

## Ehlers-Danlos szindróma IV. Esettanulmány és irodalmi áttekintés

### Ehlers-Danlos syndrome type IV. Case report and review of the literature

KASSAY ERZSÉBET DR.<sup>1</sup>, FEKETE GYÖRGY DR.<sup>2</sup>, BUGA KLÁRA DR.<sup>3</sup>,  
TUNYOGI CSAPÓ MIKLÓS DR.<sup>4</sup>, SOLYMOSI ÁGNES DR.<sup>1</sup>, SZALAI ZSUZSANNA DR.<sup>1</sup>

Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászat, Budapest, Magyarország<sup>1</sup>,  
SE II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest, Magyarország<sup>2</sup>,  
MHEK Nukleáris Medicina Osztály, Budapest, Magyarország<sup>3</sup>,  
Pécsi Tudományegyetem Mozgásszervi Sebészeti Intézet Ortopédiai Klinikai Tanszék,  
Pécs, Magyarország<sup>4</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A IV. típusú Ehlers-Danlos szindróma IV. (EDS IV) autoszomális, domináns öröklésmenetű, kötőszövetet érintő betegség. A klinikai diagnózis négy fő pilléren nyugszik: spontán bevérzések, vékony áttetsző bőr (vénák a törzsön), jellegzetes arc, arteria/intesztinális/uterus fragilitás vagy ruptúra. A genetikai defektus a COL3A1 génen található, mely a pro alfa III kollagént kódolja. A szerzők ismertetik az EDS vascularis, IV-es típusában szenvedő 12 éves leány esetén keresztül a kórkép összetett voltát és irodalmi áttekintést adnak a kórképről.

#### Kulcsszavak:

**Ehlers-Danlos szindróma IV. - genetikai  
rendellenesség - bőrfragilitás - érruptúra -  
kötőszöveti betegség - scoliosis**

#### SUMMARY

*Ehlers-Danlos syndrome IV. (EDS IV) is a rare connective tissue disorder inherited in an autosomal dominant pattern. The clinical diagnosis is based on four main clinical symptoms: easy bruising (spontaneous ecchymoses), thin and translucent skin (visible veins on the trunk), characteristic face, arterial/uterus/intestinal fragility or rupture. The genetic defect is on the COL3A1 gene, encoding for type III procollagen. The purpose of this article is to describe the case of a 12-year-old girl suffering from Ehlers-Danlos syndrome of the rare vascular type and review of the literature.*

#### Key words:

**Ehlers-Danlos syndrome IV -  
easy bruising - genetic defect - arterial  
rupture**

A bőr fokozott sérülékenysége, az abnormális sebgyógyulásnak a felismerése nem egyszerű feladat gyermekkorban. A járnai tanuló gyermekek gyakran elesnek, bőrük könnyen sérül. Később a nagyobbacska gyermekekénél is életkorukból, mozgékonyaságukból adódóan jelentkezhetnek sebek a bőrfelületen. A visszatérő bevérzések, sebészeti ellátást igénylő háthiányos állapotok hematológiai betegség, vagy bántalmazott gyermek szindróma gyanúját kelthetik. Az Ehlers-Danlos szindrómában (EDS) szenvedő gyermekekénél csekély sérüléseket követően kialakuló súlyos hegképződés, a cigaretta papírszerű hegek, illetve a szindróma különböző alcsoportjaiban társuló belső szervi tünetek, esetleg pozitív családi anamnézis irányítják a kórképre a figyelmet.

A cikk ismerteti a jelenleg 12 éves leány esetét, akinél az EDS IV-es ritka előfordulása, genetikailag verifikált

vaszkuláris típusa igazolódott és irodalmi áttekintést ad a kórképről.

#### Esetismertetés

A leánygyermek testvérei, egy fiú és egy leány, egészségesek. A családban hasonló betegség nem fordult elő. A 35. terhességi héten született per vias naturales, születése után antibiotikus terápiát és oxigént kapott. 2 éves korig koraszülött ambulancia gondozta. Dongaláb miatt 7 hónapos korig gipszrögzítést viselt, majd ezt követően 5 éves koráig 5 alkalommal műtötték. Kezdetben ezzel magyarázták megkésett mozgásfejlődését is. 2,5 évesen a Pető Intézet konduktorai segítségével elindult. Rohamosan súlyos scoliosis alakult ki, ezért korzettet kellett volna viselnie. A sérülékeny bőre miatt erre nem volt mód. Kisebb traumák helyén gyakran alakult ki subcutan hematoma, többször került sor sebészeti ellátásra (varrás, ragasztás). Az édesanya az állandóan kék-zöld foltos kislányt hematológiai vizsgálatra elvitte, de a háttérben koagulopátiát nem tudtak igazolni. 7 éves korában merült fel kötőszöveti betegség lehetősége egy hematológiai vizsgálat alkalmával, akkor a könyökén sérült meg. Bőrambulanciákra utalták, ek-



*1a. ábra*  
Cigarettapapír heg a térd felett



*1c. ábra*  
Áttetsző vénák a mellkason



*1b. ábra*  
Hosszanti, kiszélesedett varrott heg a bal alszáron,  
a térd alatt



*1d. ábra*  
Marfanoid tenyér



*1e. ábra*  
Kiszélesedett heg a bal könyöknél

kor kyphoscolioticus EDS-diagnózisa merült fel súlyos gerincferdülés miatt.

Sátuszából kiemelhető: térd felett cigarettapapír hegek, könyöknél, végtagokon atrófiás, kiszélesedett hegek, acrogeria, marfanoid ujjak, mellkason áttetsző vénák, hipermobilis kcsízületek, kyphoscoliosis, dongaláb műtési hegei (*1a-e. ábra*).

#### Ortopédiai gondozás

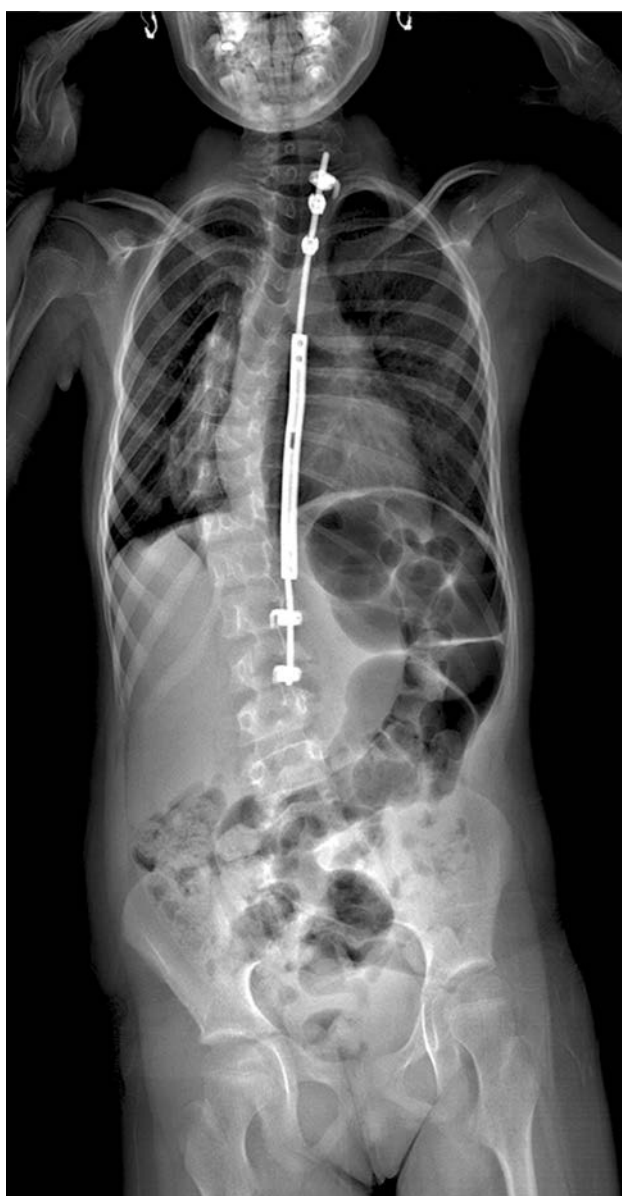
2008-ban a D VIII-as csigolyánál 79° Cobb scoliosis, 34° Cobb kyphosis alakult ki, melyet konzervatív úton nem lehetett megoldani (Országos Gerincgyógyászati Központ).

2009-ben 99° fokos jobbra convex thoracalis scoliosis műtési megoldása történt a Pécsi Tudományegyetem Mozgásszervi Sebészeti Intézet Ortopédiai Klinikai Tanszéken. Th1-LII-ig a konkáv



2a. ábra

Jobbra convex 99 fokos scoliosis műtét előtt 2009



2b. ábra

38 fok jobbra convex scoliosis műtét után 2009

oldalon implantátum, hosszabbítható szimpla rudat helyeztek be (2a-b. ábra). 2010-ben a felső kapocs kiakadása miatt dupla rudat helyeztek be, a horgok helyett transzpedikuláris csavarokhoz rögzítették az implantátumot. 2011-ben és 2012-ben hosszabbítás történt. 2012-ben a scoliosis 40° Cobb volt. A bal láb equinus helyzete miatt a medence jobbra billent. 2013-ban a 3,5 mm-es rudat 4,5 mm-esre cserélték a rúdtörés veszélye miatt. A görbület fokozódik, jelenleg 60 Cobb fok körüli. Ennek az az oka, hogy a gerinc elöl növekedik, hátul a fúzió miatt blokkolt. További korrekció csak fúzió osteotómiával képzelhető el. Az operáló orvos tapasztalata szerint csontszerkezete puha, nehezen csavarozható. Évente CT-t végeznek. Az aorta közel van az implantatához. Gyógyszerei: 300 mg C-vitamin és 2x2 tbl Polybé.

#### Egyéb vizsgálatok

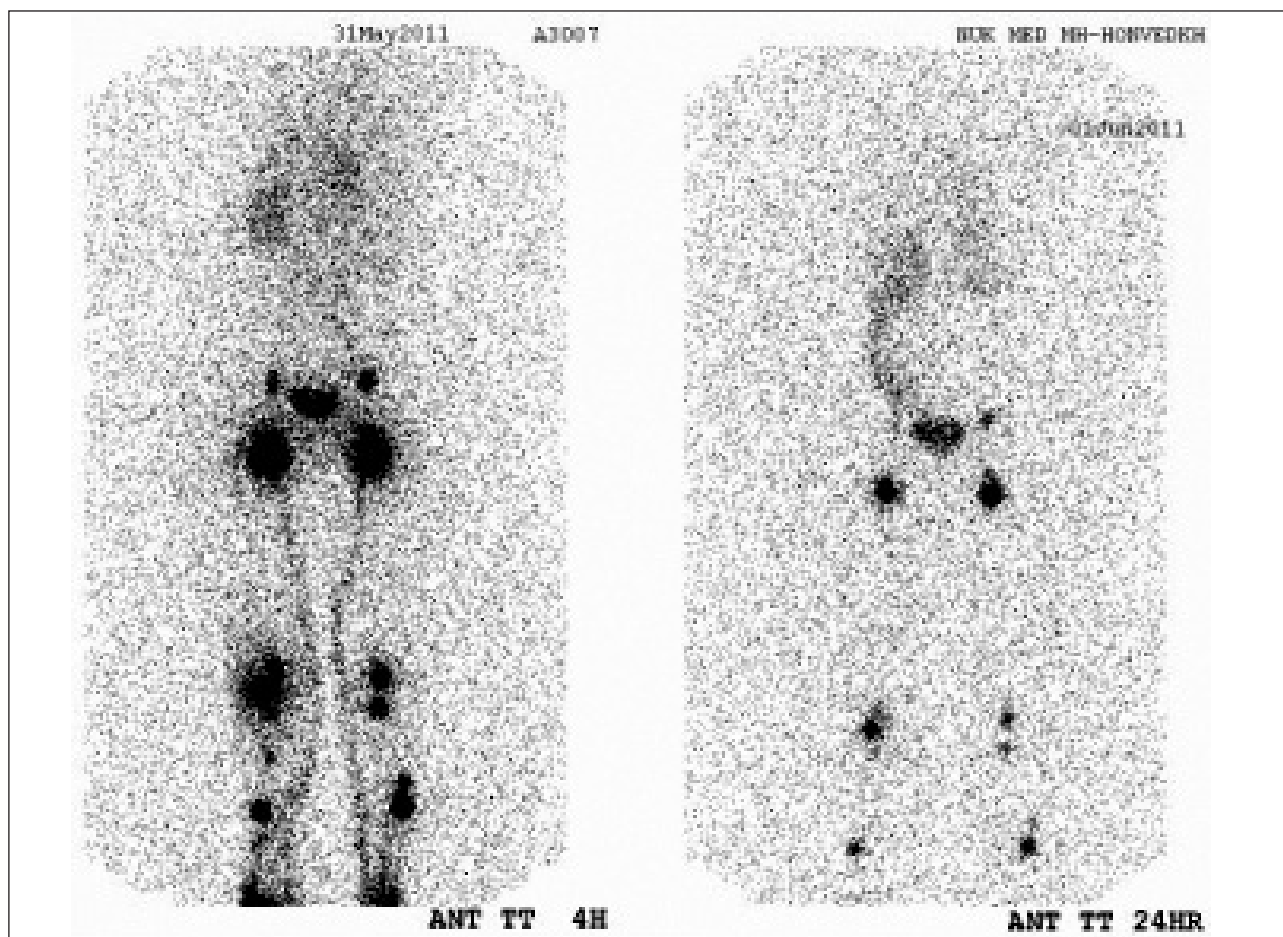
2007-ben pneumóniával hospitalizálták, ekkor a félelmi reakciói miatt pszichológiai konzultáció szeparációs szorongást véleményezett, pszichoterápiát javasolt. 2008-ban neurológiai vizsgálat a generalizált hypotóniát az alapbetegség részeként értékelte. 2011-ben alsó végtagi oedema kapcsán izotópiadiagnosztika történt a MHEK Nukleáris Medicina Osztályán. Az alsó végtagon tágabb nyirokere-

és pangás ábrázolódott (3. ábra). Rendszeresen végez nyirokértornát, gyógymasszázszt kap. Kisdtedkortól obstipál, 2012-ben subileus is kialakult, melyet konzervatív módszerekkel sikerült megoldani. 2014. szeptemberben sigma perforáció, a perforációs nyílást elzáró óriás scibala miatt laparotomia és stoma képzés történt. Az általános iskolai tanulmányait ezt követően magántanulóként folytatta, pszichológussal rendszeresen konzultál.

#### Biokémiai analízis, genetikai vizsgálat

A vizsgálatokat a Genti Egyetem Genetikai Laboratóriumában végezték. Poliakrilamid gélelektroforézissel a dermális fibroblasztok által termelt III-as prokollagén abnormális elektroforetikus mintázata volt megfigyelhető. Az eredmény EDS vascularis típusát valószínűsítette. Ezt követően elvégezték a COL3A1 gén molekuláris analízisét. A COL3A1 génen a 40-es intronban mutáció (c.2824-10T/C) igazolódott, mely a 41-es exon delécióját okozza mRNS szinten. A kislány heterozygota ezen mutáció szempontjából. Az eredmény megerősítette az EDS vascularis diagnózisát. A születést követően észlelt generalizált izomhipotónia, majd a progresszív scoliosis miatt EDS kyphoscoliotikus irányában további kivizsgálást tervezünk.





3. ábra

Alsó végtag nyirokút izotóp vizsgálat, anterior irány bal kép 4 óra múlva, jobb kép 24 óra múlva

## Megbeszélés

### Történeti áttekintés

Az EDS a kötőszövetes betegségek heterogén csoportja. Az első esetet van *Meek'ren* (1) holland sebész ismertette. Egy betegnél hiperextenzibilis bőrt írt le 1682-ben. *Tschernogobow* orosz bőrgyógyászhoz fűződik a kórkép első részletes leírása. 2 beteg kapcsán észlelt hiperextenzibilis bőrt, laza ízületeket és molluscoid pseudotumороkat (2). *Ehlers* hasonló esetet ismertetett 1901-ben (3). *Danlos* egy hasonló betegnél pseudotumороkat is leírt (4). *Weber* retrospektíven foglalta össze több beteg kapcsán a kórképet, és javasolta az Ehlers-Danlos szindróma elnevezést (5). *McKusick* felismerte, hogy genetikailag heterogén betegségcsoportról van szó (6). Az 1960-as évek második felében alkották meg *Beighton és mtsai.* az első osztályozást. 1997-ben ezt módosították Villefranche-ban (7). Ekkor már a klinikai tüneteken kívül a genetikai adatokat is felhasználták az altípusok meghatározásához. 6 fő csoportban major és minor diagnosztikus kritériumok segítik a besorolást. A major kritériumok ritkák más betegségben és az átlag populációban, diagnózis specifikusak. Egy vagy több szükséges a diagnózishoz, melyet lehetőleg laboratóriumi módszerrel meg kell erősíteni. A minor kritériumok az EDS altípus besorolásában segítenek, de nem

elégségesek a diagnózishoz major kritérium nélkül. 2 major kritérium már diagnózis specifikus és javasolt a laboratóriumi megerősítés (1. táblázat).

### Epidemiológia

Az EDS valószínűleg aluldiagnosztizált kórkép, az utóbbi évek adatai alapján gyakorisága 1:5000 (8). Az EDS IV kb. 5-10%-a az összes EDS-nek (33).

### Etiológia

A kollagén a szövetek rugalmas szilárdságát adó vázfehérje, az extracelluláris mátrix része. Az elnevezés a görög *coll* = enyv szóból ered. Régen a kollagén tartalmazó szövetekből (csont, bőr, inak) főzték az enyvvet. A kollagének csoportja csaknem 19 fehérjéből áll, melyet legalább 35 non-allele gén kódol (9). A fibrilláris kollagének alcsoportjában a fehérjeláncok homo- vagy heterotrimerikus szerkezetűek (10). Az egyes láncok tripla hélixbe rendeződnek, az egészet intramolekuláris és intermolekuláris keresztkötések stabilizálják (11). A kollagén III. a bőr, az erek, a pleura, a peritoneum és a ligamentumok fibrilláris proteinje. Láncában glicin-X-Y szekvencia ismétlődik, ahol az X és Y általában prolin és hidroxiprolin. Fénymikroszkópos vizsgálattal kollagénrostként jelenik meg.

EDS vaszkuláris klinikai kritériumok OMIM 130050	EDS kyphoscolioticus klinikai kritériumok OMIM 225400
<p>Major kritériumok</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. vékony, áttetsző bőr, a bőr bársonyos tapintatú</li> <li>b. arteria/gastrointestinalis/uterus fragilitás, ruptúra</li> <li>c. spontán bevérzések</li> <li>d. karakterisztikus arc – előugró járomcsont, beeső orca, nagy szemek, kihegyezett orr, keskeny ajkak (madonna arc)</li> </ul>	<p>Major kritériumok</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. progresszív scoliosis</li> <li>b. generalizált kisízületi hypermobilitás</li> <li>c. súlyos izomhypotonia születéskor</li> <li>d. sclera fragilitás és bulbus ruptúra</li> </ul>
<p>Minor kritériumok</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. akrogeria</li> <li>b. kisízületek hipermobilitása</li> <li>c. ízület-, izomszakadás</li> <li>d. dongaláb, pes planus</li> <li>e. korai varicositas</li> <li>f. arteriovenosus, sinus cavernosus fistula</li> <li>g. pneumothorax, hemopneumothorax</li> <li>h. fogínysorvadás</li> <li>i. hirtelen halál közeli rokonnál</li> </ul>	<p>Minor kritériumok</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. szöveti fragilitás, atrofias hegek</li> <li>b. artéria ruptúra</li> <li>c. marfanoid habitus</li> <li>d. microcornea</li> <li>e. osteopenia, radiológiailag igazolható</li> <li>f. pozitív családi anamnézis</li> </ul>

#### I. táblázat

Beighton és mtsai. által megalkotott klasszifikáció szerint (1997) lánybetegünk klinikailag a vascularis és kyphoscolioticus EDS csoportba is besorolható

#### Genetika, biokémia

Az EDS IV autoszomális, domináns öröklésű. A genetikai defektus a COL3A1 génen van, mely a proalpha 1 (III) kollagén láncot kódolja (10, 12, 14). A COL3A1 gén a 2-es kromoszóma hosszú karján a 2q24.3-q31 pozícióban helyezkedik el, 52 exont foglal magában. Több, mint 16 különböző mutációját ismerjük, ezek elhelyezkedése befolyással van a klinikai megjelenésre, súlyosságra. Leggyakoribb a glicin szubsztitúciója, mely minél közelebb van a C terminálhoz, annál súlyosabb klinikai megjelenéssel jár (14, 17). A glicin szubsztitúciója következtében a fibroblasztok által termelt kollagén kis hányada szekretálódik, nagy része intracellulárisan degradálódik. A szekretált kollagén kiszélesedett, abnormális alakú (15, 16, 17, 18). A kisebb deletiók (19), hiányzó exonok (20) és allélek, haploinsufficiencia (21) esetében változik a szekretált kollagén mennyisége. A kollagén fénymikroszkópos vizsgálattal még épnek is tűnhet, kevésbé súlyos klinikai megjelenési formákkal jár. Frank M. és mtsai. 146 beteg adatait dolgozták fel, és azt találták, hogy a C és N terminálhoz közelebb elhelyezkedő vagy haploinsufficienciához vezető mutációk kevésbé súlyos klinikai megjelenéssel járnak (42). Értelemszerűen családonként jellemzőek az egyes mutációk. Pope és mtsai. 1975-ben közölték, hogy az EDS IV-es típusának biokémiai alapja a pro kollagén III szintézisének vagy szekréciójának az elégtelensége (40). A fibroblasztok által termelt pro alpha 1 (III) láncok mennyisége csökken. Ha nincs mennyiségi eltérés, a poliakrilamid gélen történő elektroforézis (SDS-PAGE) kimutatja a láncok minőségi eltéréseit,

hiányát (14). A mutáció következtében a molekula szekréciója csökken, kóros a poliakrilamid gélen történő migrációja és hőlabilisabb.

#### Szövettan, elektronmikroszkópia

Fénymikroszkóposan a dermis vékonyabb, a kollagén irreguláris, és kisebb mennyiségű lehet (10). Elektronmikroszkópos vizsgálattal a fibroblasztok citoplazmájában a granuláris endoplasmaticus reticulum kiszélesedése és a kollagén átmérő változásai láthatóak. Fénymikroszkóposan gyakran nem látható kóros eltérés (10).

#### Differenciál diagnosztika

Kisgyermekkorban elsősorban a koagulopátiák, Silverman szindróma (fizikai abúzus) különítendőek el. Később fiatalokban Marfan szindróma, más EDS szindrómák, Loeys-Dietz szindróma (22, 23), artéria tortuozitás szindróma – melyet a glukóz transzporter glut10 mutációja okoz (31) – jönnek szóba.

#### Szövődmények, gondozás

A betegségben az átlagos túlélés 48-54 év (39, 32). 50 éves korig 68% és 80 éves korig 35% a túlélés (32). A betegek 25%-ában 20 éves korig jelentkeznek jelentős szövődmények (36). Életveszélyes szövődményekkel jár a közepméretű artériák és a bél ruptúrája. Az érszövődménytől mentes túlélés 20 éves korig 90%, 40 éves korig 39%, 60 éves korra 20% (32).

Megoszlanak a vélemények abban, hogy az érrendszeri eltérések feltárása, a talált defektusok proaktív sebészeti terápiája, melynek szintén nagy a sebészeti kockázata, javítja-e az életminőséget és a túlélést. Az erek általános

szakadékonyságából eredően bármely anatómiai régió érintett lehet. A hirtelen halál leggyakoribb oka az artéria ruptúra vagy disszekció. Az abdominális aorta ruptúra mortalitása majdnem 100% (24). A nyaki artériák és carotisok extra- és intrakraniális komplikációi széles körben dokumentáltak (25, 26). A sinus cavernosus-carotis fistula tipikus szövödmény. Fő tünetei a fejfájás, pulzáló exophthalmus, fülzúgás, remegés (27, 28). 4%-ban van intrakraniális vérzés, melyek fele előzetesen igazolt IC aneurizmából történt (25). Az átlag populációban a nem rupturált aneurizmak aránya 0,5-1% (28). A nagy és közepes méretű erek sérülnek leggyakrabban (29). Az aortaívból eredő proximális ágakból és a leszálló aortából eredő disztális erekből is indulhat vérzés. A kivizsgálás non-invazív technikákkal ajánlott: angio-MR, echo-Doppler. A cerebrovaszkuláris komplikációk megelőzését célzó sebészeti beavatkozások nem ajánlottak a sebészi kockázat és a ritka érrendszeri tünetek miatt. A beteg szempontjából túlzott aggodalmat kelthet, ha tud az aneurizmáról, hiszen nem tehet semmit ezzel kapcsolatban. A nagy vagy gyorsan növekvő aneurizmat szorosan kell monitorozni. Az életveszélyes érelváltozások sebészi indikációt jelentenek a sebészi kockázat ellenére (32). A perioperatív mortalitás nem kiugróan magas, de a posztoperatív vérzéses és a grafthoz köthető szövödmények jelentősek. A sikeres műtéti megoldások ellenére a túlélést csökkentik (32).

A colon sigmoideus perforáció a leggyakoribb gastrointestinális szövödmény (30, 34, 41). Multiplex colon perforációnak és az anasztomózis elégtelenségének nagyobb az esélye, ha a szegmentális rezekciót azonnal helyreállítják (35). Ezért javasolt szegmentális rezekciót követően előbb colostomát, majd szekunder anasztomózist kialakítani. Ajánlják a preventív totális colectomiát is a rekuráló colon perforáció rizikója miatt (27). Ekkor ileo-rectális anasztomózist végeznek. A gasztrointesztinális szövödmények mortalitása kb. 2% az EDS IV-es típusú betegségben szenvedőknél (36). A terhesség növeli az uterus és érruptúra kockázatot, különösen az utolsó trimeszterben (38). Az anyai halálozás kb. 12%. A vajúadás, a szülés és közvetlenül a postpartum időszakban legnagyobb a rizikó, de ebben is eltérő eredményekről számolnak be (13, 37). 81 nő 183 terhességéből 12 halálos kimenetelű ér vagy uterus ruptúra fordult elő (36). Az EDS IV-es típusában a várandós nők speciális gondozást igényelnek.

A betegnek tisztában kell lenni a betegségével, a kockázatokkal. Magánál kell tartania a betegségre vonatkozó azonosító kártyát, mely tartalmazza a kockázataira vonatkozó adatokat, vércsoportját és a gondozó orvos elérhetőségét. Bizonyos sportokat nem űzhet. Érdemes ízületeket és homlokot védő pántot viselni. C-vitamin szubsztitúció ajánlott. Invazív diagnosztikus technikákat el kell kerülni (arteiográfia, endoszkópia). Szövödmény esetén hospitalizáció intenzív őrzőben javasolt. Érszövödmények kezelése minél egyszerűbb technikákkal ajánlott, a posztoperatív szövödmények minimalizálása érdekében. A posztoperatív megfigyelést prolongálni kell.

## Prenatális diagnosztika

Beteg szülőtől 50% az esély a betegség továbbadására. A de novo mutációk incidenciája is magas. A közölt esetek fele sporadikus.

A családban már ismert mutáció esetén a choriocentézis vagy amniocentézis elérhető. Ilyenkor figyelembe kell venni, hogy az anya betegsége esetén ezen vizsgálatok rizikója is nő.

Ismertetett leány betegünk klinikailag EDS vaszkuláris típusának és EDS kyphoscolioticus formájának is megfelel. A biokémiai és genetikai elemzés során igazolódott az EDS vaszkuláris típusa. Az EDS kyphoscolioticus irányában nem történt vizsgálat. A vizelet lysyl pyridinoline/hydroxylysil piridinoline arány vizsgálatát későbbiekben tervezzük. A diagnózis korai felállításának a jelentősége a megfelelő gondozás által elért lehető legjobb életminőségben rejlik. Újszülöttkorban és kis csecsemőkorban még kevés klinikai eltérést észlelünk. Például a csípőficam, dongaláb utal ízületi lazaságra. Később a mászni, járni tanuló kisdédnél az elesések, kisebb traumák kapcsán kialakuló bevérzések, sebészeti ellátást igénylő sebek és elhúzódó sebgyógyulás miatt feladatunk a háttérben betegség keresése. Ha a koagulopátiát és fizikai abúzust kizártuk, gondolni kell kötőszövetes betegségekre. Ebben az életkorban már találkozunk diagnosztikus klinikai tünetekkel. A betegségnek nincs specifikus terápiája, a gondozás tüneti.

## IRODALOM

1. van Meek' ren J. A.: De dilatibitate extraordinaria cutis. In: Observations Medicochirurgicae. Ger Fil Medicinae Studioso. Amsterdam: Ex Officina Henrici and Viduae Theodori Boom, (1682) 134-6.
2. Tschernogobow A.: Cutis laxa (Presentation at first meeting of Moscow Dermatologic and Venerologica Society, 13 November 1891). Mhft Prakt Dermatol (1892) 14, 76.
3. Ehlers E.: Cutis Laxa, Neigung zu Haemorrhagien in der Haut, Loekung mehrerer Articulationen. Dermatol Zeitschr (1901) 8, 173.
4. Danlos M.: Un cas de cutis laxa avec tumeurs par contusion chronique des coudes et des Mace De Lepinay. Bull Soc Franc Dermatol (1908) 19, 70.
5. Weber F. P.: The Ehlers-Danlos syndrome. Br J Dermatol Syph (1932) 25, 1319.
6. McKusick V. A.: The Ehlers-Danlos syndrome. In: Heritable Disorders of Connective Tissue, 2nd edn. St Luis: C. V. Mosby, 1960.
7. Beighton P., de Paepe A. et al.: Ehlers-Danlos syndromes: revised Nosology, Villefranche, 1997. Am J Med Genet (1998) 77, 31-37.
8. Steinmann B., Royce P. M., Superti-Furga A.: The Ehlers-Danlos syndrome. In: Royce PM, Steinmann B, eds. Connective Tissue and its Heritable Disorders. New York: Wiley-Liss (1993) 351-407.
9. Vuorio E., de Combrugghe B.: The family of collagen genes. Annual review of Biochemistry (1990) 59, 837-872.
10. Germain D. P., Herrera-Guzman Y.: Vascular Ehlers-Danlos syndrome. Ann Genet (2004) 47, 1-9.
11. Brinkman J.: Ehlers-Danlos syndrome. In: Burgdorf W. H. C., Plewig G, Wolff H. H., Landthaler M Braun-Falco's Dermatology 3rd ed. Heidelberg: Springer 2009 pp 677-680.
12. Germain D. P.: Ehlers-Danlos syndromes. Clinical, genetic and molecular aspects. Ann Dermatol Venerol (1995) 122, 187-204.
13. Pope F. M., Nicholls A. C.: Pregnancy and Ehlers-Danlos syndrome type IV. The Lancet, January 29 1983. 249-250
14. Pope F. M., Narcisi P., Nicholls A. C. et al.: COL3A1 mutations cause variable clinical phenotypes including acrogeria and vascular rupture. Brit J Dermatol. (1996) 135, 163-181.

15. Pope F. M., Nicholls A. C., Narcisi P. et al.: Type III. collagen mutations in Ehlers-Danlos syndrome type IV and other related disorders. *Clin Exp Dermatol.* (1988) *13*, 285-302.
16. Richard A. J., Narcisi P., Lloyd P. et al.: The substitution of glycine 661 by arginin in type III collagen produces mutant molecules with different thermal stabilities and causes Ehlers-Danlos syndrome type IV: *Med Genet* (1993) *30*, 690-693.
17. Narcisi P., Wu Y., Tromp G. et al.: Single base mutation that substitutes glutamic for glycine 1021 in the COL3A1 gene and causes Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Am J Med Genet* (1993) *46*, 278-283.
18. Tromp G., Kuivaniemi H., Stolle C. et al.: Single base mutation in the type III procollagen gene that converts the codon for glycine 883 aspartate in a mild variety of Ehlers-Danlos syndrome type IV. *J Biol Chem.* (1989) *264*, 19313-17.
19. Richard A. J., Lloyd J. C., Narcisi P.: A 27 Bp deletion from one allele of the type III collagene gene (COL3A1) in a large family with Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Hum Genet* (1992) *88*, 325-330.
20. Richard A. J., Ferguson C., Narcisi P., Lloyd J.: Two new mutations affecting the donor splice site of COL3A1 IVS37 and causing skipping of exon 37 in patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Hum Mol Genet.* (1994) *3*, 1901-1902.
21. Schwarze U., Schievink W. I., Petty E.: Haploinsufficiency for one COL3A1 allele of type III procollagen results in a phenotype similar to the vascular form of Ehlers-Danlos syndrome, Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Am J Hum Genet* (2001) *69*, 989-1001.
22. Loeys B. L., Chen J., Neptune E. R.: A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or 2. *Nat Genet* (2005) *37*, 275-81.
23. Loeys B. T., Schwarze U., Holm T. et al.: Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* (2006) *355* (8), 788-98
24. Karkos C. D., Prasad V., Mukhopadhyay U. et al.: Rupture of the abdominal aorta in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Vasc Surg.* (2000) *14*, 274-77.
25. Schievink W. I.: Cerebrovascular involvement in Ehlers-Danlos syndrome. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* (2004) *6*, 231-236.
26. Schievink W. I., Limburg M., Oorthuys J. W. et al.: Cerebrovascular disease in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Stroke* (1990) *21*, 626-632.
27. Germain D. P.: Clinical and genetic features of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Vasc Surg.* (2002) *16*, 391-397.
28. North K. N., Whiteman D. A., Pepin M. G. et al.: Cerebrovascular complications in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Ann Neurol* (1995) *38*, 960-964.
29. Bergqvist D.: Ehlers-Danlos type IV syndrome. A review from a vascular surgical point of view. *Eur J Surg* (1996) *162*, 163-170.
30. Shimaoka Y., Hayashi S., Hamasaki Y et al.: Patient with the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome, with a novel point-mutation in the COL3A1 gene. *J Dermatol* (2013) *40*(3), 226-228.
31. Coucke P. J., Willaert A., Wessels M. W.: Mutations in the facilitate glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome. *Nat Genet* (2006) *38*, 452-457.
32. Oderich G. S., Panneton J. M., Bower T. C.: The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. *J Vasc Surg* (2005) *42*, 98-106.
33. Barabas A. P.: Vascular complications in the Ehlers-Danlos syndrome, with special reference to the „arterial type” or Sack's syndrome. *J Cardiovasc Surg* (Torino) (1972) *13*, 160-167.
34. Kinnane J., Priebe C., Caty M. et al.: Perforation of the colon in an adolescent girl. *Pediatric Emerg Care* (1995) *11*, 230-232.
35. Freeman R. K., Swegle J., Sise M. J.: The surgical complications of Ehlers-Danlos syndrome. *Am Surg* (1996) *62*, 869-873.
36. Pepin M., Schwarze U., Superti-Furga A. et al.: Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl Med* (2000) *342*, 673-680.
37. Pope F. M., Nicholls A. C.: Pregnancy and Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Lancet* (1983) *1*, 249-250.
38. Peaceman A. M., Crikshank D. P.: Ehlers-Danlos syndrome and pregnancy: association of type IV disease with maternal death. *Obstet Gynecol* (1987) *69*, 428-431.
39. Sidhu-Malik N. & Burrows N. P.: Ehlers-Danlos syndromes. In: Harper J, Oranje A, Prose N Textbook of Pediatric Dermatology, 2nd edn Oxford: Blackwell (2006) 1647-1656.
40. Pope F. M., Martin G. R., Lichtenstein J. R. et al.: Patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV lack type III collagen. *Proc Natl Acad Sci USA* (1975) *72*, 1314-6.
41. Germain D. P.: Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orph J Rare Dis* (2007) *2*, 32.
42. Frank M., Albuissou J., Ranque B. et al.: The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Eur J Hum Genet* (2015) doi: 10.1038/ejhg.2015.32. (Epub ahead of print).

Érkezett: 2014. 11. 13.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 14.