

Anna-Kaisa Hupponen

EHLERS-DANLOSIN OIREYHTYMÄ JA PÄÄNAHAN  
KALKKIKERTYMÄT NUORELLA NAISELLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Anna-Kaisa Hupponen

EHLERS-DANLOSIN OIREYHTYMÄ JA PÄÄNAHAN  
KALKKIKERTYMÄT NUORELLA NAISELLA

Turun yliopisto

Kevätlukukausi 2021

Vastuhenkilö: Sisätautiopin professori Hannu Järveläinen

*Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä.*

TURUN YLIOPISTO  
Läketieteellinen tiedekunta

HUPPONEN, ANNA-KAISA: Ehlers-Danlosin oireyhtymä ja päänahan kalkkikertymät nuorella naisella

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 9 s.  
Sisätautioppi  
Maaliskuu 2021

---

Tutkielman aiheena on Ehlers-Danlosin oireyhtymä. Tutkielman tarkoituksena on tehdä Ehlers-Danlosin oireyhtymästä tapauselostus vertaisarvioituun aikakauslehteen.

Tutkielman aineistona on käytetty Pubmed-tietokannassa julkaistuja kansainvälisiä artikkeleita. Potilastapauksen laatimisen menetelmänä on haastateltu potilasta, sekä potilaan sairauskertomusten pohjalta laadittu tapauselostus.

Ehlers-Danlosin oireyhtymät ovat kliinisesti ja geneettisesti vaihtelevasti periytyvä monimuotoinen sidekudossairauksien tautikokonaisuus. Nykyisin ne luokitellaan 13 alatyypin taustalla olevan geneettisen häirön perusteella. Yleisimpiä alamuotoja on hypermobiili ja klassinen muoto. Kliinisistä löydöksistä tavallisimpia ovat nivelten yliliikkuvuus, ihon liiallinen venyntyminen ja yleistynyt sidekudoksen hauraus. Kudoshaurautta esiintyy ihon lisäksi monissa muissakin elimissä, esimerkiksi verisuonissa, joiden repeytyminen voi johtaa henkeä uhkaaviin tilanteisiin. Ehlers–Danlosin oireyhtymää sairastavilla voidaan tavata taustalla olevan geenimutaation mukaan lukemattomia muitakin löydöksiä. Ehlers-Danlosin oireyhtymää sairastavilla potilailla tavataan myös useita huonommin tunnettuja oireyhtymän ilmenemismuotoja, jotka eivät aina herätä edes epäilyä sen mahdollisesta olemassaolosta. Kuvaamme nuoren naisen, jolla todettiin hypermobiili Ehlers–Danlosin oireyhtymä ja sen yhteydessä hämmennystä herättäneet päänahan kalkkikertymät.

Asiasanat: Ehlers-Danlosin oireyhtymät/syndroomat, sidekudos, yliliikkuvat nivelet, periytyvät sidekudossairaudet

## 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 yliliikkuvuus, ihon liiallinen venyminen ja yleistynyt sidekudoksen hauraus, joka ilmenee vaihtelevasti eri elinten, muun muassa verisuonten repeytymistäipumuksena. Ehlers–Danlosin oireyhtymää sairastavilla voidaan tavata taustalla olevan geenimutaatioon 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 syntyyn 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 arprien lisääntynyt esiintyminen (4). Oireyhtymät nimettiin tanskalaisen ihotautilääkärin Edvard Ehlersin ja hänen ranskalaisen kollegansa Henri-Alexandre Danlosin mukaan. Kumpikin heistä kuvasi 1900-luvun alussa sairauskokonaisuuden, 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 venymistai-pumuksen ja haurauden ohella nivelten yliliikkuvuus. 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 ole-massaolosta (11,12).

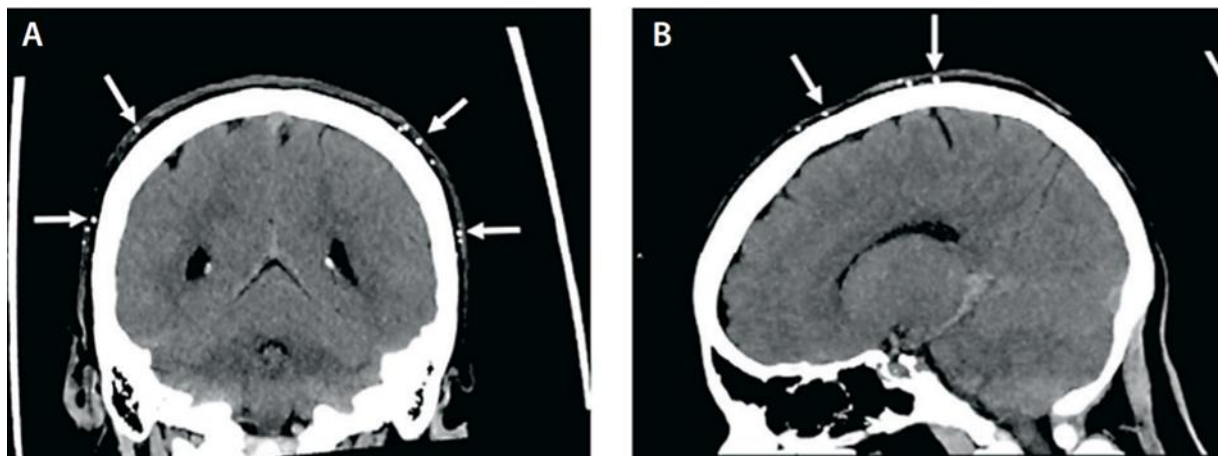
EDS-potilailla voi myös olla löydöksiä, joita ei osata yhdistää EDS:ään. Eräässä tapausselos-tuksessa naispuolisella EDS-potilaalla todettiin mammografiassa epätavallista rintojen kalk-kikertymämuodostusta niihin oletettavasti kohdistuneiden mikrotraumojen seurauksena (13).

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

Alatyyppi	Geeni- virhe	Proteiini	Periy- tyminen	Ilmeneminen
1. Klassinen EDS	Yleensä <i>COL5A1</i> , <i>COL5A2</i> Harvoin <i>COL1A1</i>	Tyypin V ja Tyypin I kollageeni	AD	Yleistynyt nivelten yliliikkuvuus, venyvä iho, atrofinen arpeutumisen
2. Klassista muistutava EDS	<i>TNXB</i>	Tenaskiini X	AR	Venyvä iho ilman atrofista arpeutumista, nivelten yliliikkuvuus, mustelmataipumus ja spontaanit ekkymoosit
3. Sydänläppä EDS	<i>COL1A2</i>	Tyypin I kollageeni	AR	Vaikea, etenevä sydänläppävika, venyvä ja ohut iho, atrofiset arvet, mustelmataipumus, nivelten yliliikkuvuus (yleistynyt tai pienet nivelet)
4. Vaskulaarinen EDS	Yleensä <i>COL3A1</i> Harvoin <i>COL1A1</i>	Tyypin III ja Tyypin I kollageeni	AD	Valtimorepeämä (komplikaatio) nuorella iällä, spontaani mahasuolikanavan perforaatio tai repeämä, kohdun repeämä raskauden aikana karotiko-kavernoottisen fistelin (caroticocavernotica) muodostuminen ilman edeltävää traumaa
5. Hypermobiili EDS	Tuntematon	Tuntematon	AD	Yleistynyt nivelten yliliikkuvuus, yleistynyt sidekudoshäiriö, luustolihaskomplikaatioita (kipu, spontaani sijoiltaanmeno), ei epätavallista ihon haurautta
6. Artrokalktinen EDS	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Tyypin I kollageeni	AD	Synnynnäinen bilateraali lonkkien dislokaatio, vaikea yleistynyt nivelten löysyys, monia luksaatioita, venyvä iho
7. Dermatosparaktinen EDS	<i>ADAMTS2</i>	ADAMTS 2	AR	Äärimmäinen ihon hauraus, tyypilliset kasvonpiirteet, löysä, roikkuva iho, korostuneet palmaarirypyt, vakava haava-alttius, ihonalaiset hematoomat ja verenvuodot, napatyvät, postnataali kehityshäiriö, lyhyet raajat ja sormet
8. Kyfoskolioottinen EDS	<i>PLOD1</i> <i>FKBP14</i>	LH1 FKBP22	AR	Kyfoskolioosi nuorella iällä, yleistynyt nivelten löysyys ja luksaatioita, lihasten hypotonia
9. Hauras sarveiskalvo - oireyhtymä	<i>ZNF469</i> <i>PRDM5</i>	ZNF469 PRDM5	AR	Ohut sarveiskalvo, sarveiskalvon repeytyminen, aikaisin kehittynyt sarveiskalvon rappeuma, siniset skleerat
10. Spondylodysplastinen EDS	<i>B4GALT7</i> <i>B3GALT6</i> <i>SLC39A13</i>	$\beta$ 4GalT7 $\beta$ 3GalT6 ZIP13	AR	Lyhytkasvuisuus, lihasheikkous, raajojen taipuisuus

11. Muskulokontraakturaalinen EDS	<i>CHST14</i> <i>DSE</i>	D4ST1 DSE	AR	Synnynnäinen multippeli lihasjäykkyys, tyypilliset kasvopiirteet, venyvä iho, nivelten yliikkuvuus, arvet
12. Myopaattinen EDS	<i>COL12A1</i>	Tyypin XII kollageeni	AD tai AR	Lihasteikkous, lihasatrofia, proksimaalisten nivelten jäykkyys, distaalisten nivelten yliikkuvuus
13. Periodontaalinen EDS	<i>C1R</i> <i>C1S</i>	C1r C1s	AD	Vakava parodontiitti nuorella iällä, ienten hyperplasia ja hampaiden irtoaminen, säärihottuma

AD = autosomaalinen vallitseva; ADAMTS-2 = a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 2; AR = autosomaalinen peittyvä;  $\beta$ 3GalT6 =  $\beta$  1,3-galactosyltransferase 6;  $\beta$ 4GalT7 =  $\beta$ 1,4-galactosyltransferase 7; C1r/s = complement component 1r/s; CHST14 = carbohydrate sulfotransferase 14; COL5A1 = collagen type V  $\alpha$ 1 chain gene; COL5A2 = collagen type V  $\alpha$ 2 chain gene; COL1A1 = collagen type I  $\alpha$ 1 chain gene; COL1A2 = collagen type I  $\alpha$ 2 chain gene; COL3A1 = collagen type III  $\alpha$ 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 = lysyylhydroksylaasi 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



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

## Oma potilas

Kolmekymmentäyksivuotiaalle naiselle ilmaantui äkillisesti intensiivinen, repivä päänsärky, ja hän muuttui sekavaksi. Potilas toimitettiin ambulanssilla keskussairaalan päivystykseen, missä päänsärlyn syyksi varmistui vasemman nikamavaltimon (arteria vertebralis) dissekoituminen. Potilaalle aloitettiin varfariinihoito aivoinfarktin 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 yliliikkuvuudesta ja polvi-, nilkka-, olka- sekä leukaniveltensä taipumuksesta mennä sijoiltaan. Hän mainitsi myös, että monilla hänen isänsä puolen sukulaisilla, muun muassa isän veljellä eli potilaan sedällä esiintyi nivelten yliliikkuvuutta. Lisäksi potilaan kolmesta veljestä nuorimman nivelet olivat yliliikkuvat.

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 varttinäluuhun kiinni.

Beightonin kriteerien perusteella potilas sai täydet 9/9 pistettä (TAULUKKO 3) (14). Kliinisen tutkimuksen yhteydessä potilaalla havaittiin myös polven sisäsyryllä 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 todetun EDS:n perusteella pääteltiin, että potilaan pään alueen ihonalaiset kalkkikertymät johtuivat kovakouraisen hiusten harjaamisen aiheuttamista mikrotraumoista ja niiden patologisesta korjautumisesta, joka liittyi EDS:ään.

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

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 suorilla jaloilla	1	
Maksimipistemäärä Nivelten yliikkuvuus (hypermobiliteetti) yli 4	9	

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

Veren hemoglobiinipitoisuus	125 g/l
Veren leukosyyttipitoisuus	6.0 E9/l
Veren trombosyyttimäärä	386 E9/l
Plasman kaliumpitoisuus	3.6 mmol/l
Plasman natriumpitoisuus	141 mmol/l
Plasman kreatiniinipitoisuus	54 mmol/l
Seerumin ionisoituneen kalsiumin pitoisuus	1.25 mmol/l
Plasman parathormonin paastoarvo	49 ng/l
Plasman kalsidiolipitoisuus	61 nmol/l

## Pohdinta

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

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

Potilaamme ilmiäsi ei kuitenkaan sopinut näihin sairauksiin (15). Hänellä ei esimerkiksi ollut osteogenesis imperfectalle ominaisia luusto-ongelmia eikä hän näyttänyt ulkoisesti Marfanpotilaalta (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. Tästä kertoi myös polven sisäsyryältä poistettuun luomeen liittynyt haavaompeleiden repeytyminen.

Potilaallamme todetut löydökset sopivat ensisijaisesti hypermobiiliin EDS:ään, joka on klassisen alatyypin ohella yleisin oireyhtymän alatyppi (6,15,18). Toisin kuin muiden alatyypien, hypermobiilin EDS:n geenivirhe on toistaiseksi tuntematon taudinkuvan heterogeenisuuden vuoksi (6). Siksi hypermobiilin EDS:n diagnoosia ei ole toistaiseksi mahdollista varmistaa tietyllä spesifisellä geenitestillä, vaan sen diagnoosi perustuu kliinisiin löydöksiin ja positiiviseen sukuhistoriaan (6). Näin tehtiin myös oman potilaamme tapauksessa.

Hypermobiilin EDS:n kliinisiä kriteereitä ovat muun muassa yleistynyt nivelten yliliikkuvuus 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 kalkkikertymistä (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 yliliikkuvuus on yleinen löydös EDS-potilailla. Nivelten yliliikkuvuuden vaikeuden arviointiin käytetään Beightonin kriteereitä (TAULUKKO 3). Jos kokonaispistemäärä on yli 4/9, kyseessä on nivelten yliliikkuvuusoireyhtymä. EDS-alityyppeihin 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 Søborg 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, Albuisson 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.