (6). Näin tehtiin myös oman potilaamme tapauksessa.

Hypermobiiliin EDS:n kliinisiä kriteereitä ovat muun muassa yleistynyt nivelten yli liikkuvuus ja nivelten sijoiltaanmenotaipumus (**TAULUKKO 1**). Lisäksi on suljettava pois perinnölliset ja hankinnaiset sidekudossairaudet, esimerkiksi reumataudit (6). Hypermobiili EDS on yleisempi naisilla kuin miehillä ja periytyy autosomaalisesti vallitsevasti (**TAULUKKO 1**) (19).

Kun potilaamme päänsärkykohtauksen syytä selvitettiin TT:llä, havaittiin hänen päänahassaan hämmennystä herättäneet pienet kalkkikertymät (**KUVA**). Tarkennetun anamneesin perusteella niiden ilmeiseksi syyksi todettiin potilaan kovakouraisesta, jopa repivästä hiusten harjaamisesta aiheutuneet mikrotraumat, joiden korjautuminen oli johtanut kyseisiin kalkkikertymiin.

Kirjallisuudesta löytyy varsin yhdenmukainen tapauselostus, jossa kerrotaan naispuolisen EDS-potilaan mammografiassa havaituista molempien rintojen epätavallisista kalkkiker-tymistä (13). Kyseessä ei ollut syöpään liittyvä löydös, vaan todennäköisimmin rintoihin kohdistuneista pikku traumaista johtuva muutos. Tätä päätelmää tuki tapauselostuksessa esitetty biopsianäyte, jossa nännien alle oli kertynyt laaja-alaisesti fibroottista kudosta ja sitä ympäröivää, krooniseen tulehdukseen sopivaa tulehdussolukkoa (13). EDS mainitaan nykyisin myös ihon kalkkikertymiä aiheuttavien syiden monilukuisessa listassa (20).

Lopuksi

Nivelten yli liikkuvuus on yleinen löydös EDS-potilailla. Nivelten yli liikkuvuuden vaikeuden arviointiin käytetään Beightonin kriteereitä (**TAULUKKO 3**). Jos kokonaispistemäärä on yli 4/9, kyseessä on nivelten yli liikkuvuusoireyhtymä. EDS-alatyyppeihin liittyy monia muitakin, huonommin tunnettuja ja siksi hämmennystä herättäviä löydöksiä.

Potilastapauksemme korostaa jälleen huolellisen anamneesin ja yleistilan tutkimisen keskeistä merkitystä kliinisessä lääketieteessä. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Järveläinen H, Sainio A, Koulu M, ym. Extracellular matrix macromolecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2009;61:198–223.
2. Lamande SR, Bateman JF. Genetic disorders of the extracellular matrix. *Anat Rec* 2020;303:1527–42.
3. What are the Ehlers-Danlos syndromes? The Ehlers-Danlos Society. <https://ehlers-danlos.com/what-is-eds/>.
4. Parapia LA, Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome a historical review. *Br J Haematol* 2008;141:32–5.
5. Malfait F, Francomano C, Byers P, ym. The 2017 classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:8–26.
6. Malfait F, Wenstrup R, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med* 2010;12:597–605.
7. Kulas Søbørg ML, Leganger J, Quitzau Mortensen L, ym. Established and baseline characteristics of a nationwide Danish cohort of patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Rheumatology* 2017;56:763–7.
8. Demmler JC, Atkinson MD, Reinhold EJ, ym. Diagnosed prevalence of Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorder in Wales, UK: a national electronic cohort study and case-control comparison. *BMJ open* 2019;9:e031365.
9. Adham S, Trystram D, Albuissou J, ym. Pathophysiology of carotid-cavernous fistulas in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a retrospective cohort and comprehensive review. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:100.
10. D'hondt S, Van Damme T, Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *Genet Med* 2018;20:562–73.
11. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012;82:1–11.
12. Lautrup CK, Teik KW, Unzaki A, ym. Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8:e1197.
13. Villan S, Sever A, Mill P, ym. Unusual breast calcification due to Ehlers-Danlos syndrome, detected by mammography. *Clin Radiol* 2005;60:1216–8.
14. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973;32:413–8.
15. Colombi M, Dordoni C, Chiarelli N, ym. 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 Med Genet* 2015;169C:6–22.
16. Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfect – a clinical update. *Metabolism* 2018;80:27–37.
17. Radke RM, Baumgartner H. Diagnosis and treatment of Marfan syndrome: an update. *Heart* 2014;100:1382–91.
18. Castori M, Tinkle B, Levy H, ym. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet* 2017;175C:148–57.
19. Castori M, Camerota F, Celletti C, ym. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females: possible mechanisms and perspectives. *Am J Med Genet* 2010;152A:2406–8.
20. Chen H. *Calcinosis cutis*. Kirjassa: Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. New York: Springer 2017, s. 329–35.

ANNA-KAISA HUPPONEN, LK

Turun yliopisto

HANNU JÄRVELÄINEN, sisätautiopin professori

Turun yliopisto ja Satasairaala

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Anna-Kaisa Hupponen: Ei sidonnaisuuksia

Hannu Järveläinen: Luentopalkkio (AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, Mehiläinen), korvaukset kongressimatkojen kuluista (AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi)