

Lausunto Ehlers-Danlos tyyppi III:n taudinkuvasta

Taustaa

EDS potilasyhdistys ja yksittäinen potilas ovat lähestyneet HYKS harvinaissairauksien yksikköä ja pyytäneet lausuntoa, minkälainen sairaus Ehlers-Danlos tyyppi III (hypermobility type) on, jotta tätä voitaisiin käyttää mm. liitteenä Kelalle tiedoksi.

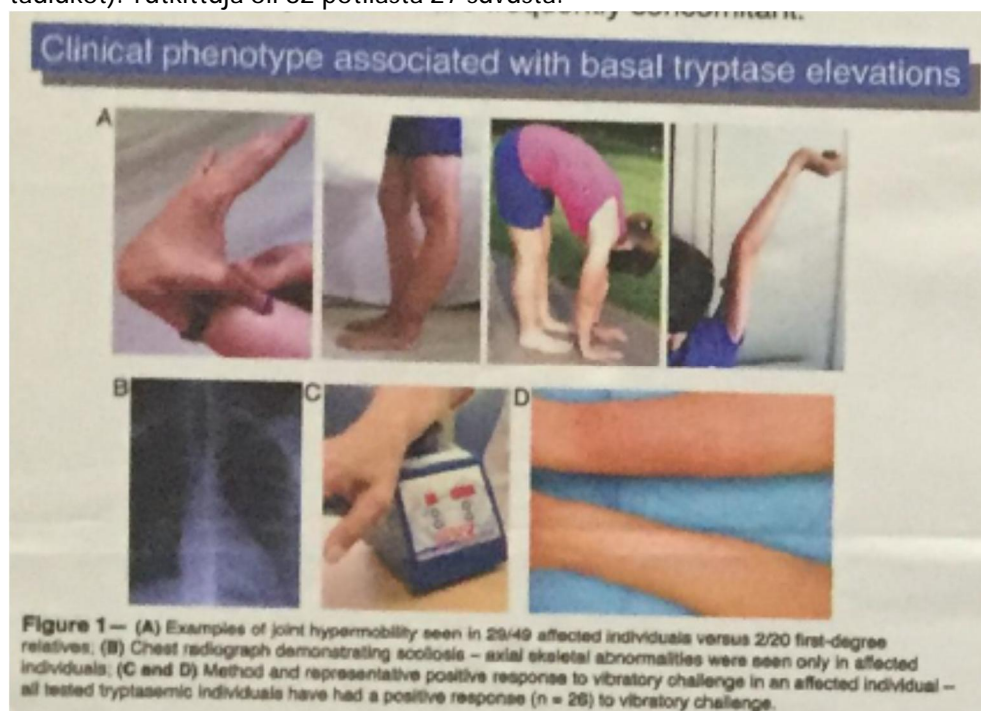
Ongelmana diagnostiikassahan on jo vuosia ollut, että toisaalta mikään EDS III:n käytössä (esim. Beightonin ja Brightonin kriteeristöt) oleva, pääasiassa hypermobiliiteettiin ja sen mittaamiseen keskittyvä diagnosikriteeristö ei ole korkealuokkaisen sensitiivinen ja spesifinen (toisen kasvaessa toinen heikkenee).

Lisäksi EDS III-kriteereitä täyttävillä potilailla on usein samanaikaisesti myös 1) fibromyalgian/ yleistyneen vaikean kipuoireyhtymän / myofaskiaalisen kipuoireyhtymän, 2) kroonisen väsymysoireyhtymän (Systemic Exertion Intolerance Disease/ myalgic encephalitis) ja usein myös heikosti klassifioitavissa olevien perifeeristen sensoristen neuropatioiden samanaikainen diagnoosi.

Nämä usein kyseenalaistetut, vaikkakin epidemiologisesti kiistattomat ja varsin yhtenäiset oireyhtymät näyttävät voimakkaasti assosioivan keskenään epidemiologisesti, myös kirjallisuudessa.

Alfa-tryptasemia


Toistaiseksi vasta tieteellisten kokouksien posterina on julkaistu (ainakin Clinical Immunology Society, North American Conference, Boston, USA, 4/16) NIAID, NIH, Bethesda, MD, USA:n tutkimusryhmän (Jonathan J Lyons, Joshua D Milner et al.) tulokset kyseisestä oireyhtymäryvästymää sairastavien - EDS III:n osalta noin 50%:a potilaista selittävästä geneettisestä oireyhtymästä - alfa-tryptasemiasta (taudinkuvasta katso kuva 1, taulukot). Tutkittuja oli 82 potilasta 27 suvusta.



Kuva 1. Tyypillisiä statuslöydöksiä. Nivelten hypermobiliiteetti oli yleisempää, vaikkei aina esiintyvää (A), samoin kuin skolioosi (B) ja värinäntunnon häiriöt (C ja D).

Table 1. Clinical phenotype of α tryptasemia in 27 families dominantly inheriting multiple α tryptase copies on a single allele

Clinical phenotype	N (%)	family
Mast cell mediator symptoms	48/82 (56)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27
Systemic*	27/82 (33)	
Anaphylaxis	17/82 (21)	
Systemic vasovagal reaction	11/82 (14)	
Cutaneous	42/82 (51)	
Urticaria/angioedema	24/82 (29)	
Flushing/Warmth	35/82 (43)	
Classical allergy	59/82 (72)	
Allergic rhinitis	32/82 (39)	
Asthma	27/82 (33)	
Drug allergy	29/82 (35)	
Food Allergy	28/82 (34)	
Immediate hypersensitivity	26/82 (32)	
EoE	6/82 (7)	
GI manifestations	59/82 (72)	
GERD	35/82 (43)	
IBS (Rome III)	27/82 (33)	
Connective tissue abnormalities	54/82 (66)	
Hypomobility	21/82 (26)	
Beighton >5	6/11	
Scoliosis	17/82 (21)	
Retained primary dentition	19/82 (23)	
Congenital skeletal abnormality	13/82 (16)	
Neurologic complaints	63/82 (77)	
Chronic Pain	38/82 (46)	
Joints	29/82 (35)	
Axial (neck or back)	36/82 (44)	
Headache/body pain	47/82 (57)	
Neuropathic symptoms	19/82 (23)	
Orthostatic symptoms	26/82 (32)	
POTS	7/82 (9)	
Psychiatric/psychological manifestations	66/82 (80)	
Anxiety	37/82 (45)	
Panic attacks	15/82 (18)	
Depression	27/82 (33)	
Behavior disorder	14/82 (17)	
Brain Fog	35/82 (43)	
Memory	30/82 (37)	
Sleep	41/82 (50)	
Concentration	32/82 (39)	

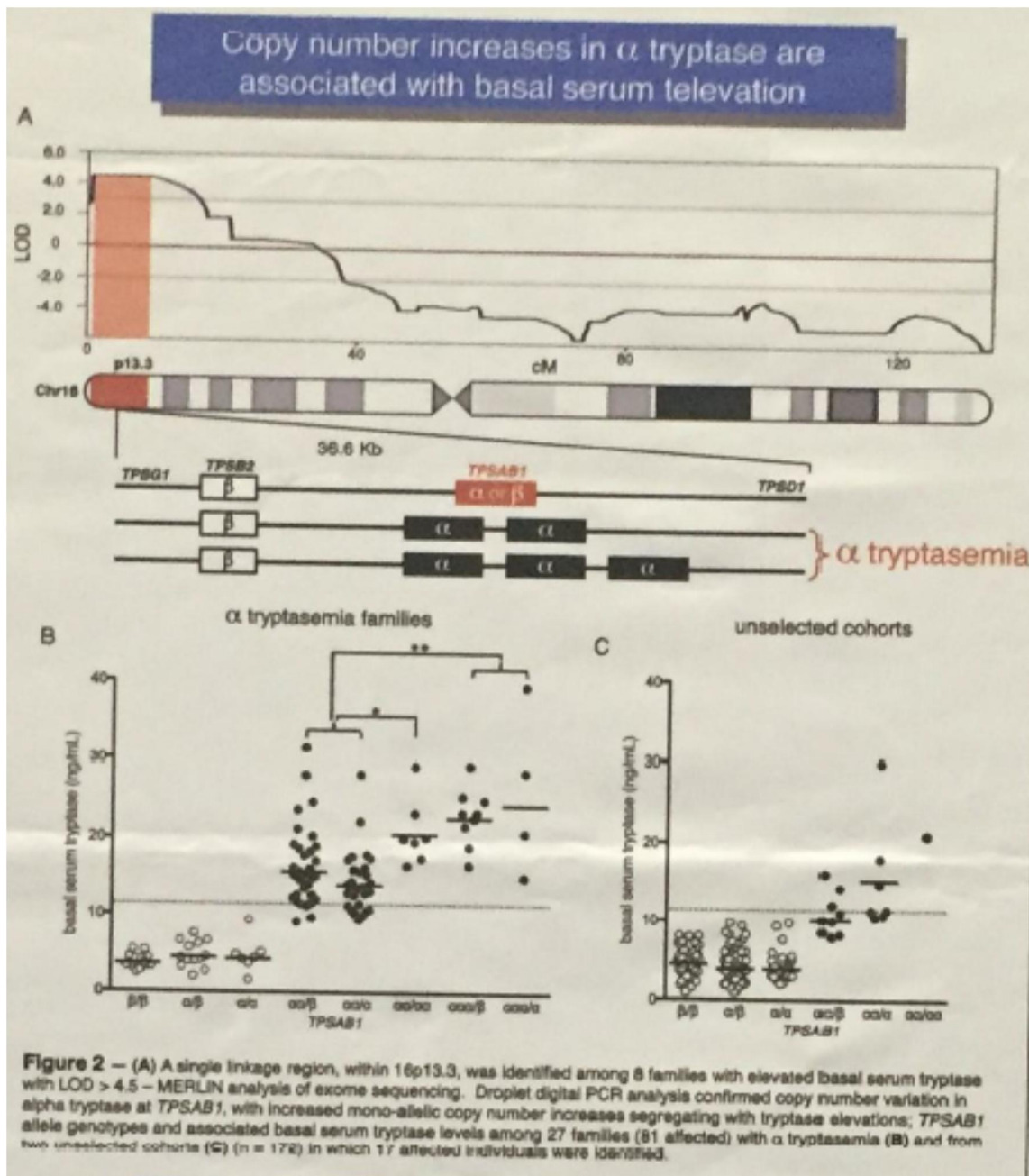
color key 

*28/82 reported 'diagnoses' of MCAS, EoE – Eosinophilic esophagitis; GI – gastrointestinal; GERD – Gastroesophageal reflux disease; IBS – Irritable bowel syndrome; Beighton – Beighton scoring performed as described (Ref. 512); POTS – Positional orthostatic tachycardia syndrome. Color key is shown as frequency of symptom within a family.

Taulukko 1. Taudinkuvan piirteet ja vaihtelu suvuttain. Huomioitavaa on selkeästi hypermobiliiden henkilöiden kuitenkin pienehkö osuus ja muiden oireiden runsaus.

Tyypillisiä olivat osalla (1/3-1/2 potilaista) suoraan tryptaasin tunnettuun patofysiologiaan liittyvät ilmiöt (anafylaksiat, voimakkaat reaktiot niveljalkaisten puremille, angiödeemat ja flushing), sekä allergiat ja/tai hankala astma >70%:lla, myös (moni)lääkeyliherkkyys oli yleistä (1/3). Yleisimpiä olivat kuitenkin EDS III:ksi aiemmin ristityssä sairaudessa usein nähtävät systeemiset oireet: maha-ruokatorvitakaisinvirtaus (GERD), ärtynyt paksusuoli, kuitenkin jonkinasteinen sidekudosoireilu, krooniset kipuoireyhtymät ja autonomisen hermoston toimintahäiriöt sekä psykiatriset ongelmat (masennus, ahdistus, persoonallisuushäiriöt, krooninen väsymys, ajatuksen sumeus, keskittymisvaikeudet ja unihäiriöt).

Kyseessä on siis alfatryptaasigeenin (*TPSAB1*) kopiolukumäärävaihteluun assosioiva sairaus. Normaaliväestössä alfatryptaasin, joka on syöttösolujen tuottama, parasiittipuolustukseen osallistuva enstyyymi, geenien lukumäärä yksilön genomissa vaihtelee 0-6 kappaleen välillä. Seerumin tryptaasin normaalin ylärajainen tai kohonnut taso ennusti voimakkaasti oireisuutta ja assosioi kopiolukumäärän vaihteluun (Kuva 2).



Kuva 2. Kopiolukumäärän vaihtelu ja seerumin tryptaasitasot.

Tutkimuksessa joko molemmilta vanhemmilta 2 geeniä tai toiselta vanhemmalta 3 geeniä perineellä todennäköisyys sairastaa hyvin lähisukuista oireyhtymää oli selkeästi koholla.

Tauti on siis varsin kompleksisesti periytyvä ja voi olla AR tai AD, jopa saman suvun sisällä. Tauti selittää monia EDS III:ksi aiemmin ristityn sairauden kummallisuuksia ja onkin todennäköistä, että vain pienehkön osan ns. EDS III-potilaista oireilu selittyy sidekudosgeenien vaihtelulla (*TNXB*, *COL*) ja on siis "todellista EDS III:a". Löydös selittää mm. myös miksi itse hypermobilius yksin heikosti erottaa monioireiset ja monioireettomat. Hoitoa ei sairauteen vielä ole spesifisti tarjolla, ilmeisimmin kehitystyön alla kuitenkin (Merck?). Diagnostiikassa S-trypt ennustaa vahvasti sairautta, mutta geenidiagnostiikan (joka oli viimeisen kirjoittajan Josh Milnerin, NIH mukaan vaativa pystyttää) metodeita ei ole vielä julkaistu eikä tutkimuksen löydöksiä vielä toistettu muissa tutkimuksissa.

Mikäli kopiolukumäärä toisessa alleelissa oli vähintään n=3, oli taudinkuvakin vaikeampi (Taulukko 2).

Increased α tryptase on a single allele is associated with greater symptom prevalence

Table 2. Comparison of clinical phenotypes among α tryptasemics with α tryptase duplications ($\alpha\alpha$) and those with triplication ($\alpha\alpha\alpha$) on a single allele.

	$\alpha\alpha$	$\alpha\alpha\alpha$	P-value
Serum tryptase, ng/ mL median (interquartile range)	14.5 (12.2-17.6)	23.1 (19.9-26.3)	<0.0001
Manifestation	N (%)	N (%)	P-value
IgE-mediated allergy	41/62 (66)	13/14 (93)	0.055
Systemic venom reaction*	9/62 (15)	4/14 (29)	0.243
Anaphylaxis	12/62 (19)	3/14 (21)	1.000
Cutaneous symptoms**	27/62 (44)	11/14 (79)	0.036
IBS (Rome III)	20/42 (48)	7/11 (64)	0.501
GERD	36/62 (58)	14/14 (100)	0.002
Connect tissue finding***	14/62 (23)	8/14 (57)	0.019
Scoliosis	12/62 (19)	4/14 (29)	0.476
Retained primary dentition	11/62 (18)	7/14 (50)	0.017
Chronic pain	43/62 (69)	12/14 (86)	0.326
Memory difficulty	19/62 (31)	8/14 (57)	0.073
Anxiety	23/62 (37)	5/14 (36)	1.000
Depression	19/62 (31)	5/14 (36)	0.755
Dysautonomia***	18/42 (43)	5/11 (45)	1.000

*Systemic immediate hypersensitivity reaction consistent with IgE-mediated venom allergy; **Defined as recurrent, episodic urticaria, angioedema, flushing, pruritus, and/or warmth without identifiable trigger; ***Connective tissue finding was defined as the presence of scoliosis, congenital deformity, or diagnosis of Ehler's Danlos, type III; ****COMPASS 31 composite score above the upper 95% CI of median established in an independent healthy control cohort.

Taulukko 2. Yhdessä alleelissa (yhdelta vanhemmalta) peritty kopiolumäärä n=3 ennusti vaikeampia oireita.

Tutkimustulosten perusteella tehty käsikirjoitus on arvioitavana korkealuokkaisissa lääketieteellisissä julkaisuissa.

Yleisyydestä ja vaikuttavista tekijöistä

Lausunto on pyydetty HYKS:n Harvinaissairauksien yksiköltä, mutta huomautettakoon että sairaus ei ole harvinainen. Riskialleelilukumäärien kantajia on väestössä vähintään 1/25:sta, oireilun puhkeaminen kantajalla liittyy prof Josh Milnerin ja Jonathan Lyonsin mukaan läheisesti edeltäneeseen voimakkaaseen negatiiviseen äkilliseen tai pitkäaikaiseen stressiin tai traumaan (*suull. tiedonanto*). Todennäköisesti tämä selittää myös kognitiivisen ratkaisukeskeisen psykoterapian vaikuttavuutta oireiden lievittämisessä aiemmin tehdyissä tutkimuksissa ja toisaalta epidemiologisia tietoja siitä, kuinka kohonnut kuolemanriski liittyy etenkin masennukseen, ahdistukseen sekä suisidaalisuuteen oireyhtymässä. Todennäköisesti potilaiden kuntoutuksen ja hoidon tulisikin olla moniammatillista ja huomioida niin geneettisten tekijöiden aiheuttama somaattinen sairastuvuus, toimintakyvyn usein voimakas alenema kuin mahdolliset laukaisevat psyykkiset tekijät.

Yhteenveto

EDS III:n diagnostiikka on voimakkaassa murroksessa ja korvaus- sekä työkyky- ja kuntoutuspäätöksiä sairaudessa tekevien Kelan ja vakuutuslääkäreiden olisi hyvä olla tietoisia viimeaikaisista löydöksistä ja seurata alan piakkoin mahdollisesti voimakkaassa muutoksessa olevaa kirjallisuutta mahdollisesti tarkentuvan diagnostiikan osalta.

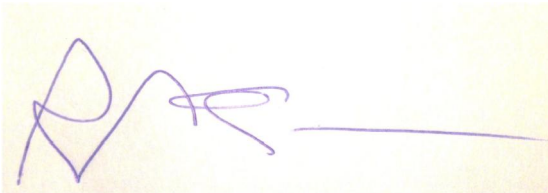
Lopuksi

Mainittakoon, että tässä lainaamani posterin kopio on laitettu laajaan jakeluun jo aiemmin (4-5/16) niin yliopistosairaaloidemme EDS III-potilaita arvioivien lääkäreiden, geneetikkojen, harvinaissairauksien yksiköiden kuin Kelan lääkäreiden keskuudessa.

Allekirjoittanut on nähnyt >20 vuoden kliinisellä yo-sairaalaaurallaan 100-200 EDS III-potilasta ja posterin kuvaama taudinkuva sopii erittäin hyvin näkemistäni potilaista valtaosaan. Kuitenkin tietoni uusista EDS III-diagnostiikan mahdollisista läpimurroista perustuvat edelleen vain posterin kirjoittajilta saatuihin ja posterin tietoihin, näiden pohjalta syntyvä lääketieteellinen artikkeli on edelleenkin vertaisarvioinnissa ja siksi niihin tulee suhtautua – vaikka ovatkin peräisin ehkä maailman arvostetuimmasta ja ainakin parhaimmin rahoitetusta lääketieteen alan tutkimuskeskuksesta – edelleen alustavina.

Kollegiaalisesti,

Helsingissä 31. toukokuuta 2016



Oyl Mikko Seppänen, dos, LKT

Sisätautien ja infektiosairauksien el

Harvinaissairauksien yksikkö, HYKS, HUS