

Diagnoskoder:

- **Q79.6** Ehlers-Danlos syndrom inkl hEDS
- **M35.7** Hypermobilitetsspektrumstörning (HSD)

Ehlers Danlos syndrom

En diagnosguide

Pernilla Blom

ST-läkare Allmänmedicin

Senast uppdaterad 2019-06-16

Referenser:

1. Ross, J. and R. Grahame, *Joint hypermobility syndrome*. BMJ, 2011. **342**: p. c7167.
2. Malfait, F., et al., *The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017. **175**(1): p. 8-26.
3. Taylor, D.J., I. Wilcox, and J.K. Russell, *Ehlers-Danlos syndrome during pregnancy: a case report and review of the literature*. Obstet Gynecol Surv, 1981. **36**(6): p. 277-81.
4. Snyder, R.R., L.C. Gilstrap, and J.C. Hauth, *Ehlers-Danlos syndrome and pregnancy*. Obstet Gynecol, 1983. **61**(5): p. 649-50.
5. Beighton, P., L. Solomon, and C.L. Soskolne, *Articular mobility in an African population*. Ann Rheum Dis, 1973. **32**(5): p. 413-8.
6. Smits-Engelsman, B., M. Klerks, and A. Kirby, *Beighton score: a valid measure for generalized hypermobility in children*. J Pediatr, 2011. **158**(1): p. 119-23, 123.e1-4.
7. Hakim, A.J. and R. Grahame, *A simple questionnaire to detect hypermobility: an adjunct to the assessment of patients with diffuse musculoskeletal pain*. Int J Clin Pract, 2003. **57**(3): p. 163-6.
8. Castori, M., et al., *A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017. **175**(1): p. 148-157.

Läkare: Anser du att du är överrörlig?

Patient: Nej, jag är stel! Men sjukgymnaster säger att jag är överrörlig!

Läkare: Var du duktig på skolgymnastiken?

Patient: Nej, jag fick bara godkänt, för att jag kunde gå ner i spagat! Fast jag inte tränat på det!

Hjälp för läkare i primärvården att identifiera och diagnostisera patienter med EDS

När bör vi misstänka hEDS eller HSD? [1]

Barn:	Vuxna:
<ul style="list-style-type: none">• Sen grovmotorisk utveckling – lär sig t.ex. att gå och cykla sent• Mycket växtvärk, generell smärta• Ledluxationer• Upprepade fotledsdistorsioner• Släkting med hEDS• Muskeltrötthet – orkar inte gå mm• Allmän trötthet och nedsatt ork – barnet kan anses vara "lat"	<ul style="list-style-type: none">• Smärta – ökande/progressiv, svarar dåligt på analgetika• Lågt bindvävsstöd – bräck, varicer, prolaps• Upprepade mjukdelsskador• Led/ryggsmärta• Autonom dysfunktion – ortostatism, POTS• Upprepade luxationer• GI-besvär – reflux, illamående, förstoppning/diarré, IBS-liknande besvär• Ökad uttrötthet

Överrörlighetssjukdomar: [2]

- **Hypermobilitetsspektrumstörning (HSD)** – Överrörlighet i en eller flera leder, med associerade symtom, som smärtor, muskuloskeletala besvär mm. Andra orsaker till besvären ska ha uteslutits, t.ex. hEDS. En uteslutningsdiagnos. Kan ha lika mycket eller mer besvär än hEDS-patienter! Prevalensen ca 340/10 000.
- **Hypermobilitetstyp (hEDS)** – autosomt dominant. Generaliserad hypermobilitet, luxationer samt smärta. Endast moderat övertänjbar hud och liten såråkningspåverkan. Vanligaste EDS-formen, ca 90 %. Prevalens ca 2/10 000.
- **Klassisk typ (cEDS)** – autosomt dominant. Milda till svåra symtom som hypermobilitet, övertänjbar hud, vävnadsskörhet, atrofiska ärr och blåmärken. Näst vanligaste formen av EDS, med en prevalens på ca 0,3/10 000.
- **Vaskulär typ (vEDS)** – autosomt dominant. Kan ge överrörlighet i små leder. Ej övertänjbar hud eller avvikande ärr. Har ofta stora blåmärken samt kärl- och organrupturer. Kan ge förkortad livslängd pga. livshotande komplikationer. Gravitet innebär risk för både mor och barn [3, 4]. Ovanlig, ca 3–5% av alla EDS-fall. De flesta hitta genom utredning av familjer med känd vEDS.
- **Övriga typer** – Samtliga tio övriga former är mycket ovanliga. T.ex: **Kyfoskoliotisk typ** med generell ledöverrörlighet, medfödd progressiv skolios, skörhet i öga, uttalad muskelhypotoni vid födseln, lång och smal kroppsbyggnad, hornhinnedefekter samt osteoporos. **Artrochaliasis typ** ger markerad ledlaxitet med multipla luxationer, kortvuxna med mandibulär mikrognati och karakteristiskt utseende. **Dermatosparaxis typ** ger uttalad hudskörhet, lös och överflödigt hud, prematur födsel och stora bräck. Dessutom finns flera ännu mer ovanliga EDS-former.

EDS i bilder

Övertänjbar hud



Piezogena papler på hälar



Atrofiska ärr



Behandling och omhändertagande vid hEDS och HSD

Icke-farmakologisk:

- Utbildning:
 - Information till patient och anhöriga
 - Informera om patientgrupper (t.ex. Ehlers-Danlos syndrom Riksförbund)
 - Information om faktabaserade kunskapskällor (t.ex. Ehlers Danlos society).
- Multidisciplinärt omhändertagande är önskvärt:
 - Fysioterapi – kroppskännedom, proprioception, anpassad träning
 - Arbetsterapi, ortopedteknik – ergonomi, handfunktion, ortos, ADL, återhämtning, hjälpmedel
 - Hjälpmedel – arbetsterapeut, ortopedtekniker
 - Psykolog, kurator – komorbiditet med psykisk ohälsa, samhällsstöd, service
 - Tandvård – tandläkare, bettfysiolog, käkkirurg
 - Sjuksköterska – koordinera vårdinsatser, utvärdering och uppföljning

Farmakologisk behandling – sedvanlig symtomatisk behandling vid:

- Gastrointestinala besvär
- Psykiska besvär
- Migrän och huvudvärk

Smärta:

- Icke-farmakologisk – TENS, akupunktur, KBT, coping, acceptans mm
- Farmakologisk – utifrån smärtmekanism:
 - Nociceptiv smärta – paracetamol, NSAID
 - Neurogen/nociplastisk smärta
 - 1:a hand – amitriptyllin, gabapentin
 - 2:a hand – pregabalin, duloxetin, mirtazapin
 - Långvarig opioidbehandling bör undvikas!

Ortostatism, POTS:

- Icke-farmakologisk – stödstrumpor, god salt- och vätskebalans
- Farmakologisk – betablockerare

Att tänka på:

- Lokalanestesi – kan ha bristfällig effekt och kan behöva upprepas flera gånger
- Kirurgi:
 - Ställningstagande inför narkos och kirurg – helst konservativ behandling
 - Suturering – tätare stygn och längre tid (dubbelt så många stygn, dubbelt så lång tid). Sår bör tejpas under lång tid efter att suturerna har tagits bort
 - Risk för ökad blödningsbenägenhet – beredskap bör finnas för det

STEG 1 – Är patienten överrörlig?

Beightonskalan – aktuell överrörlighet: [5, 6]

- Handflator på golvet med sträckta knän = 1 p
- Översträckning i armbågen ≥ 10 grader = 1 p/sida
- Översträckning i knän ≥ 10 grader = 1 p/sida
- Sätta tummen mot volara delen av underarmen = 1 p/sida
- Passiv dorsalflexion i MCP-led ≥ 90 grader = 1 p/sida

Krav: ≥ 5 p (vuxna), ≥ 4 p (äldre) eller ≥ 6 p (upp till puberteten)



”5-part questionnaire for hypermobility” (5-PQ) – tidigare överrörlighet? [7]

- Har du någonsin kunnat sätta handflatorna i golvet med raka knän?
- Har du någonsin kunnat böja din tumme mot underarmen?
- Kunde du som barn roa dina vänner genom att böja din kropp i konstiga positioner ELLER gå ner i spagat (utan att ha tränat på det)?
- Som barn/tonåring, gick dina axlar eller knäskålar ur led mer än en gång?
- Anser du dig själv vara överrörlig?

Krav: ≥ 2 ja-svar

Hypermobilitet:

- Beightonskalan ≥ 5 poäng (vuxna) ELLER
- Beightonskalan = 4 poäng (vuxna) SAMT 5-PQ ≥ 2 poäng

Har patienten en generaliserad hypermobilitet?

- ▶ Ja – Gå till steg 2!
- ▶ Nej – EJ hEDS! HSD kan ej uteslutas. Gå direkt till steg 3!

Behandling bestäms av besvären, inte av diagnosen!

STEG 2. Uppfyller patienten kriterierna för hEDS? [2]

2017 års internationella kriterier för hEDS

Kriterium 1 – generell hypermobilitet:

- Beighton score ≥ 5 p ELLER
- Beighton score ≥ 4 p + 5-PQ ≥ 2 p

Kriterium 3 – uteslutit:

- Ovanlig hudskörhet – annan EDS-typ?
- Andra ärftliga/förvärvade bindvävssjukdomar och autoimmuna reumatologiska sjukdomar
- Annan diagnos som kan ge hypermobilitet tex hypotoni o/e bindvävslaxitet.

Kriterium 2 – systemisk påverkan:

Delkriterium A:

- Ovanligt mjuk eller len hud
- Mild övertänjbarhet av huden ($\geq 1,5$ cm)
- Tandträngsel OCH hög eller smal gom
- Bilaterala pietzozena papler på hämlarna
- Återkommande eller multipla bukbräck
- Atrofiska ärr på minst 2 platser
- Prolaps av bäckenbotten, rectum o/e utreus – hos barn, män och kvinnor (före graviditet)
- Oförklarliga striae – unga, män eller prepubertala kvinnor utan signifikant viktförändring
- Arachnodaktyli:
 - Positivt wrist (Walker sign) bilateralt
 - Positivt tumtest (Steinberg) bilateralt
- Armspann-längdkvot $\geq 1,05$
- Prolaps av mitralisklaffen
- Dilatation av aortaroten

Delkriterium B:

- Minst en förstegradssläkting uppfyller kriterierna för hEDS

Delkriterium C:

- Muskeloskeletal smärta i minst två extremiteter dagligen i minst 3 månader
- Kronisk utspridd smärta i minst 3 månader
- Återkommande ledluxationer eller ledinstabilitet utan tidigare trauma

Krav för hEDS-diagnos (kriterium 1, 2 och 3 SKA vara uppfyllda):

- Kriterium 1
- Kriterium 2 – minst 2 av 3 delkriterier:
 - delkriterium A – minst 5
 - delkriterium B – minst 1
 - delkriterium C – minst 1
- Kriterium 3 – alla 3 krävs

Har patienten EDS av hypermobilitetstyp (hEDS)?

- ▶ Kriterierna uppfylls – hEDS-diagnos är klar! (klinisk diagnos)
- ▶ Kriterierna uppfylls ej – ej hEDS. Har patienten HSD? **Gå till steg 3!**

Differentialdiagnoser – cEDS och vEDS

Internationella kriterier för EDS av klassisk typ (cEDS): [2]

Huvudkriterier:

- Övertänjbar hud + atrofiska ärr
- Generaliserad hypermobilitet

Bikriterier:

- Lätt att få blåmärken
- Mjuk och degig hud
- Hudskörhet eller traumatisk hudavskrapning
- Molluscoida pseudotumörer
- Subkutana sfäroider
- Bräck
- Epicantusveck
- Komplikationer– distorsioner, luxationer, sublaxationer, smärta, flexibel plattfot
- Förstegradssläkting med cEDS
- Vävnadsskörhet

Molluskeloida pseudotumörer – stor, köttig förändring vid ärr och tryckutsatta områden
Förkalkade sfäroida noduli – små, förskjutbara "riskorn" under huden, ofta på underarmar och smalar.
Epicantusveck – "sneda ögon". Inre ögonvrår har veckbildning och ögonspringan lutar nedåt.

EDS av klassisk typ (cEDS):

- ▶ Huvudkriterium 1
- ▶ Huvudkriterium 2 eller ≥ 3 av 8 bikriterier
- ▶ Remiss till klinisk genetik för vidare utredning/bedömning

Internationella kriterier för EDS av vaskulär typ (vEDS): [2]

Huvudkriterier:

- Hereditet för vEDS
- Artärruptur i ung ålder
- Spontana sigmoideumruptur utan kända divertiklar eller tarmsjukdom
- Uterusruptur under tredje trimestern utan tidigare sectio
- AV-fistel (carotis/sinus cavernosus)

Bikriterier:

- Tunn genomskinlig hud med synliga vener
- Karakteristiska ansiktsdrag
- Blåmärken utan känt trauma eller på avvikande platser
- Tidiga varicer – före 30 års ålder och utan tidigare graviditet
- Akrogeri – åldrat utseende
- Klumpfot
- Kongenital höftledsluxation
- Hypermobilitet i små leder (fingrar, tår)
- Sen- och muskellrupturer
- Keratokonus
- Tandköttsskörhet
- Spontan pneumothorax

Keratokonius – tunn och toppig hornhinna

EDS av vaskulär typ (vEDS):

- ▶ ETT huvudkriterium – misstanke räcker!
- ▶ SKYNSAM remiss till klinisk genetik för utredning!

Vanliga besvär vid hEDS och HSD

Rörelseapparaten och hud:

- Muskler – svaghet, trötthet, nedsatt uthållighet, smärta efter ansträngning
- Ändrat gångmönster – pga. nedsatt koordination och reaktionshastighet
- Fötter – smärta, utplattade fotvalv, breddökad framfot, pronation i fotleden
- Benskörhet – Osteopeni, nedsatt benkvalitet, ökad risk för kotfraktur
- Hematom – frekventa och stora. Ofta utan känt eller minimalt trauma
- Mjukdelsinflammationer – bursiter, tendinit, synoviter, tenosynoviter och fasciiter. T.ex. karpaltunnelsyndrom, Mb de Quervain och trochanterit.

Neurologiska symptom:

- Trötthet – hos över 75 %.
- Huvudvärk – migrän är tre gånger vanligare vid EDS.
- Dålig effekt av lokalanestesi – kortare duration och sämre effekt
- Nedsatt proprioception – svårt att veta ledposition, hamnar i ytterlägen
- Dysautonomi – ortostatism, yrsel, svimning, POTS
- Restless legs

GI-symtom:

- Funktionella – illamående, kräkning, reflux, diarré/förstoppning, IBS-besvär.
- Födoämneskänslighet – allergier, mastcellsaktivering
- Dysfagi
- Urin- och faecesinkontinens

Gynekologi/obstetrik:

- Menstruationer – oregelbundna och rikliga. Dysmenorré.
- Sexuellt – dyspareuni, vaginala lacerationer, torra slemhinnor
- Gravitetet – kraftig foglossning och ryggsmärta, åderbräck mm
- Förlossning – prematur förlossning, postpartumblödning

Psykiska symptom:

- Depressioner, ångest och oro.
- Ev ökad frekvens – ADHD, neuropsykiatrisk sjukdom, ätstörning, tvångssyndrom

Slemhinnor samt mun- och käksymtom:

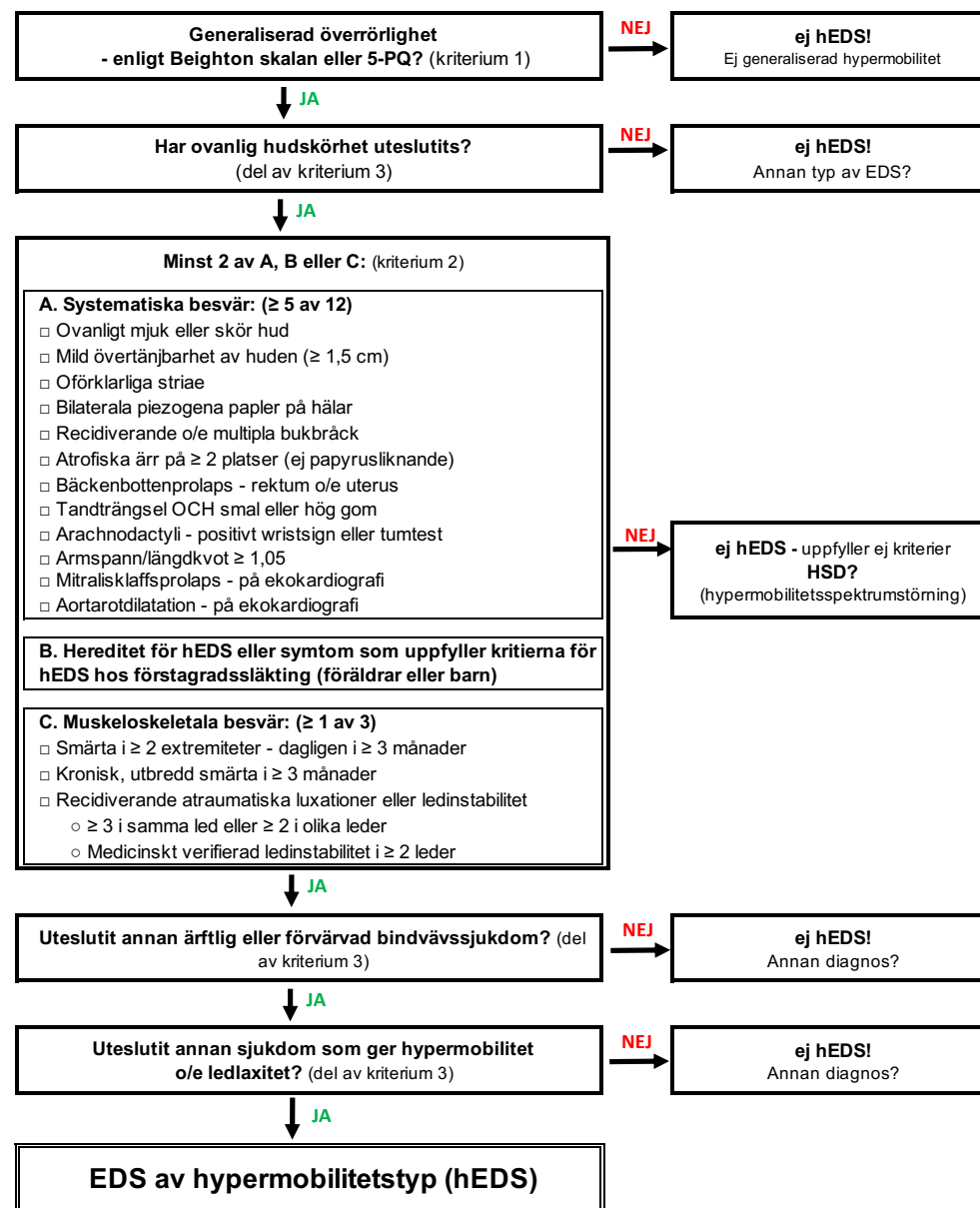
- Torra och sköra slemhinnor – ögon, näsa, mun och genitalt
- Tänder – missfärgning emalj, dentinskador, tandträngsel, mobila tänder
- Tandkött – lättblödande, tillbakadraget tandkött, peridontit, tandlossning
- Avsaknad av frenulum (underläpp respektive under tunga)
- Käkproblem – instabilitet, smärta, svårt att gapa, låsningar, knäppningar

Kardiovaskulära och respiratoriska symptom:

- Astmatiska besvär – kollagendefekten kan ge mjukare luftvägar
- Sömnapnésymtom – ökning av apnéer, hypopnéer och begränsat luftflöde.
- POTS – (Posterior Tachycardia syndrome). Pulsökning med ≥ 30 /min inom 10 min i stående utan samtidigt blodtrycksfall. Symtom som vid ortostatism.

Flödesschema för diagnostisering av hEDS

(enligt 2017 års internationella kriterier)



Förklaring till diagnoskriterierna

Hypermobilitet – Generaliserad överrörlighet enligt Beightonskalan och 5-PQ.

Ovanlig hudskörhet – stora lacerationer utan eller efter endast mildt trauma.

Mjuk, tunn och len hud – oväntat fynd för ålder och kön. "Bebislen" hud.

Hyperextensibel hud – Övertänjbar hud. Testas mitt på volarsidan av underarmen. Lyft kutana och subkutana delen av huden. Kan lyftas $\geq 1,5$ cm, ej distinkt stopp. Ofta tvekar man inte över om huden är uttänjbar, utan man reagerar med "oj, vad den är uttänjbar".

Oförklarliga striae – hos män, barn och prepubertala kvinnor. Utan signifikant viktändring.

Bilaterala piezogena papler – Bråck av subkutant fett på hälranden i stående position. Vita, 0,5–1 cm stora och ibland ömmande små "bubblor" under huden.

Bråck – ljumskar, bukväggsbråck mm. Hiatusbråck är vanligt, men räknas ej med.

Atrofiska ärr – vida och tunna ärr. Det känns "tomt" under hudytan (defekt dermis). Huden på ärrret skrynklar ihop sig, då man trycker ihop ärrret från sidorna.

Prolaps – uterus, bäckenbotten, rektum. Män, barn eller kvinnor (ej varit gravida). Utan fetma.

Tandträngsel – har dragit ut tänder eller haft tandställning pga. tandträngsel. Ska även finnas hög och smal gom. När man tittar in, så får man titta långt uppåt för att se gomtaket.

Arachnodaktyli – Positivt thumb-test bilateralt (tummen sticker ut på palmarsidan av handen när man sluter handen kring tummen). ELLER positivt wrist-sign bilateralt (tummen och lill-fingret överlappar då man sluter handen runt handleden).

Armspann/längdkvot – längden mellan fingertopp till fingertopp med armarna abducerade 90 grader. Dividera med kroppslängden. Ska vara $\geq 1,05$.

Mitralisklaffs prolaps och aortarotsdilatation – enligt hjärtekokardiografi. Utreds inte, förutom om misstanke (t.ex. blåsljud) finns. Ofta utan klinisk signifikans.

Smärta – muskeloskeletal smärta, neuropatisk smärta och central smärtsensitisering.

Subluxationer/luxationer – ofta recidiverande och mycket lättutlösta. Ev. ses kroniskt subluxerat läge. En eller flera leder. Axlar, patella, käkar och fingrar är vanligast.

Ärftlig eller förvärvad bindvävssjukdom - inkl. autoimmuna reumatologiska tillstånd (SLE, reumatoid artrit). Dessa har speciella diagnoskrav för hEDS.

Andra diagnoser som kan ge hypermobilitet pga. hypotoni o/e vävnadslaxitet - t.ex. neuromuskulära sjukdomar (myopatisk EDS, Bethlem myopati), andra HCTD (andra typer av EDS, Loeys-Dietz syndrom, Marfans syndrom) och skelettdysplasier (t.ex. osteogenesis imperfecta). Misstanke väcks genom anamnes och status och bör föranleda utredning.

STEG 3. Uppfyller patienten kriterierna för HSD?

2017 års internationella kriterier för HSD [8]

Kriterium 1 – hypermobilitet (minst 1):

- Generaliserad – uppfyller kraven för Beightonskalan
- Lokaliserad – mindre än 5 leder
- Perifer – händer och fötter
- Historisk – uppfyller 5-PQ (men inte längre Beightonskalan)

Kriterium 2 – muskeloskeletal besvär (minst 1):

- Skador:
 - Makroskador – luxationer, subluxationer, mjukdelsskador (ligament, senor, muskler)
 - Mikroskador – märks ej när det sker, pga ytterlägen, felbelastning mm. Ger återkommande o/e kronisk smärta och möjligen tidig degeneration i leder/artros.
- Kronisk smärta – nociceptiv, neuropatisk, central smärtsensitisering med hyperalgesi
- Nedsatt proprioception
- Andra muskeloskeletal besvär – pes planus, hallux valgus, mild-måttlig skolios, thorakal kyfos, lumbal lordos, ev lätt nedsatt bentäthet (pga nedsatt proprioception, muskelsvaghet, inaktivitet mm)
- Associerade problem från andra delar av kroppen – ångest, ortostatisk takykardi (POTS), funktionella GI-besvär, bäcken- och blåsdysfunktion mm

Kriterium 3 – differentialdiagnoser ska vara uteslutna:

- hEDS
- andra orsaker till hypermobilitet och smärtproblematik

Har patienten hypermobilitetsspektrumstörning (HSD)?

- ▶ Kriterierna uppfylls – **HSD-diagnos är klar!** (klinisk diagnos)
- ▶ Kriterierna uppfylls ej – annan diagnos?