

Ehlers-Danlos' syndrom

Julie Leganger¹, Marie-Louise Kulas Søborg¹, Stense Farholt², Allan Meldgaard Lund³, Jacob Rosenberg¹ & Jakob Burcharth¹



STATUSARTIKEL - KLINISK PRAKSIS

- 1) Center for Perioperativ Optimering (CPO), Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, Herlev Hospital
- 2) Center for Sjældne Sygdomme, Aarhus Universitetshospital
- 3) Center for Sjældne Sygdomme, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2016:178:V01160014

Ehlers-Danlos' syndrom (EDS) omfatter en heterogen gruppe af arvelige bindevævssygdomme, som er karakteriseret ved skrøbeligt bindevæv. De kliniske manifestationer involverer primært hud, led, blodkar og indre organer [1]. Det kliniske spektrum varierer fra milde hud- og ledsymptomer til svære fysiske handicap, livstruende komplikationer og pludselig død [2]. Den samlede prævalens skønnes at være 1:5.000 nyfødte, bl.a. baseret på tal fra England [3].

I den nuværende Villefranche-klassifikation af EDS defineres seks typer [4], men ny klinisk og molekylær-genetisk viden har ført til erkendelse af flere typer [2, 5] (Tabel 1). Den hypermobile type er formentlig den hyppigste, efterfulgt af den klassiske og den vaskulære type. De øvrige typer forekommer meget sjældent [1].

Diagnosen er vanskelig at stille af flere grunde. EDS-sygdomsgruppen udviser fænotypisk variabilitet og overlappende symptomer [7]. Diagnosekriterierne er upræcise, og da EDS er sjælden, er sundhedsprofessionelles kendskab til det begrænset. Korrekt klassifikation er vigtig for at sikre den rette forebyggende indsats, behandling og genetiske rådgivning [1], særligt for patienter med vaskulær EDS.

Ovenforstående vanskeligheder kan i nogle tilfælde føre til, at patienterne vurderes på forskellige afdelinger i flere år, før den korrekte diagnose stilles. Dette medfører risiko for fejlagnostisering, fejlbehandling,

nedsat livskvalitet og øget morbiditet og mortalitet [8]. Formålet med denne artikel er at give et overblik over symptomer og kliniske manifestationer ved EDS samt give anbefalinger for initial diagnostik og behandling.

ÆTIOLOGI OG PATOGENESE

Arvegangen er hovedsageligt autosomal dominant, men enkelte sjældne typer er autosomal recessivt nedarvet (Tabel 1). Omkring halvdelen af de klassiske og vaskulære tilfælde forårsages af nymutationer [2]. En række gener indgår i EDS [6], men p.t. mangler der sikre genotype-fænotype-sammenhænge [2, 3]. Hyppigst er mutationer i kollagenenerne, hvilket fører til strukturelle forandringer eller nedsat mængde af kollagen [9].

KLINISKE MANIFESTATIONER

EDS er en multisystemsygdom med variable fænotyper dels typerne imellem og dels inden for samme type [7] (Tabel 1).

Hud

Et karakteristisk symptom er overstrækbarhed af huden [10]. Dette ses dog ikke ved den vaskulære type, hvor huden ofte er tynd og transparent med sparsomt subkutant fedt og tydelig underliggende venetegning [4]. Huden er ofte udtalt skrøbelig og spaltes let, hvilket især ses på udsatte steder såsom albue, knæ, pande, hage og skinneben [3]. Der kan være abnorm sårheling, som fører til breddeøgede og atrofiske ar [10, 11].

Ekkymoser og hæmatomer ses ofte hos patienterne, hvilket skyldes defekt perivaskulært kollagen og dermed dårlig støtte af de kutane blodkar, som således nemt rumperer [10]. Ofte efterlades hæmosiderinaflejringer i huden, hvilket fører til misfarvninger. Koagulationsforstyrrelser er ikke en del af EDS [2].

Led

Mange patienter har generaliseret hypermobilitet, hvilket dog ikke ses ved den vaskulære type, hvor kun de små led i hænderne er hypermobile [12]. Sværhedsgraden af hypermobiliteten er varierende og afhænger af alder, køn og race [3]. Som hos normalbefolkningen er børn mere hypermobile end voksne. Børn kan have komplikationer i form af langsom motorisk udvikling og nedsat gangfunktion [2]. Med alderen opstår der andre komplikationer såsom recidiverende (sub)luksa-tioner, enten spontant eller efter minimale traumer,

FAKTABOKS

- ▶ Symptomer og fund, som uden anden forklaring skal vække mistanke om Ehlers-Danlos' syndrom (EDS):
 - Overstrækbarhed af huden
 - Atrofiske ar og/eller anden vævsskrøbelighed
 - Abnorm tendens til ekkymoser og blødning
 - Symptomatisk hypermobilitet +- luksationer og ledsmerter
 - Langsom udvikling af gangfunktionen hos små børn, som har hypermobilitet
 - Rektalprolaps hos børn
 - Karruptur eller -dissektion
 - Spontan ruptur af hulorgan
 - Gentagne recidiverende hernier
 - Positiv familieanamnese.
- ▶ Ved mistanke om EDS kan patienten henvises til diagnostisk udredning på Center for Sjældne Sygdomme enten på Rigshospitalet eller Aarhus Universitetshospital. Det gælder EDS af alle typer hos børn og vaskulær EDS samt de ekstremt sjældne typer hos voksne.
- ▶ Voksne med mild klassisk og hypermobil EDS, hvis dominerende symptomer er hypermobilitet og smerter, skal henvises til en reumatolog.
- ▶ Gør særlige forhold sig gældende, f.eks. vanskeligheder med at afklare diagnosen, kan patienten henvises til Center for Sjældne Sygdomme efter individuel aftale. Kun ved de moderate og svære tilfælde er der som udgangspunkt indikation for henvisning.

ledeffusion, ledinstabilitet, atrose og mest udtalt kroniske led- og ekstremitetssmerter [2, 3].

Arteriel og gastrointestinal skrøbelighed

Kardiovaskulære komplikationer er primært associeret med den vaskulære type af EDS [3] og inkluderer spontan ruptur af arterier, aneurismer, dissektioner, arteriovenøse fistler og varicer.

En stor andel af patienterne med EDS har komplikationer fra hele mave-tarm-kanalen [3, 13, 14].

Flertallet har mildere funktionelle gastrointestinale symptomer, mens akutte og potentielt livstruende manifestationer udgør omkring 25% af komplikationerne ved den vaskulære type [12]. Disse komplikationer omfatter bl.a. hernier, divertikler og perforation, hyppigst af sigmoideum [12, 13]. Recidiverende rektalprolaps kan forekomme, især i barnealderen [2, 11].

Andre symptomer

Der findes en lang række typespecifikke symptomer, som sammen med de generelle kliniske manifestationer anvendes i de diagnostiske kriterier (Tabel 2).

Patienterne kan have et karakteristisk udseende og skeletale abnormiteter som følge af skoliose og ledfejlstillinger [1]. Patienter med den klassiske type kan have karakteristiske ansigtstræk med epikantus, en øget mængde hud på øjenlåget samt et blegt og præmatur ældet udseende [1]. Ved den vaskulære type kan der ses udstående øjne, tynd spids næse, smalle læber, hule kinder og manglende øreflipper.

Obstetriske komplikationer ses ved både den vaskulære og klassiske type og omfatter svær perineallæsion, uterusprolaps, blæreprolaps, udvidelse af episiotomi-



Klinisk undersøgelse af hudens overtrækbarhed testes på volarsiden af underarmen.

snit og præmatur fødsel. Ved den vaskulære type kan der også forekomme uterusruptur samt karruptur og -dissektion [3, 15].

Den vaskulære type er associeret med livstruende komplikationer [12] og har som den eneste undertype en øget mortalitet [3] med en gennemsnitslevealder på kun 48 år [12]. Den reelle gennemsnitslevealder skønnes dog at være højere, grundet selektionsbias i de publicerede patientgrupper.

Især ved den hypermobile EDS kan der forekomme svære led- og ekstremitetssmerter, som kan føre til betydeligt nedsat livskvalitet samt social isolation og depression [1,7].

DIAGNOSTIK

Første trin i diagnosticeringen er at få klinisk mistanke om EDS [16].

Den diagnostiske udredning omfatter anamnese og klinisk undersøgelse. En grundig familieanamnese er vigtig og kan i tilfælde med sparsomme kliniske tegn være eneste årsag til at få mistanke om EDS [1].

TABEL 1

Oversigt over generelle kliniske manifestationer og molekylærgenetiske aspekter af Ehlers-Danlos' syndrom. Sammenfattet fra [1, 2, 5, 6].

EDS-type (tidligere betegnelse)	Generelle kliniske manifestationer					Arvegang	Gen	Protein
	overstrækbarhed	abnorm ardannelse	ekkymoser eller hæmosiderin aflejringer	hyper mobilitet	arteriel og gastrointestinal skrøbelighed			
Klassisk (I og II)	+++	+++	++	+++	+	AD	COL5A1/COLA2 COL1A1	Prokollagen type V Prokollagen type I
Hypermobil (III)	+	-	+	+++	-	AD	Ukendt	Ukendt
Vaskulær (IV)	-	++++	+++	+	+++	AD	COL3A1	Prokollagen type III
Kyfoskoliotisk (VI)	+++	++	++	+++	+	AR	PLOD1	Lysylhydroxylase-1
Artrokalasisk (VIIa og VIIb)	++	+	+	+++	-	AD	COL1A1/COLA2	Prokollagen type I, deletion af N-propeptidkløvnings-site
Dermatosparaksisk (VIIc)	-	++++	+++	+	+	AR	ADAMTS2	Prokollagen-I-N-proteinase

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessiv; EDS = Ehlers-Danlos' syndrom.

- = den kliniske manifestation er ikke til stede; + = i mindste grad; +++ = i højeste grad.

TABEL 2

Oversigt over nuværende diagnostiske kriterier for Ehlers-Danlos' syndrom. Sammenfattet fra [4, 5, 11].

EDS-type	Diagnostiske kriterier		Kliniske karakteristika
	major-kriterier ^a	minor-kriterier ^b	
Klassisk	Overstrækbar hud Atrofiske ar: skrøbelighed af huden Hypermobilitet	Fløjlsblød hud Subkutane sferoider Komplikationer i forbindelse med hypermobilitet: dislokeringer, luksationer, pes planus Tendens til ekkymoser Muskelhypotoni Manifestationer af vævsskrøbelighed og overstrækbarhed: hiatushernie, analprolaps i barndommen, cervixinsufficiens Kirurgiske komplikationer Positiv familieanamnese	-
Hypermobil	Hudmanifestationer: overstrækbarhed og/eller fløjlsblød hud Generaliseret hypermobilitet	Recidiverende dislokeringer Kroniske led-/ekstremitetssmerter Positiv familieanamnese	-
Vaskulær	Tynd gennemsigtig hud Arteriel/intestinal/uterin skrøbelighed eller ruptur Udtalt tendens til ekkymoser Karakteristiske ansigtstræk	Acrogeria Hypermobilitet af de små led Sene- og muskelruptur Klumpfod Varikøse vener med tidlig debut Arteriovenøse malformationer, karotid kavernøs fistel Pneumothorax/pneumohæmothorax Gingival recession Positiv familieanamnese, pludselig død hos nært beslægtede	-
Kyfoskoliotisk	Generaliseret hypermobilitet Svær hypotoni ved fødslen Skoliose ved fødslen, progressiv Skrøbelighed af sclerae og ruptur af øjenæblet	Vævsskrøbelighed inklusive atrofiske ar Tendens til ekkymoser Arteriel ruptur Marfanoide træk Mikrocornea Osteopeni Positiv familieanamnese Overstrækbar hud ^c	-
Artrokalisisk	Svær generaliseret hypermobilitet med recidiverende subluksationer Kongenit bilateralt hofteskred	Overstrækbar hud Skrøbelig hud inklusive atrofiske ar Tendens til ekkymoser Muskelhypotoni Kyfoskoliose Mild osteopeni	-
Dermatosparaksisk	Udtalt skrøbelighed af huden Overskydende og poset hud Lav højde ^c Blå sclerae ^c	Blød dejagtig hud Tendens til ekkymoser Præmatur ruptur af føtale membraner Store hernier: umbilikale, ingvinale Sen lukning af fontaneller	-
<i>Nyere og meget sjældne</i>			
Kardial-valvulær	-	-	Hjerteklapsufficiens, hypermobilitet, overstrækbarhed af hud
Vaskulærlignende	-	-	Tilbøjelighed til ruptur af mellemstore arterier, hypermobilitet, overstrækbarhed af hud, osteoporose
Tenascin-X-mangel	-	-	Overstrækbarhed af hud, tendens til ekkymoser, hypermobilitet, normal ardannelse, muskelsvaghed, progressive kontrakturer af leddene
Progeroid type 1	-	-	Løs elastisk hud, udtalt hypermobilitet, tynde ar, hårtab, hypotoni, ældet udseende
Progeroid type 2: B3GALT6-mangel	-	-	Skrøbelig hud, hypermobilitet, progressive kontrakturer af leddene, spondyloepimetafyseal dysplasi og svaghed af knoglerne, svær kyfoskoliose, nedsat intellekt

 TABEL 2 FORTSAT

EDS-type	Diagnostiske kriterier		Kliniske karakteristika
	major-kriterier ^a	minor-kriterier ^b	
Muskulokontraktural	-	-	Overstrækbarhed af hud, skrøbelig hud, kongenitte kontrakturer i både hænder og fødder kombineret med hypermobilitet, progredierende kyfaskoliose, dysmorfe træk, okulære, gastrointestinale, urogenitale og /eller hjertemisdannelser
FKBP14-relateret	-	-	Udtalt kyfaskoliose, myopati, høretab
Spondylokeirodysplastisk	-	-	Spondyloepifyseal dysplasi, lav højde, overstrækbar og tynd hud med tendens til ekkymoser, rynkede håndflader, lange fingre med kontrakturer
EDS med periventrikulær heterotopi	-	-	Periventrikulær heterotopi, hypermobilitet
EDS med periodontitis	-	-	Periodontalt tab, hypermobilitet, blød hud med <i>plaques</i> langs anteriore tibia

EDS = Ehlers-Danlos' syndrom.

a) ≥ 1 major-kriterier er enten nødvendigt for diagnosen eller indikerer i høj grad diagnosen.

b) Minor-kriterierne har mindre diagnostisk specificitet, og tilstedeværelse af ≥ 1 kan bidrage til diagnosen, men de kan ikke stå alene.

c) Tilføjet efter Villefranche-nosologien [5].

Differentialdiagnostiske overvejelser (**Tabel 3**) og klassificering af EDS er vigtig (**Tabel 2**). Diagnostiske major- og minorkriterier er defineret, men der mangler konsensus om antallet af kriterier, der skal være opfyldt, før en diagnose kan stilles [4], og hvordan der skal undersøges for kriterierne. Den kliniske undersøgelse bør standardiseres således, at der bl.a. er klare retningslinjer for undersøgelse af karakteristiske hudmanifestationer.

Det anbefales at teste overstrækbarheden af huden på et sted uden ar eller underliggende led [10], og midten af volarsiden på den ikkedominante underarm er foreslået [17]. Der findes ingen konsensuskriterier om den øvre grænseværdi for normal strækbarhed af huden. Den anbefales at være 3 cm [17]. Kvantitative parakliniske metoder er foreslået, men endnu ikke implementeret i klinikken [17]. Mængde og lokalisation af atrofiske ar og blå mærker bør beskrives. Leddene undersøges for hypermobilitet ved brug af den (semi) kvantitative Beighton-score [18] (**Tabel 4**), hvor en score på ≥ 5 indikerer generaliseret hypermobilitet [7]. Da der ikke eksisterer konsensus om selve undersøgelsesmetoden, foreslås den fremgangsmåde, som er angivet i Tabel 4 [19].

Den kliniske undersøgelse omfatter også en vurdering af tilstedeværelsen af andre generelle eller type-specifikke symptomer.

I Danmark stilles de fleste typediagnoser klinisk. Ved mistanke om vaskulær EDS eller ved tvivl om den kliniske diagnose foretages der molekylærgenetiske undersøgelser, som inkluderer sekventering af et panel af gener, som man ved er involveret ved EDS.

Den hypermobile type udgør et særligt diagnostisk problem, da hypermobilitet er hyppig i befolkningen

[2], og der er fænotypisk overlap med familiært hypermobilitetssyndrom [20]. Den molekylære baggrund kendes ikke, og diagnosen kan således ikke afklares ved en molekylærgenetisk test. Den vaskulære type repræsenterer et andet særligt diagnostisk problem. Kliniske symptomer som ansigtskarakteristika samt hud- og ledmanifestationer kan være begrænsede og føre til, at patienterne først henvises efter debut af potentielt livstruende arterielle eller gastrointestinale komplikationer [2, 12]. Denne diagnostiske latens illustreres af, at medianalderen ved diagnose er 29 år [1]. Enkelte diagnosticeres post mortem.

I henhold til specialeplanen og Sundhedsstyrelsens vejledning [21] er rådgivning, diagnostik, kontrol og behandling af EDS en højt specialiseret funktion, som er placeret ved de to Centre for Sjældne Sygdomme ved henholdsvis Rigshospitalet og Aarhus Universitetsho-

 TABEL 3

Differentialdiagnoser

Marfans syndrom
Osteogenesis imperfecta
Skeletdysplasi
Mukopolysakkaridose
Pseudoxanthoma elasticum
Loeys-Dietz' syndrom
Cutis laxa
De Barsys syndrom
Bethlems myopati
Kongenit muskeldystrofi: Ullrichs sklerotonisk muskeldystrofi
Familiært hypermobilitetssyndrom



TABEL 4

Beighton-score for hypermobilitet. Sammenfattet fra [18, 19, 20].

Ledundersøgelse	Score ^a
Passiv dorsal fleksion af 5. metakarpofalangealled $> 90^\circ$ med volarsiden af underarm og hånd hvilende på en bordflade	0, 1, 2
Passiv fleksion af 1. finger ned til volarsiden af underarmen med armen strakt og hånden supineret	0, 1, 2
Hyperekstension af albuen $> 10^\circ$ undersøgt med armen flekteret i skulderleddet	0, 1, 2
Hyperekstension af knæet $> 10^\circ$ undersøgt stående	0, 1, 2
Anterior fleksion af columna med knæene fuldt eksterede	0, 1
Hele håndfladen skal i gulvet	0, 1

a) Der gives 1 point ved positiv score, unilateralt 1 point og bilateralt 2 point, maksimumscore 9.

spital. På centrene samarbejder man i et multidisciplinært setup med relevante specialafdelinger og patienternes egen læge. Hyppigheden af kontrol i centrene er afhængig af klinik og den enkelte patients behov. I praksis er alle børn uanset type, voksne med vaskulær EDS, de få med svær klassisk og de meget sjældne typer fast tilknyttet. Derimod skal voksne patienter med hypermobil og mild klassisk EDS henvises til en lokal reumatologisk afdeling med henblik på både diagnosticering og opfølgning. Gør særlige forhold sig gældende, f.eks. vanskeligheder med at afklare diagnosen, kan patienten henvises efter individuel aftale. Kun ved de moderate og svære tilfælde er der som udgangspunkt indikation for henvisning.

BEHANDLING

Der findes ingen kurativ behandling, men en række forebyggende tiltag samt symptombehandling anvendes.

Forebyggende tiltag

For at undgå sår, ekkymoser og luksationer kan patienterne bruge beskyttende skinner og bandager [7, 11]. Derudover bør de undgå kontaktsport, hård styrketræning og hårdt fysisk arbejde [10, 11], men moderat træning anbefales [3].

Patienter med vaskulær EDS tilbydes regelmæssig kardiologisk kontrol herunder noninvasiv billeddiagnostik. Omfanget af kontrollen er omdiskuteret, da der er risiko for spontanruptur af aorta og middelstore arterier uden forudgående aneurismer [22]. Patienter med den vaskulære type tilbydes behandling med betablokkeren celiprolol, der reducerer risikoen for arteriel ruptur og dissektion med en faktor tre [23].

Patienterne anbefales at undgå forstoppelse, som kan føre til perforation af tarmen [24].

Symptombehandling og forholdsregler ved kirurgi

Patienternes hypermobilitet og de symptomer, som er knyttet hertil, behandles af reumatologer og fysioterapeuter [16]. Led- og ekstremitetssmerter kan behandles med analgetika, men NSAID og acetylsalicylsyre, der påvirker hæmostasen, bør som regel undgås. Paracetamol eller opioder kan anvendes [3]. Patienter med svære smerter kan henvises til en smerteklinik [7]. Kirurgisk stabilisering af led fører ofte til utilfredsstillende resultater [10].

Den generelle vævsskrøbelighed gør al kirurgi vanskelig [3], og især ved den vaskulære type skal invasive procedurer og kirurgi begrænses, og konservativ behandling foretrækkes [2, 11, 21]. Al kirurgi bør foretages med udtalt forsigtighed og med så lille vævsmanipulation som muligt [16].

Der bør anvendes særlige anæstesiologiske og perioperative forholdsregler med noninvasiv monitorering og forsigtig luftvejshåndtering på grund af risiko for kæbeluksation, blødning og pneumothorax [25]. De skrøbelige kar kan give øget blødningstid, som kan reduceres med perioperativ indgift af vasopressin [26]. Der bør være rekvireret rigeligt blod, og der bør planlægges øget postoperativ pleje og monitorering. Der er særligt ved den vaskulære type observeret iatrogen perforation af tarmen ved sigmoideoskopi og koloskopi, og disse undersøgelser bør derfor ikke anvendes diagnostisk [13].

Huden bør sutureres i to lag med mange dybe sting og uden træk. De kutane sting skal efterlades i dobbelt så lang tid som normalt, og der kan bruges yderligere fiksering med tape for at mindske breddeøgede ar [11].

Gravide med vaskulær og svær klassisk EDS bør følges tæt på grund af høj risiko for komplikationer [10, 15].

I Danmark anbefales det, at al planlagt kirurgi hos patienter med vaskulær EDS foregår på enten Rigshospitalet eller Aarhus Universitetshospital [27].

KONKLUSION

Det er vigtigt, at patienter med EDS henvises til diagnostisk udredning på et af landscentrene eller hos reumatologer, således at den bedst mulige forebyggende og symptomatiske behandling samt genetiske rådgivning kan iværksættes. Som udgangspunkt følges patienter med den vaskulære type, de få med svær klassisk og meget sjældne typer samt børn på landscentrene. Der er behov for et mere struktureret tilbud til patienter med mild til moderat klassisk og hypermobil EDS, hvis hovedproblemstillinger er komplikationer i forbindelse med hypermobilitet, herunder invaliderende kroniske smerter. Ved behov for kirurgisk behandling tilrådes stor forsigtighed og særlige forholdsregler.

SUMMARY

Julie Leganger, Marie-Louise Kulas Søborg, Stense Farholt, Allan Meldgaard Lund, Jacob Rosenberg & Jakob Burcharth:

Ehlers-Danlos syndrome

Ugeskr Læger 2016;178:V01160014

Ehlers-Danlos syndrome (EDS) comprises a group of diseases characterized by connective tissue fragility. The clinical symptoms primarily involve the skin, joints, blood vessels and internal organs. Diagnosing EDS is complicated because of the clinical variability, imprecise diagnostic criteria, and because physicians may lack knowledge of this rare disease. The aim of this article is to provide an overview of the clinical symptoms and to provide recommendations on diagnosis and treatment. Referring patients to one of the national centres for rare diseases is important.

KORRESPONDANCE: Julie Leganger. E-mail: julieleganger@gmail.com

ANTAGET: 17. marts 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 25. april 2016

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Malfait F, De Paepe A. Progress in heritable soft connective tissue diseases. 1. udg. Springer Holland, 2014:129-43.
- De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012;82:1-11.
- Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A. Connective tissue and its heritable disorders. 2. udg. Wiley-Liss, 2002:431-524.
- 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;77:31-7.
- Vanakker O, Callewaert B, Malfait F et al. The genetics of soft connective tissue disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2015;16:229-55.
- Byers PH, Murray ML. Ehlers-Danlos syndrome: a showcase of conditions that lead to understanding matrix biology. *Matrix Biol* 2014;33:10-5.
- Sobey G. Ehlers-Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. *Arch Dis Child* 2015;100:57-61.
- Eurordis. The voice of 12,000 patients, 2009. www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOK.pdf (17. dec 2015).
- Symoens S, Syx D, Malfait F et al. Comprehensive molecular analysis demonstrates type V collagen mutations in over 90% of patients with classic EDS and allows to refine diagnostic criteria. *Hum Mutat* 2012;33:1485-93.
- Malfait F, Wenstrup RJ, de Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med* 2010;12:597-605.
- Callewaert B, Malfait F, Loeys B et al. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:165-89.
- Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000;342:673-80.
- Burcharth J, Rosenberg J. Gastrointestinal surgery and related complications in patients with Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *Dig Surg* 2012;29:349-57.
- Nelson AD, Mouchli MA, Valentin N et al. Ehlers Danlos syndrome and gastrointestinal manifestations: a 20-year experience at Mayo Clinic. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:1657-66.
- Murray ML, Pepin M, Peterson S et al. Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med* 2014;16:874-80.
- Sobey G. Ehlers-Danlos syndrome – a commonly misunderstood group of conditions. *Clin Med* 2014;14:432-6.
- Remvig L, Duhn P, Ullman S et al. Skin signs in Ehlers-Danlos syndrome: clinical tests and para-clinical methods. *Scand J Rheumatol* 2010;39:511-7.
- Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000;27:1777-9.
- Remvig L, Flycht L, Christensen KB, Juul-Kristensen B. Lack of consensus on tests and criteria for generalized joint hypermobility, Ehlers-Danlos syndrome: hypermobile type and joint hypermobility syndrome. *Am J Med Genet A* 2014;164A:591-6.
- Fikree A, Aziz Q, Grahame R. Joint hypermobility syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:419-30.
- Sundhedsstyrelsen. National strategi for sjældne sygdomme, 2014. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2014/~//media/7092A6A2361341E5B20F2C9069207DC1.ashx?m=.pdf> (17. dec 2015).
- Bergqvist D, Björck M, Wanhainen A. Treatment of vascular Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *Ann Surg* 2013;258:257-61.
- Ong KT, Perdu J, De Backer J et al. Effect of celioprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2010;376:1476-84.
- Fogel S. Surgical failures: is it the surgeon or the patient? *Am Surg* 2013;79:608-13.
- Wiesmann T, Castori M, Malfait F et al. Recommendations for anaesthesia and perioperative management in patients with Ehlers-Danlos syndrome(s). *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:109.
- Malfait F, de Paepe A. Bleeding in the heritable connective tissue disorders: mechanisms, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2009;23:191-7.
- Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger vedrørende Ehlers-Danlos syndrom, 2001. <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2001/handicap/html/index19.html> (17. dec 2015).