

# Ehlers-Danlos Sendromu\*

Yard. Doç. Dr. Mehmet Salih GÜREL (1), Dr. Şerife GÜNEL KARAGÜLLE(2),  
Dr. Ümmühan KİREMİTÇİ (2), Dr. Alper ALYANAK (2),

## ÖZET

*Ehlers-Danlos sendromu (EDS) klinik olarak eklem laksibilitesi, deri hiperelastansibilitesi ve frajilitesi ile karakterize herediter konnektif dokü hastalığıdır. Klinik, genetik ve biokimyasal özelliklere göre yaklaşık 11 değişik alt gruba ayrılmaktadır. Ancak hastaların bazıları bu alt grupların herhangi birisine tam olarak uymayabilmektedir. Kırk yaşındaki erkek hasta yaralarının geç iyileşmesi ve iyileşen yaraların geniş izler bırakması nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Dermatolojik muayenesinde yüzde, sırtta, kollarda, bacaklarda ve ayak üstlerinde atrofik sikatrisler, eklemlerde hiperfleksibiliti ve kutis hiperelastika saptandı. Yapılan klinik ve laboratuvar değerlendirme sonucunda EDS tanısı konuldu. Ancak hastanın ailesinde ve yakınlarında benzer belirti ve yakınmaların olmadığından herediter geçiş tipi gösteremedik. Hastamız otozomal dominant geçiş özelliği dışında klinik olarak EDS Tip I ve VIII alt gruplarının özellikleri ile uyumluluk göstermekteydi. Tanı konulmasından iki yıl sonra nefes darlığı şikayeti ile tetkikler yapıldığında kalp yetmezliği ve kardiomyopati de saptandı.*

**Anahtar Kelimeler:** Ehlers-Danlos Sendromu, kalp yetmezliği, kardiomyopati

## SUMMARY

*Ehlers-Danlos syndrome is a heritable connective tissue disorder characterized clinically by joint laxity, skin hyperextensibility and fragility. It is classified into 11 different subgroups according to clinical, genetic, biochemical properties. However, some of the patients may not fit completely to one of these subgroups. 42 year old man presented to our polyclinic because of having late healing wounds and large scars of the healed wounds. Atrophic scars on the face, back, arms, legs, and dorsum of the feet, hyperflexibility of joints, and cutis hyperelastica was found of his dermatological examination. EDS diaonosis was established after the clinical and laboratory investigation. However, we could not demonstrate the inheritance type because his relatives didn't have similar signs and symptoms. Our patient's disease was suitable clinically to EDS type I and VIII subgroup properties in addition to autosomal dominant inheritance. Heart failure and cardiomyopathy was detected during the investigation for the breathlessness complaint after two years of the diagnosis.*

**Key Words:** Ehlers-Danlos syndrome, heart failure, cardiomyopathy.

## GİRİŞ

Elastik deri, kutis hiperelastika gibi sinonimleri bulunan Ehlers-Danlos Sendromu (EDS), bağ dokusunun genel kusuru sonucu derinin aşırı elastisitesi ve zedelenebilirliği, eklemlerde aşırı bükülebilirlikle karakterize kalıtsal heterojen bir hastalık grubudur (1, 2). Oldukça seyrek görülen bir tablo olup, tam sendrom daha da az görülür. Ancak hiçbir EDS grubuna uymayan tiplere de rastlan-

ılmaktadır (1). Bu çalışmada EDS tanısı konulan 40 yaşında erkek hastadaki semptomlar, bulgular ve sınıflandırmaya ait bilgiler sunulmaktadır

## OLGU

40 yaşında erkek hasta eklemlerinde tekrarlayan çıkıklar, derisinde yumuşaklık ve oluşan yaraların geniş izler bırakması nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Çocukluğundan beri travmalarla hemen deri altı kanamaları oluşup, yaraları geç iyileşiyor ve iyileştiğinde yerinde geniş izler bırakıyormuş. Zaman zaman omuz, el ve ayak bileklerinde çıkıklar olmuş. Parmakları kolay bükülüyormuş. 15 yaşında dişleri dökülmeye başlamış ve 25 yaşın-

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, Şanlıurfa (1)  
SB İstanbul Eğitim Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul (2)

\* Bu olgu sunumumuz 26.09.2000-01.10.2000 tarihinde Antalya'da yapılan XVIII. Ulusal Dermatoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

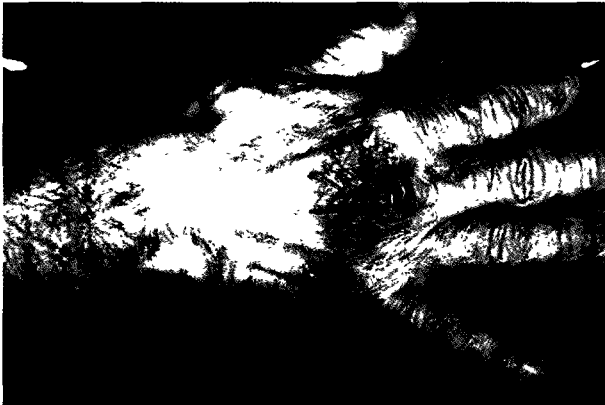


ağrısız 4 cm büyüklüğünde kitle saptandı (Resim 1). Ortopedi konsültasyonu yapıldığında her iki el bileği radioulnar ve her iki dirsek radius başında luksasyon mevcuttu. Her iki dizde bağ laksitesi, her iki ayakta hallux valgus deformitesi saptandı. Deriden alınan biyopsi örneğinin elastik ve kollagen boyaları kullanılarak incelenmesinde gerek epidermis ve gerekse dermisde belirgin patolojik özellik saptanmadı. Kesitlerde dermis normal kalınlıkta, elastik ve kollagen lifler normal yapıda olarak gözlemlendi.



dayken 2 dişi kalmış ve total protez yaptırmış. Hastanın özgeçmişinde 15 yaşında kafa travması sonrasında sağ gözde görme kaybı, 20 yaşında sağ el 4. ve 2. parmakta travmatik kırıklar 2. parmak distalinde amputasyon olmuş ve 21 yaşında inguinal herni ameliyatı geçirmiş. Ameliyatlar sonrası yarası uzun süre iyileşmemiş.

Dermatolojik muayenede yüzde sırta, kollarda, bacaklarda ve ayak üstlerinde çok sayıda atrofik sikatrisler görüldü (Resim 1). Travmaya maruz kalan diz ,dirsekler ve el üzerinde geniş ekimoz alanları mevcuttu (Resim 2). Eklemlerde hiperfleksibilite (Resim 3) ve cutis hiperplastika saptandı (Resim 4-5). Deri yüzde 5 cm, ön kol fleksör yüzde 3 cm kadar çekilebiliyordu. Alında deri laksisite ve fazlalıktan dolayı deri kıvrımları gözlenmekteydi (Resim 6) Her iki diz ve dirseklerde, ayak bileklerinde sert kemiğe fikse nodüler oluşumlar gözlemlendi. Sol diz altında yumuşak, sınırları belirgin olmayan, mobil



Göz muayenesinde sağ gözde 0,1 ambliyopi ve sol gözde 0,8 miyopi; funduskopide sağ papilla altındaki vende miyelinizasyon, sağ korneada eski travmalara bağlı nefelyonlar saptandı. Bunların dışında göz hareketleri ve pupilla refleksleri normal olarak bulundu. Rutin laboratuvar tetkiklerinde anomali saptanmadı. Sınırdaki zeka geriliği saptandı. Hastanın yakınlarında, ailesinde ve iki oğlunda benzer belirtiler ve rahatsızlığı olanlar yoktu. Akciğerlerin oskültasyonunda solunum sesleri doğal, kalpte dinlemekle ek ses ve üfürüm duyulmuyordu. EKG de D3 de T(-), AVF de T bifazik saptandı.



Hasta 2 yıl sonra nefes alamama nedeniyle tekrar polikliniğimize başvurduğunda dispneik ve siyanoze idi. TA 180/100 mmHg. Kalp sesleri ritmik. S3(+). Apexte 2/6 sistolik sulf(+). Solunum sesleri doğal. EKG de AVL de T negatifliği .Batin US de 3 cm hepatomegali(+), 2 cm splenomegali görüldü. Telegrafide kalp toraks indeksi kalp lehine artmıştı, akciğerde ekmeğin görünümünde arborizasyon artışı gözlemlendi. Ekografide: kalp boşluklarında genişleme, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında orta derecede azalma, MY 2(+), TY 2(+) saptandı. Bulgular pulmoner hipertansiyon, kardiomyopati ile uyumlu olarak değerlendirildi. Kronik hastalık anemisi dışında laboratuvar tetkiklerinde bir anomali bulunmadı. Sağ ve sol gözde optik atrofi ve orta derecede bilateral işitme kaybı saptandı. Hastamız halen kardioloji birimince takip edilmektedir.

## TARTIŞMA

EDS, genetik geçişli kollajen yapımında bozukluklar veya enzim disfonksiyonlarıyla deri, kardiovasküler, kas-iskelet, göz, gastrointestinal sistemde değişik belirti-



lerle karakterize bir hastalık grubudur. EDS 11 kadar alt gruba ayrılmışken, 1998 yılında Beighton tarafından sınıflandırma yeniden düzenlenmiş ve her tip için major ve minör tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu sınıflandırmada numerik değerler yerine klasik, hipermobilitate, vasküler, kifoskolyozis, artrokalazya, dermatosparaksis şeklinde altı EDS alt grubu tanımlanmıştır (Tablo 1). Daha önce X'e bağlı EDS (Tip V), periodontitis EDS (Tip VIII), fibronektin eksikliği olan EDS (Tip X), familial hiper-mobilitate sendromu(Tip XI), progeroid EDS, şeklinde sınıflandırılan formlar diğer formlar adı altında aynı grupta toplanmıştır(2, 3).

EDS düşünülen bir hastanın muayenesinde deri elastisitesi, eklemlerin aşırı bükülebilirliği, ekimozlar, doku fragilitesi, mitral valve prolapsusu, eklem ağrıları, kifoskolyozis ve psödötümör ve kalsifikasyonlar yönünden araştırılmalıdır (Tablo 2).

Olgumuzda herni ameliyatı sonrasında yaraların uzun süre iyileşmediği, en ufak travma ile geniş ekimoz alanlarının oluştuğu ve sigara kağıdı benzeri atrofik sikatrizerin oluştuğu gözlemlendi. Vasküler tipte daha fazla olmak üzere klasik tip EDS olgularında da gerek cerrahi müdahale gerektiren, gerekse post-operatif komplikasyon olarak herni, kanamalar, organ rüptürleri görülmekte ve çoğu zaman yaşamı tehdit edici ciddi seyretmektedir (4).

Başta dirsek çevresi olmak üzere travma alan alanlarda görülen molluskoid psödötümörler olgumuzda diz altında ortaya çıkmıştır. Psödötümörler bağ dokusu septumlarının yırtılması sonucu yağ dokusunun fıtık yapmasıyla oluşur. Bunlar lipid içerirler, fibröz ve çoğu kez kalsifiye duvarları var. EDS olgularında yüz ilgi çekicidir. Gözler ve burun delikleri açıktır. İleri yaşlarda göz altı kıvrımları fazlalır. Alında eklemler bölgelerinde üst üste gelmiş deri kıvrımları görülebilir. Eklemlerde değişik derecelerde aşırı bükülebilirlik görülür. Örneğin hasta kolunu sırtından uzatıp kulağını tutabilir, veya parmaklar bileğe degecek kadar bükülebilir. Minor travmalarla geniş ekimotik alanlar oluşur.

Olgumuzda erken yaşlarda başlayıp 25 yaşına kadar tüm dişlerin dökülmesi şiddetli periodontitisle seyreden EDS Tip VIII düşündürdü. Klasik tip (EDS tip I-II) deki aynı bulgulara ek olarak periodontitisin görüldüğü EDS tip VIII iyi bilinen ve sık olarak görülen bir form değildir. Hatta Klasik tipin dışında ayrı bir antite olup olmadığı da tartışmalıdır (5).Dişlerin döküldüğü periodontit dönemiyle ilgili bir gözlemimiz ve kaydımız olmadığından olgumuzun klasik tip (EDS tip I-II) veya EDS tip VIII olup olmadığına kesin karar veremedik. Ancak olgumuz periodontit dışında tamamen klasik EDS (Tip I ve II) ile uyumluydu. Otozomal dominant geçişli ortaya çıkan EDS tip I-II veya VIII ile ilgili hiçbir belirti, olgu-

Tablo 1: EDS tipleri ve bulgular (3, 6)

EDS Tipi	Major kriterler	Minör kriterler	Geçiş	Etyoloji
Klasik Tip: Gravis(EDS Tip I) Mitis(EDS TipII)	Deri hiperekstansibilitesi Geniş atrofik skarlar Eklemlerde hipermobilite	Yumuşak kadifemsi deri Molluscoid psödötümörler Eklemlerdeki hipermobiliteye bağlı komplikasyonlar(skolyoz, pes planus, luksasyon, dislokasyon) Subkutan kalsifikasyonlar Hipotonik kaslar Kolay oluşan ekimozlar Post- operatif herniler Ailede benzer olgular Yorgunluk Kardiak defektler	OD	COL5A1 ve COL5A2 genlerinde mutasyona bağlı Kollajen tip V de defekt
Hipermobilite Tipi (EDS Tip III)	Deri hiperekstansibilitesi Eklemlerde hiper mobilite Yumuşak kadifemsi deri	Tekrarlayan eklem dislokasyonları Kronik eklem, ekstremitte ağrıları	OD	Bilinmiyor
Vasküler Tip (EDS Tip IV)	İnce şeffaf deri Arteryal, intestinal, uterin frajilite ve ruptür Şiddetli ekimozlar Yüzdeki subkutan yağ dokusunun azalmasına bağlı karakteristik yüz görünümü	Akrogeria Küçük eklemlerde hipermobilite Tendon ve kas rüptürü Talipes ekinovarus Varislerin erken yaşlarda ortaya çıkışı AV fistüller Pnömotoraks Gingival resesyon Ailede benzer olgular ve ani ölümler	OD	COL3A1 geni tarafından kodlanan Kollajen tip III de defekt
Kifoskolyoz Tip (EDS Tip VI)	Generalize eklemlerde laksite Doğumda şiddetli kas hipotonisi Doğumda kifoskolyozis Skleral frajilite ve okuler glob rüptürü	Atrofik skarlı doku frajilitesi Kolayca ortaya çıkan ekimoz Arteryal rüptür Marfanoid görünüm Mikrokornea Osteopeni Ailede benzer olgular	OR	PLOD genindeki mutasyon sonucu, Kollajeni modifiye eden lizil hidroksilaz enziminin eksikliği
Artrokalazyza Tip (EDS Tip VIIA)	Tekrarlayan subluksasyonlu şiddetli generalize	Deri hiperekstansibilitesi Atrofik skarlı doku frajilitesi Kolayca ortaya çıkan ekimoz	OD	COL1A1 ve COL1A2 geninde

**Tablo 2:** EDS olgularından sistemlerdeki bulgular ve değerlendirmeleri

Bulgu	Muayene
Deri elastisitesi	Ön kol fleksör yüzdeki deri çekilebildiği noktaya kadar çekilir ve ölçülür.
Kardiovasküler sistem	Ekokardiografik, MRI ile mitral valve prolapsusu, aort dilatasyonu yönünden araştırılmalıdır.
Ortopedi	kifoskoloz, dermatosparaksis araştırılmalı, eklem ve ekstremitte ağrıları araştırılmalı, grafileri çekilmeli
Doku frajilitesi ve ekimozlar	sigara kağıdı atrofik skarlar ve ekimozlar. diz, dirsek, alın ve çenede aranmalıdır
Eklem hiperekstansibitesi, hiper mobilitesi	5 puan veya üzeri hiper mobilitate olarak değerlendirilir. El 5.parmağın 90 derece üzerinde pasif dorsifleksiyonu (Her el için 1 puan) Ön kol fleksör yüzeyine başparmağın pasif apposizyonu (Her el için 1 puan) Dirseklerin 10 derece üzerinde hiperekstansiyonu (Her dirsek için 1 puan) Dizlerin 10 derece üzerinde hiperekstansiyonu (Her diz için 1 puan) Dizler kırılmadan gövdenin öne doğru fleksiyonu ile avuç içinin yere değdirilebilmesi ( 1 puan)

muzun ailesinde veya akrabalarında gözlenmemiştir. Bu durumda hastalığın olgumuzda mutasyonla oluştuğunu düşündük.

Hastalığın tanısı klinik belirtilere ve aile anamnezine dayanılarak konulur. Genellikle tanıda değil, tiplendirilmede sorun yaşanabilir. Histopatolojide dermal kollajende hafif bir azalma vardır, kıvrımlı ve düzensiz görülür. Elastik liflerde göreceli bir artış vardır, ancak normal yapıdadırlar. Dolayısıyla biyopsi tanıda çok yardımcı değildir. Eğer genetik inceleme yapılabilirse etyopatogenezdaki gen veya enzim defektleri ortaya konabilir. Hastalığın özel bir tedavisi yoktur. Vasküler tip EDS dışında hastalar normal yaşam sürdürebilirler. Ortalama yaşam süresi normal popülasyondan farklı değildir. Hastalara genetik danışma önerilmelidir (1).

## KAYNAKLAR

- 1- Tüzün Y, Aydemir E: Genodermatozlar. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir AH, Baransü O, eds. Dermatoloji. 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1994:597-8.

- 2- Odom RB, James WD, Berger T: Ehlers-Danlos syndromes. Andrews' diseases of the skin : clinical dermatology. 9th /. Philadelphia: Saunders, 2000:641-3.
- 3- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wensrup RJ. 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.
- 4- Freeman RK, Swegle J, Sise MJ. The surgical complications of Ehlers-Danlos syndrome. Am Surg 1996;62:869-73
- 5- Wenstrup RJ: Heritable Disorders of Connective Tissue With Skin Chances. In: Freedberg IM, Fitzpatrick TB, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th/. New York: Mc Graw-Hill Health Professions Division, 1999:1839-43.
- 6- Burrows NP. The molecular genetics of the Ehlers-Danlos syndrome. Clin Exp Dermatol 1999;24:99-106.