

Ehlersi-Danlosi sündroom: kirjanduse ülevaade ja haigusjuhu kirjeldus

Elis Riin Tars-Hurt^{1,2}, Katrin Õunap^{2,3}

Ehlersi-Danlosi sündroom (EDS) on kliiniliselt ja geneetiliselt heterogeenne rühm sidekoehaigusi, millel on praegu teada 14 alatüüpi. EDSi esinemissagedus on 1 : 5000 kuni 1 : 20 000. Klassikalise EDSi korral leitakse muutus *COL5A1* või *COL5A2* geenis, mis kodeerib V tüüpi kollageeni. Kõige levinum on hüpermobiilne EDS, moodustades 80–90% kõigist EDSi juhtumitest, kuid sellel ei ole ainsana geenimuutus teada ning diagnoos põhineb ainult kliinilisel pildil. Varajane haiguse äratundmine ja diagnoosimine on vajalik elukvaliteedi parandamiseks ja adekvaatseks tüstistuste ennetuseks. Artiklis on antud ülevaade EDSi alatüüpidest ning 3 levinuma alatüübi sümptomitest, kaasnevatest haigustest, diagnostikast ja ravist. Kirjeldatud on ka ühte klassikalise EDSi haigusjuhtu. Tänu kliinilisele diagnoosile pöördus patsient EDSi ekspertkeskuse poole ning sai raviprotokolli raseduse jälgimise kohta. Selle tulemusena sünnitas ta 2 tervet last. Hiljem kinnitati EDSi diagnoos ka molekulaargeneetiliselt – patsiendil leiti *COL5A1* geenis patogeenne heterosügootne raaminihet põhjustav geenimuutus.

Ehlersi-Danlosi sündroom (EDS) on kliiniliselt heterogeenne sidekoehaiguste rühm, millel on 2017. aasta rahvusvahelise klassifikatsiooni järgi 13 alatüüpi. Nendeks on klassikaline (cEDS), vaskulaarne (vEDS), hüpermobiilne (hEDS), artrokalaasia ehk liigeselõtvumuse (aEDS), kardiovalvulaarne (cvEDS), klassikalise sarnane (clEDS), dermatosparaksise (dEDS), küfoskoliootiline (kEDS), muskulokontrakturne (mcEDS), müopaatiline (mEDS), periodontaalne (pEDS) ja spondülo düsplastiline alatüüp (spEDS) ning hapra kornea sündroom (BCS) (1). Lisaks on teada ka 14. alatüüp, kui 2016. aastal kirjeldati esimest korda *AEBP1* geeniga seonduvat klassikalise alatüübiga sarnast Ehlersi-Danlosi sündroomi. 2018. aastal lisati kahes alleelis muutust sisaldava *AEBP1* geeni alatüüp EDSi klassifikatsiooni kui klassikalise sarnane alatüüp 2 (clEDS2) (2).

EDSi esinemissageduseks arvatakse olevat 1 : 5000 kuni 1 : 20 000 (3). Teadaolevast neljateistkümnest alatüübist on kõige levinum hEDS, moodustades 80–90% kõigist EDSi juhtumitest (4). Suurem esinemissagedus on naistel (5). Kõigil alatüüpidel peale hEDS-i on leitud teadaolev geneetiline tekkepõhjus, hEDS-i diagnoos põhineb üksnes kliinilisel pildil (6).

ÜLEVAADE

Ehlersi-Danlosi sündroomi praeguseks kirjeldatud 14 alatüüpi on toodud tabelis 1. Kolm kõige sagedasemat alatüüpi on hEDS, cEDS ja vEDS. Alljärgnevalt on kirjeldatud põhjalikumalt neid 3 alatüüpi.

Klassikaline Ehlersi-Danlosi sündroom

Klassikaline Ehlersi-Danlosi sündroom (cEDS) on autosoom-dominantse pärandumisviisiga alatüüp, mille esinemissageduseks arvatakse olevat 1 : 20 000. Peamiseks tunnuseks on enamasti naha, ligamentide, veresoonte ja siseelundite sidekoenõrkus. cEDS-ile on iseloomulik naha liigvenivus ja atroofilised armid (6). Nahk on tavaliselt väga pehme ja sile. Haavade paranemiseks kulub palju kauem aega (7). Teised tunnused on generaliseerunud hüpermobiilsus, kergesti tekkivad sinikad, *epichantus*'ed (ehk silma sisenurga lisakurrud), songade esinemine ja luksatsioonide tekkimine (6). Patsiendid kaebavad enamasti kroonilise liigesevalu üle, seda ka siis, kui radioloogilised ülevõtted on normileiuga. Teised hüpermobiilsusest tulenevad probleemid on liigeste ebastabiilsus, lampjalgsus, lõualiiigese kahjustus ja osteoartriit. Esineda võib ka primaarne lihashüpotoonia, mis võib

Eesti Arst 2024;
103(10):495–503

Saabunud toimetusse:
01.04.2024
Avaldamiseks vastu võetud:
03.05.2024
Avaldatud internetis:
23.09.2024

¹ Tartu Ülikooli arstiteaduse õppekava üliõpilane,
² TÜ Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku kliinilise geneetika osakond,
³ TÜ kliinilise meditsiini instituut

Kirjavahetajaautor:
Elis Riin Tars-Hurt
elisriin.tars@gmail.com

Võtmesõnad:
Ehlersi-Danlosi sündroom,
sidekoehaigused,
hüpermobiilsus, geneetika

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst 2023/2024. õppeaasta artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

Tabel 1. Ehlersi-Danlosi sündroomi alatüübid (1, 2, 6)

Alatüüp	Pärandumisviis	Geenid	Proteiin	Kliiniline pilt (ei pruugi kõik sümptomid esineda)
Klassikaline alatüüp (cEDS)	AD	<i>COL5A1</i> ; <i>COL5A2</i> ; harva <i>COL1A1</i>	V tüüpi kollageen; I tüüpi kollageen	Naha liigvenivus, atroofilised armid, liigeste hüpermobiilsus, kergesti tekkivad sinikad, pehme ja õrn nahk, songad, silmanurgakurrud, dislokatsioonid, liigesevalu
Klassikalise sarnane alatüüp (clEDS)	AR	<i>TNXB</i>	Tenastiin XB	Naha liigvenivus, liigeste hüpermobiilsus, dislokatsioonid, kergesti tekkivad sinikad, jalgade deformatsioonid, jalgade tursed (ilma südamepuudulikkuseta), polüneuropaatia, lihaste atroofia kätes ja jalgades, organite prolaps, klinodaktüülia, brahüdaktüülia
Kardiovalvulaarne alatüüp (cvEDS)	AR	<i>COL1A2</i>	I tüüpi kollageen	Kardiovalvulaarsed probleemid, naha liigvenivus, atroofilised armid, õhuke õrn nahk, liigeste hüpermobiilsus, kubemesong, rinnakudeformatsioonid, dislokatsioonid, jalgade deformatsioonid
Vaskulaarne (vEDS)	AD	<i>COL3A1</i> ; harva <i>COL1A1</i>	III tüüpi kollageen; I tüüpi kollageen	Aordi rebend, spontaanne sigma käärsoole perforatsioon, emaka rebend, kergesti tekkivad sinikad, õhuke läbipaistev nahk, spontaanne pneumotooraks, akrogeeria, sissepoole pöördunud jalad, kaasasündinud puusaliigese dislokatsioon, väikeste liigeste hüpermobiilsus, lihaste ja kõõluste rebendid, igemete õrnus, veenilaiendid, keratokoos
Hüpermobiilne (hEDS)	AD	Teadmata	Teadmata	Hüpermobiilsus, pehme ja veniv nahk, venitusarmid ilma suure kaalukaota, bilateraalsed pietsogeensed paapulid, songad, atroofilised armid, organite prolaps, hammaste tihe paiknemine ja kõrge/kitsas suulagi, arahnodaktüülia, liigesevalu, liigeste ebastabiilsus
Artrokalaasia alatüüp (aEDS)	AD	<i>COL1A1</i> ; <i>COL1A2</i>	I tüüpi kollageen	Kaasasündinud bilateraalne puusa dislokatsioon, liigeste hüpermobiilsus koos dislokatsioonidega, naha liigvenivus, hüpotoonia, küfoskolioos, osteopeenia, atroofilised armid, kergesti tekkivad sinikad
Dermatosparaksise alatüüp (dEDS)	AR	<i>ADAMTS2</i>	ADAMTS-2	Naha õrnus ja rebenemine, omased näojooned, väga lõtv voltis nahk, kergesti tekkivad sinikad, verejooksud, nabasong, kasvupeetus, lühikesed jäsemed, pehme ja liigveniv nahk, atroofilised armid, hilinenud motoorne areng, osteopeenia, hirsutism, organite rebendid, müopia, astigmatism, kõõrdsilmsus
Küfoskoliootiline alatüüp (kEDS)	AR	<i>PLOD1</i> ; <i>FKBP14</i>	LH1; FKBP22	Kaasasündinud hüpotoonia ja küfoskolioos, hüpermobiilsus koos dislokatsioonidega, naha liigvenivus, kergesti tekkivad sinikad, aneurüsmide rebendid, osteopeenia/osteoporoos, sinine skleera, songad, rinnakudeformatsioonid, sissepoole pöördunud jalad, müopia, astigmatism
Hapra kornea sündroom (BCS)	AR	<i>ZNF469</i> ; <i>PRDM5</i>	ZNF469; PRDM5	Õhuke kornea, varajase algusega süvenev keratokoos ja keratogloobus, sinine skleera, müopia, kornea armistumine, kurtus, hüpotoonia, skolioos, distaalsete liigeste hüpermobiilsus, tavapärasest pehmem nahk, arahnodaktüülia
Spondülo-düsplaatiline alatüüp (spEDS)	AR	<i>B4GALT7</i> ; <i>SLC39A13</i>	β3GalT6; ZIP13	Lühike kasv, hüpotoonia, jäsemete kõverdumine, naha liigvenivus ja pehmus, lampjalgsus, hilinenud motoorne/kognitiivne areng, osteopeenia
Muskulo-kontrakturne alatüüp (mcEDS)	AR	<i>CHST14</i> ; <i>DSE</i>	D4ST1; DSE	Kaasasündinud kontraktuurid, sissepoole pöördunud jalad, omased omapärased näojooned, naha liigvenivus ja õrnus, atroofilised armid, dislokatsioonid, rinnakudeformatsioonid, skolioos, sõrmede deformatsioonid, pneumotooraks, kõõrdsilmsus, müopia, astigmatism, glaukoom
Müopaatiline alatüüp (mEDS)	AD või AR	<i>COL12A1</i>	XII tüüpi kollageen	Kaasasündinud hüpotoonia, lihastroofia, proksimaalsete liigeste kontraktuurid, distaalsete liigeste hüpermobiilsus, tavapärasest pehmem nahk, atroofilised armid, motoorse arengu hilistumine, müopaatia
Periodontaalne alatüüp (pEDS)	AD	<i>C1R</i> ; <i>C1S</i>	C1r; C1s	Raske ja varajase algusega parodontiit, kinnitunud igemete vähesus ja suukoe nõrkus, hüpermobiilsus, naha liigvenivus ja õrnus, songad, akrogeeria, sagedad infektsioonid
Klassikalise sarnane alatüüp 2 (clEDS2)	Tõenäoliselt AR	<i>AEBP1</i>	ACLP	Hüpermobiilsus, naha liigvenivus, atroofilised armid, kergesti tekkivad sinikad, mitraalklapi prolaps, juustekadu, dislokatsioonid, skolioos, osteopeenia

AD – autosoom-dominantne; AR – autosoom-retsessiivne

põhjustada motoorse arengu hilistumist. Väsimus ja lihaskrambid on väga sagedased. Kardiovaskulaarsüsteemi vääreendid on harvad, kõige sagedasem on mitraalklapi prolaps. Rasedus toob kaasa riske nii emale kui ka lapsele. Tihti sünnib laps enneaegselt. Sünnitusel on keskmisest suurem risk episiotomia vajaduseks, perineaalse naha rebenemiseks, emaka ja/või põie prolapsiks (7).

cEDS-i patsientidest üle 90%-l esineb muutus *COL5A1* (9q34.2-q34.3) või *COL5A2* (2q31) geenis, mis kodeerib V tüüpi kollageeni (6). V tüüpi kollageeni esineb, võrreldes teiste fibrille moodustavate kollageenidega, palju väiksemas hulgas. Kuid seda esineb paljudes kudedes, nagu nahk, kõõlused, luud, kornea, platsenta ja loote membraanid. Hiiremudelitel on näidatud, et *COL5A1* muutuse tõttu häirub normaalne fibrillide areng, mis võib viia häireteni rakus fibrillide organisatsioonis (7). Harva esineb muutus *COL1A1* geenis (6).

Hüpermobiilne alatüüp

Hüpermobiilse alatüübi (hEDS) diagnoos põhineb ainult kindlatel kliinilistel kriteeriumidel. Korrektseks diagnoosiks peaks välistama molekulaardiagnostiliselt teised alatüübid ja teised sidekoehaigused (vt tabel 2). Lisaks liigeste hüpermobiilsusele

ja nahaprobleemidele võivad hEDS-i korral esineda väsimus, krooniline valu, kardiovaskulaarsed probleemid, luustikuhäired, neuroloogilised kaebused, selgroopõleemid, psühholoogilised kaebused ja gastrointestinaalsed häired (8). Patsientidel võib esineda keskmisest venivam nahk. Tegu on keskmisest venivama nahaga, kui nahavenivus randmelt on üle 1,5 cm või kaelalt, küünarnukkidelt, põlvedelt üle 3 cm (6). Molekulaarne alus on teadmata, kuid kliiniliste andmete põhjal saab väita, et haigus pärandub autosoom-dominantselt (1). Väikesel osal hEDS-iga patsientidest on kirjeldatud heterosügootset muutust *TNXB* geenis (7). Valu raskusaste ja sagedus erineb isikuti. Tihti korreleerub valu aste liigeste ebastabiilsusega, kuid mitte alati. On kirjeldatud ka neuropaatilise valu esinemist (8).

hEDS on väga heterogeense kliinilise pildiga ning patsientidel võib olla laia spektriga erinevaid kliinilisi kaebusi, mis teeb selle alavormi kliinilise diagnostika keeruliseks. Patsientidel on kirjeldatud järgmisi sümptomeid: keratiini kuhjumine karvafolliikulis, helesinine skleera, kergesti tekkivad sinikad, igemete paistetus, *uvula* vääreendid, puusa düsplaasia, lõualiigese funktsioonihäired, varajane osteoartriit, probleemid kõnnakuga, lampjalgsus, skolioos, selja

Tabel 2. Teised sidekoehaigused

Marfani sündroom	Okulaarsed, skeleti ja kardiovaskulaarsüsteemi kahjustused. Läätse dislokatsioon (60% juhtudest), müoopia, reetina irdumine, glaukoom ja varajane katarakt. Pikad jäsemed ja rinnakudeformatsioonid (<i>pectus excavatum</i> või <i>carinatum</i>), liigeste ebastabiilsus ja skolioos on sagedased sümptomid. Kardiovaskulaarsüsteemi muutustest esineb sageli aordi laienemine, aordi rebend, mitraalklapi prolaps, trikuspidalklapi prolaps ja proksimaalse kopsuarteri laienemine. Muutus esineb <i>FBN1</i> geenis, pärandub autosoom-dominantselt (7, 9, 18)
Loeysi-Dietzi sündroom	Aordi aneurüsmi sündroom, mida iseloomustab hüpertelorism, huule- ja suulaelõhe ja arterite keerdumine koos aordi aneurüsmi või dissektsiooniga. Sündroomile on omased kraniosünostoos, Chiari malformatsioon, avatud arteriaaljaha ja sissepoole pööratud jalad. Põhjuseks on heterosügootne muutus <i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i> , <i>SMAD2</i> , <i>SMAD3</i> , <i>TGFB2</i> või <i>TGFB3</i> geenis, pärandub autosoom-dominantselt (7, 9, 18)
Arteriaalse tortuoossuse sündroom	Põhjuseks glükoosi transportija 10 ehk GLUT10 defitsiit (9)
Cutis laxa sündroom	Iseloomulik on liiga veniv nahk, mis eemale tõmmates on kotjas ning läheb aeglaselt tagasi esialgsesse kohta. Nahk ei ole õrn ja haavade paranemine ei ole häiritud. Muutus <i>ELN</i> geenis, mis kodeerib elastiini, pärandub autosoom-dominantselt. Muutus geenis <i>FBLN4</i> , <i>FBLN5</i> , <i>ATP6VOA2</i> või <i>PYCR1</i> pärandub autosoom-retsessiivselt. <i>ATP7A</i> pärandub X-liiteliselt (7)
Shprintzeni-Goldbergi sündroom	Fenotüüp on varieeruv, kuna hõlmab kraniofatsiaalseid, neuroloogilisi, kardiovaskulaarseid, luustiku ja sidekoe väärenguid. Sümptomite hulka kuuluvad kraniosünostoos, marfanoidsed tunnused, intellektipuue, skeleti väärengud, aordijuure laienemine, Hirschsprungi töbi, madala asetsusega kõrvad, kõrge ettevõlvuv otsmik, hüpertelorism, kõõrdsilmsus, dolihhotsefaalia, proptoos, arahnodaktüülia, lampjalgsus, rinnaku deformatsioonid, ülalõualuude alaareng, skolioos ja liigeste hüpermobiilsus. Enamikus on uustekkeline <i>de novo</i> ja perekonnaanamneesis haigust ei esine. Põhjuseks on muutus <i>FBN1</i> geenis (19)
Stickleri sündroom	Iseloomulikud tunnused on kuulmislanguus, silma klaaskeha häired ja suulaelõhe. Pärandub autosoom-dominantselt ja autosoom-retsessiivselt (18)

kõverdused, diski herniatsioon, rinnaku deformatsioonid, fibromüalgia, gastroösofageaalne refluks (GÖR), düsfaagia, diafragmaalsong, toidutalumatusete esinemine, vähenenud peristaltika, ärritunud soole sündroom (IBS), veenilaiendid, aorditüve laienemine, Raynaud' fenomen, krooniline väsimusega kaasnev neuropaatiline valu, hilinenud motoorne areng, migreen, unehäired, obsessiiv-kompulsiivne häire (OCD), düsmenorröa, neuroloogilise põis, astma, atoopiline dermatiit, anafülaksia, riniit, angioödeem, müoopia ja kõõrdsilmsus (5). hEDS-iga võib esineda nuumrakkude aktivatsiooni sündroom. Sellele on iseloomulik väsimus, urtikaaria, nahanähud ja gastrointestinaalsed sümptomid. Raviks kasutatakse antihistamiinikume, leukotrieeni retseptori blokaatoreid ja eridieeti. Mõned monokloonsed antikehad on ka ravis kasutusel. hEDS-i korral on kirjeldatud ka 1. tüüpi Chiari malformatsiooni, atlantoakiaalse ebastabiilsuse ja kraniotservikaalse ebastabiilsuse esinemist. Lisaks peavaludele võivad esineda sensoorsed, motoorsed ja reflektorsed häired. Võib esineda psühhiaatrilisi probleeme, neist enim ärevust ja depressiooni. Nende süvenemist võib põhjustada kroonilise valu esinemine. Posturaalse ortostaatilise tahhükardia sündroomi (POTS) sümptomid on väga sarnased ärevusega ning alati tuleb välistada POTS (8).

Vaskulaarne Ehlersi-Danlosi sündroom

Vaskulaarne Ehlersi-Danlosi sündroom (vEDS) on autosoom-dominantse pärandumisviisiga alatüüp, mis on kõige suurema enneaegse surma riskiga (9). vEDS moodustab kõikidest Ehlersi-Danlosi sündroomi juhtumitest umbes 5% ja selle arvatav esinemissagedus on 1 : 50 000 kuni 1 : 100 000 (10). Iseloomulik on õhuke läbipaistev nahk, kergesti tekkivad sinikad ja mõnedel juhtudel akrogeeria (9). Patsientidel on risk arterite rebendiks, aneurüsmi lõhkemiseks või aordi dissektsiooniks ning gastrointestinaalseks perforatsiooniks ja emaka rebenditeks sünnitusel. 25% patsientidest kogeb tõsist komplikatsiooni 20. eluaastaks ja rohkem kui 80% 40. eluaastaks. Keskmine eluiga on 48 aastat (7).

Vaskulaarset alatüüpi põhjustab heterosügootne muutus *COL3A1* geenis (2q24.3-q31), mis kodeerib III tüüpi kollageeni. III tüüpi kollageen on osa arterite seinast,

mistõttu nõrgenevad muutuste korral arterite seinad. Seedesüsteemi seintes on ka rohkelt III tüüpi kollageeni, mistõttu on seedesüsteemi komplikatsioonid sagedased. Spetsiifiline ravi puudub, ravi on sümptomaatiline ja ennetav. Raske füüsiline koormus ja kontaktsport on vastunäidustatud. Mitmeid ravimeid, nagu aspiriini, klopidooreeli ja K-antivitamiini peaks vältima. Potentsiaalselt eluohtlike komplikatsioonide korral kasutatakse kirurgilist ravi. Rasedus on kõrge riskiga (9).

DIAGNOOSIMINE

Kui kahtlustada patsiendil EDSi, tuleks teha põhjalik kliiniline uuring ja geenianalüüs. Diagnoos põhineb kliinilisel pildil ja/või molekulaargeneetilise testi tulemusel. Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku laboratoorse geneetika osakonnas kasutatakse diagnostikas 04.03.2024. a seisuga järgmise põlvkonna sekveneerimise (NGS) EDSi ja teiste sidekoehaiguste paneeli, kuhu kuulub ühtekokku 53 sidekoehaiguste tekkega seotud geeni. Hüpermobiilse alatüübi diagnoos põhineb ainult kliinilisel pildil, kasutatakse 2017. aasta kriteeriumit (vt joonis 1) (11). Lisaks on võimalik tellida ettevõttest Asper Biogene 25.04.2024. a seisuga EDSiga seotud geenide sekveneerimist (12).

Diagnostikas saab kasutada ka biokeemilisi uuringuid, näiteks vEDS-i diagnostikas uurida III tüüpi kollageeni hulka ja kvaliteeti naha fibroblastides. vEDS-i korral võib nahabioptaadi histoloogiline uuring näidata õhenenud dermist (9). cEDS-i korral näitab nahabioptaadi tihti häirunud kollageeni fibrillogeneesi, kuid uuringu leid ei ole EDSile spetsiifiline ja seetõttu ei saa seda kasutada diagnostilise testina (7). Kollageenide valgu analüüsi tehakse nahabioptaadist kasvatatud fibroblastidest. Tehakse kollageeni I, III ja V tüübile elektroforees SDS-PAGE (geelelektroforees, kus kasutatakse naatrium-dodeküülsulfaat-poluakrüülamiidgeeli) meetodil. Ebanormaalsed valgud migreeruvad geelil teisiti võrreldes kontrollidega. Kuna fibroblastides sünteesitakse väga vähe V tüüpi kollageeni, on tegemist halva diagnostilise testiga klassikalise alatüübi diagnoosimiseks. Testi saab kasutada vaskulaarse, küfoskoliootilise, artrokalaasia ja dermatosparaksilise alatüübi välistamiseks (7). Neid teste Eestis rutiinselt ei kasutata.

A

KRITEERIUM 1. Generaliseerunud liigeste hüpermobiilsuse esinemine (gJHM).

Positiivse Beightoni skoori kriteeriumid: ≥ 6 puberteedieelsetele lastele ja noortele; ≥ 5 puberteedi algusest kuni ≤ 50 aasta vanuseni; ≥ 4 üle 50aastastel.

Kui omandatud liigeste liikuvuse probleeme (operatsioonid, amputatsioonid, vigastused jms), tuleks kasutada hüpermobiilsuse hindamiseks 5 punkti küsimustikku (5-point questionnaire). Kui Beightoni skoor on alla 1 punkti vanusest tingitud kriteeriumi, siis positiivne 5 punkti küsimustik annab aluse diagnoosida generaliseerunud liigeste hüpermobiilsust.

5 punkti küsimustik (positiivseks tulemuseks vaja kahe tunnuse esinemist):

- Kas saad hetkel (või oled kunagi saanud) panna sirged käed põrandale ilma põlvi kõverdamata?
- Kas saad hetkel (või oled kunagi saanud) painutada põidla puutuma käevart?
- Kas lapsena said oma keha väänata huvitavatesse asenditesse või teha spagaati?
- Kas su õlg või põlvekeder lukseerus lapsena või teismelisena rohkem kui korra?
- Kas arvad, et oled hüpermobiilne?

B

KRITEERIUM 2. Kaks või rohkem alaosa (A–C) peavad olema positiivsed (kas A ja B või A ja C või B ja C).

Alaosa A (positiivse tulemuse annab ≥ 5 tunnuse esinemine)

- Ebaharilikult pehme või velvetjas nahk
- Naha kerge liigvenivus ($> 1,5$ cm)
- Venitusarmid või punetavad armid kubemepiirkonnas, reitel, rindadel, kõhul noorukitel, meestel ja enne puberteediaga naistel (ilma suure keharasva kaota või juurde võtmata)
- Bilateralsed pietsogeensed paapulid
- Korduvalt esinevad songad või mitme songa esinemine
- Atroofiline armkude vähemalt kahes eri kohas
- Vaagnapõhja, rektumi ja/või emaka prolaps meestel või sünnitamata naistel ilma tõsise rasvumiseta või riski suurendavate haigusteta
- Hammaste tihe paiknemine ja kõrge suulagi
- Arahnodaktüülia, kas üks või mõlemad tunnused positiivsed: positiivne randmetunnus (Steinbergi tunnus) mõlemal pool; positiivne põidlatunnus (Walkeri tunnus) mõlemal pool
- Käte siruulatuse ja pikkuse suhe $\geq 1,05$
- Mitraalklapi prolaps
- Aordijuure laienemine koos Z-skooriga $> +2$

Alaosa B

Positiivne hEDS-i perekonnaanamnees vähemalt ühel esimese astme sugulasel, kes vastab hEDS-i kriteeriumitele.



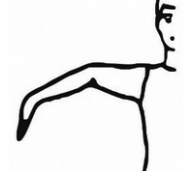
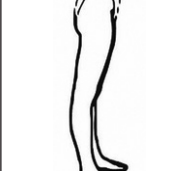

Alaosa C (vähemalt üks allolevatest muskuloskeletaalsüsteemi tunnustest)

- Muskuloskeletaalne valu igapäevaselt 2 või rohkemas jäsemes kestusega kauem kui 3 kuud
- Krooniline üle keha esinev valu kestusega üle 3 kuu
- Korduvalt esinevad liigeste luksatsioonid või liigese ebastabiilsus ilma traumata

KRITEERIUM 3. Teiste haiguste välistamine.

- Teised Ehlersi-Danlosi sündroomi alatüübid
- Teised kaasasündinud/omandatud sidekoehaigused
- Sama kliinilise pildiga võimalikud haigused

C

				
Kas 5. sõrm paindub taha üle 90°? 1 punkt kummagi käe eest	Kas põial puutub käsivart? 1 punkt kummagi põidla eest	Kas küünarnukid panduvad üle 10°? 1 punkt kummagi käe eest	Kas seistes põlved painduvad taha? 1 punkt kummagi põlve eest	Kas käed puudutavad maad ilma põlvi kõverdamata? 1 punkt

Joonis 1.

A. Hüpermobiilse Ehlersi-Danlosi sündroomi (hEDS) 2017. aasta diagnostilise kriteeriumi I osa, mille põhjal hinnatakse generaliseerunud hüpermobiilsuse esinemist.

B. hEDS-i 2017. aasta diagnostilise kriteeriumi II ja III osa, mille järgi hinnatakse spetsiifilisi haigustunnuseid, perekonnaanamneesi ja muude sidekoehaiguste esinemist (5).

C. Beightoni skaala, mida kasutatakse generaliseerunud hüpermobiilsuse hindamiseks I osas (1).

Sünnieelset diagnostikat saab pakkuda, kui perekonnas esinev geenimuutus on teada (9).

KAASNEVAD EHK KOMORBIIDSED HAIGUSED

Ehlersi-Danlosi sündroomiga kõige sagedamini kaasnevad haigused on toodud tabelis 3. Esineb seos EDSi ja gastrointestinaalsete kaebuste ning nende haiguste vahel (13). On leitud tugev seos EDSi ja ortostaatilise intolerantsi (just eriti POTSi) vahel (14). Varasemad uuringud on näidanud POTSi sagedast koosinemist hEDS-iga (8). Posturaalse ortostaatilise tahhükardia sündroom (POTS) on düsaautoomia vorm, mida iseloomustab 10 minuti jooksul peale püsti tõusmist pulsi kiirenemine vähemalt 30 ühikut või pulss üle 120 löögi minutis. POTSi sümptomid on väsimus, pearinglus, halb uni, seedekaebused, refluks, urineerimiskaebused ja nahanähud. POTSi raviks on kompressioonsockid, rohke vee ja soola tarvitamine ning vajadusel farmakoloogilised ravimid (8).

RAVI

Kuna hEDS-i põhjustatud valu on mitmeteguriline, on raviks vaja multidistsiplinaarne lähenemine. See hõlmab füsioteraapiat, psühhoteraapiat, farmakoteraapiat ja väheinvasiivseid valuravi meetodeid. Füsioteraapia on efektiivne konservatiivses valuravis ning on näidanud tõhusust liigeste stabiilsuse tagamisel ja valu vähendamisel. Uuringud on näidanud, et perifeerne närvi stimulatsioon on kujunenud efektiivseks muskuloskeletaalse valu ravimisel ning seda on kasutatud öla- ja põlvevalude korral (15).

Füsioteraapia on EDSi korral efektiivne esimene samm muskuloskeletaalse valu leevendamiseks ja kontrolli alla saamiseks. Tegevusteraapia ja ortooside kasutamine on näidanud EDSiga patsientidel valu vähenemist ja paremat liikuvust koos väheste pikaajaliste mõjudega. Esimese valiku preparaadid muskuloskeletaalse valu ravimises on paratsetamool, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (NSAIDid) ja COX-2 inhibiitorid. Kõrvaltoimete tõttu peaks NSAIDide väljakirjutamisel olema ettevaatlik, seda just gastrointestinaalsete ja renaalsete kaebustega või hematoloogiliste haigustega patsientide korral. Opioide saab kasutada tugeva akuutse valu korral, kuid pikaajaliselt tuleks kasutamist minimeerida kõrvaltoimete ja sõltuvust tekitava potentsiaali tõttu. Lihaslõõgastid on tõhusad valu kontrolli all hoidmisel ning neil on vähesed kõrvaltoimed. Gabapentiin, pregabaliin ja tritsüklilised antidepressandid, serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid on kasutusel neuropaatilise valu korral, kuid 47%-l patsientidest esinevad kõrvaltoimed. Kui närviblokaad on edukas, siis korduv raadiosageduslik ablatsioon pakub pikaajalist ja efektiivset valuvastast leevendust (15).

Harjutused, mis parandavad tugevust, stabiilsust, propriotseptiooni ja aeroobset vastupidavust, vähendavad valu ja puuet hEDS-i korral (15).

cEDS-i ravi on sümptomaatiline. Haavad tuleks sulgeda pingega ning sügavate õmblustega. Vajadusel fikseerida nahka lisaks adhesiivse teibiga. Hüpotooniaga ja hilinevad motoorse arenguga lastel on oluline füsioteraapia. Lihase arenguks ja koordinatsiooniks on väga hea ujumine.

Tabel 3. Ehlersi-Danlosi sündroomiga (EDS) kaasnevad ehk komorbiidsed haigused

Neuroloogilised ja selgroohaigused	Migreen, idiopaatiline intrakraniaalne hüpertensioon, Chiari malformatsioon (hüpermobilne EDS ehk hEDS), atlantoaksiaalne ebastabiilsus, kraniotservikaalne ebastabiilsus, segmentaalne küfoos ja ebastabiilsus, seljaaju läbilõike sündroom. Tarlovi tsüstid (20). Posturaalne ortostaatiline tahhükardia sündroom ehk POTS, ortostaatiline intolerants, muu düsaautoomia (14). Krooniline väsimus. Unehäired (5)
Muskuloskeletaalsüsteemi haigused	Düstooniad, müalgia, lihasnõrkus, väikeste kiudude neuropaatia, radikulopaatia (20)
Immuunsüsteemi haigused ja allergiad	Nuumrakkude aktivatsiooni sündroom (hEDS) (8). Anfülaksia, astma, atoopiline dermatiit, riniit, rinokonjunktiviit, pruriit (hEDS) (5)
Gastrointestinaalsüsteemi haigused	Gastroösofageaalne refluks ehk GÖR, ärritunud soole sündroom ehk IBS, diafragmaalsong, toidutalumatused, gastroparees. Soole perforatsioon (vaskulaarne EDS ehk vEDS). Funktsionaalne düspepsia (hEDS) (13). Vaskulaarsed kompressioonisündroomid, püsiv ravile allumatu gastriit (hEDS) (18)
Vaagna- ja liigesehaigused	Vaagnapõhja probleemid, põie- ja urineerimiskaebused (5). Düsmenorröa ja menorraagia (18)
Psühhiaatrilised haigused	Ärevushäired, depressioon (8). Obsessiiv-kompulsiivne häire ehk OCD (5). Autism (18)

Põletikuvastased ravimid võivad aidata liigesevalu puhul. Liigese kirurgiline stabiliseerimine võib pakkuda ainult ajutist leevendust. Väga õrna naha ja kergesti tekkivate sinikate korral võiks vältida kontaktporti. C-vitamiini lisamanustamine on leevendanud sinikate teket mõnedel patsientidel. Liigete liigset venitamist ja hüpermobiilsete liigutuste tegemist tuleks vältida. Valu vastu võib kirjutada eelnevalt mainitud valuvaigisteid (7).

Kuna on suurenenud risk naha rebenemiseks, sünnitusjärgsete hematoomide tekkeks ning emaka ja põie prolapsiks, on vaja patsienti raseduse ajal ja sünnitusjärgsel perioodil jälgida. Emakasisesse kasvupeetuse ja emakakaela puudulikkuse sõeluurimine ja jälgimine on vajalik. Kolmandal trimestril peaks rasedaid jälgima enneaegse sünnituse suhtes, kui on suurenenud risk membraanide rebenemiseks. Vaginaalse sünnituse korral võiks kaaluda episiotomia vajadust, et vältida perineaalse naha rebenemist. Vältimaks suurenenud sünnitusjärgset hemorraagiat, võiks profülaktiliselt manustada desmopressiini, traneksaamhapet ning sünnituse järel oksütotsiini. Vaagna ebastabiilsuse ja valu vastu aitab füsioteraapia (16).

vEDS-i korral peaks igasuguse seletamatu valu korral otsima erakorralist abi. Kirurgilist sekkumist võivad vajada patsiendid arterite komplikatsioonide ning seedesüsteemi või emaka rebendite korral. Oluline on regulaarne arterite jälgimine.

Soovitav on mõõta regulaarselt vererõhku, et varakult märgata hüpertensiooni tekkimist. Vältida tuleks kontaktporti ja rasket füüsilist koormust. Rasedatel on 5% suremusrisk. Vajalik on raseduse riskide ja komplikatsioonide varajane tuvastamine ning jälgimine nende suhtes (17).

HAIGUSJUHT

29aastane naispatsient suunati 2003. aastal reumatoloogi poolt geneetiku konsultatsioonile Ehlersi-Danlosi sündroomi kahtluse tõttu. Anamneesis oli viimase 5 aasta jooksul esinenud 3 iseeneslikku raseduse katkemist. Patsient ise oli sündinud enneaegsena (7. raseduskuul). Patsiendil olid sünnist saadik esinenud sidekoe düsplaasiale viitavad kaebused: õhuke nahk, kelloidarmide teke ja liigete hüperliikuvus. Patsiendil on terve vanem õde. Patsiendi isapoolses suguvõsas on IV põlve sugulasel diagnoositud EDS.

Objektiivsel vaatlusel täheldati normaalset kasvu ja kehaehitust, liigete hüperliikuvust, hüperelastseid kõrvalesti ja nina, õhukest nahka ja jalgadel halvasti paranenud kelloidarme. Patsiendi nägemine oli normis. Patsiendi kromosoomianalüüsil leiti perifeerse vere lümfotsüütide kultuurist normaalse naise karüotüüp, seega ei olnud korduvate abortide esinemise põhjuseks perekondlik kromosoomianomaalia. Kuna molekulaargeneetilist diagnostikat ei olnud võimalik teha, diagnoositi kliinilise leiu alusel patsiendil EDS.



Joonis 2. Klassikalise Ehlersi-Danlosi sündroomiga patsiendi jalgadel nähtav turse, 1. ja 2. varba lai varbavahe ja kelloidarmid.

Tänu kliinilisele diagnoosile sai patsient nõu Prantsusmaa eksperdilt dr Dodo Merrildilt ja Suurbritannia Ehlersi-Danlosi ühingust (www.ehlers-danlos.org) ning talle anti raviprotokoll raseduse jälgimise kohta. Selle tulemusena sünnitas ta 2 tervet last.

2018. aastal suunas perearst 44aastase patsiendi uuesti geneetiku juurde erinevate lisandunud kaebuste tõttu. Anamneesis esinesid patsiendil luksatsioonid õlgades, põlvedes, seljas ja hüppeliigeses. Ühel korral esines ka lõualuu luksatsioon. Haavad ei paranenud hästi, esinesid kelloidarmid ja kergesti tekkivad hematoomid. 43aastaselt opereeriti kilpnäärme papillaarne kasvaja ja raviks sai kiiritusravi. Pärast teise lapse sünni diagnoositud diafragma song. Üks silm oli +0,25 ja teine -0,25. Südame ultraheliuuring oli normis, vahel oli esinenud südame laperdust.

Objektiivsel läbivaatusel kirjeldati rasvumist: pikkus 166,3 cm; kaal 110,5 kg; kehamassiindeks = 40. Pea ümbermõõt oli normis (58 cm). Nahk oli pehme ja siidja struktuuriga ning hüpervenivust ei esinenud. Sõrmeliigesed paindusid tagurpidi, esines sääрте ja jalalabade turse, põlvepiirkonnas rohkelt kelloidarme ning lai I-II varbavahe (vt joonis 2). Lisaks esines põlvede hüperkurvitatsioon, laugude allavajumine, kõrge suulagi ja kitsas hambumus. Liigesetupe piirkondadesse tekkisid vedeliku kogumid. Patsiendil oli diagnoositud fibromüalgia.

Uuritavale tehti Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinikus laboratoorse geneetika osakonnas NGSi geenipaneeli uuring EDSi ja teiste sidekoehaiguste suhtes. Leiti *COL5A1* geenis patogeenne heterosügootne raaminihet põhjustav muutus: NM_000093.4(*COL5A1*):c.1502dup p.(Gly502Trpfs*114). Muutust pole varem haigusseoselisena kirjeldatud (ClinVar, HGMD), kuid seda ei esine üldrahvastikus (gnomAD). Raaminihkemuutused *COL5A1* geenis põhjustavad klassikalist Ehlersi-Danlosi sündroomi. Molekulaarne analüüs kinnitas cEDS-i diagnoosi.

Ravimitest kasutas patsient Naltrexone'i glükoosiga, L-Thyroxini ja suuremate valude korral Arcoxiat (Etoricoxibum).

49aastaselt 2023. aastal suunati patsient Lääne-Tallinna Keskhaigla närvihaiguste kliinikusse täiendavateks uuringuteks ja raviks. Kaebuseks olid valud kuklas ja kaelas, mis kiirguvad paremasse kätte ja on provotseerinud migreenihooge. Pikemat aega on

esinenud alaseljavalud ning kõõluskindituskohtades on valu ja liigeste ebastabiilsus. Patsiendil on esinenud käte treemorit ja kaasvalt esines reflukshaigus. Magnetresonantstomograafiline uuring lüüsisamba kaela- ja lumbosakraalosas näitas degeneratiivseid muutusi. Elektroneuromüograafia näitas võimalikku aksonaalset sensoormotoorset polüneuropaatiat jalgadel ja *n. medianus*'e kompressioonneuropaatiat karpaalkanalis. Lisati raviskeemi duloksetiin. Selleks ajaks oli testitud poega ja tütart, kes seda muutust ei kannan.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et artikliga seoses puudub neil huvide konflikt.

TÄNUSÕNAD

Autorid tänavad patsienti nõusoleku eest avaldada patsiendi kliinilisi andmeid.

Uurimistööd on rahastanud Eesti Teadusagentuur (PRG2040).

SUMMARY

Ehlers-Danlos Syndrome: Literature Review and Case Description

Elis Riin Tars-Hurt^{1,2}, Katrin Õunap^{2,3}

Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is a clinically and genetically heterogeneous group of connective tissue disorders, currently known to have 14 different subtypes. The prevalence of EDS ranges from one in 5000 to one in 20,000. In classical EDS, a pathogenic variant is found in the *COL5A1* or *COL5A2* gene, which encodes type V collagen. The most common subtype is hypermobile EDS, accounting for 80-90% of all EDS cases, but it is the only subtype for which a genetic mutation is not yet identified, and diagnosis relies entirely on clinical observation. Early recognition and diagnosis are critical for improving quality of life and ensuring adequate prevention of complications. This article provides an overview of EDS subtypes and symptoms, associated conditions, diagnostics, and treatment, focusing on the three most common subtypes. It also describes a case study of a patient with classical EDS. Thanks to a clinical diagnosis, the patient sought help from an EDS expert centre and received a treatment protocol for pregnancy monitoring. As a result, she gave birth to two healthy children. Later, the EDS diagnosis was further confirmed

¹ Student of the University of Tartu Faculty of Medicine Curriculum,

² Department of Clinical Genetics, Genetics and Personalized Medicine Clinic, Tartu University Hospital,

³ Institute of Clinical Medicine, University of Tartu

Correspondence to: Elis Riin Tars-Hurt elisriin.tars@gmail.com

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome, connective tissue disorders, hypermobility, genetics

with a molecular test, where a pathogenic heterozygous frameshift variant was found in the patient's *COL5A1* gene.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:8–26.
- Di Giosaffatte N, Ferraris A, Gaudio F, et al. Congenital defects in a patient carrying a novel homozygous AEBP1 variant: further expansion of the phenotypic spectrum of Ehlers–Danlos syndrome classical-like type 2? *Genes (Basel)* 2022;13:2358.
- Sanai H, Nakamura Y, Koike Y, Murota H, Kosho T, Sase M. The detailed obstetric course of the first Japanese patient with AEBP1-related Ehlers–Danlos syndrome (classical-like EDS, type 2). *J Obstet Gynaecol Res* 2023;49:1043–7.
- Tinkle B, Castori M, Berglund B, et al. Hypermobile Ehlers–Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers–Danlos syndrome type III and Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:48–69.
- Ritelli M, Chiarelli N, Cinquina V, Vezzoli M, Venturini M, Colombi M. Looking back and beyond the 2017 diagnostic criteria for hypermobile Ehlers–Danlos syndrome: A retrospective cross-sectional study from an Italian reference center. *Am J Med Genet A* 2024;194:174–94.
- Ritelli M, Colombi M. Molecular genetics and pathogenesis of Ehlers–Danlos syndrome and related connective tissue disorders. *Genes* 2020;11:547.
- Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers–Danlos syndrome, classic type. *Genet Med* 2010;12:597–605.
- Riley B. The many facets of hypermobile Ehlers–Danlos syndrome. *J Osteopath Med* 2020;120:30–2.
- Germain DP. Ehlers–Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:32.
- Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers–Danlos syndrome, and Loeys–Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6:582–94.
- Molekulaardiagnostika [Internet]. Geneetika ja personaalmeditsiini kliinik. [tsiteeritud 8. märts 2024]. Kättesaadav: <https://www.kliinikum.ee/geneetika/kolleegile/tellimislehed/molekulaardiagnostika/>
- Asper Biogene | Asper Biogene [Internet]. [tsiteeritud 25. aprill 2024]. Kättesaadav: <https://www.asperbio.com/et/>
- Fikree A, Chelimsky G, Collins H, Kovacic K, Aziz Q. Gastrointestinal involvement in the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:181–7.
- Roma M, Marden CL, Wandele ID, Francomano CA, Rowe PC. Postural tachycardia syndrome and other forms of orthostatic intolerance in Ehlers–Danlos syndrome. *Auton Neurosci Basic Clin* 2018;215:89–96.
- Gullapalli PA, Javed S. Multidisciplinary chronic pain management strategies in patients with Ehlers–Danlos syndromes. *Pain Manag* 2023;13:5–14.
- Malfait F, Symoens S, Syx D. Classic Ehlers–Danlos Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [tsiteeritud 8. märts 2024]. Kättesaadav: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1244/>
- Byers PH. Vascular Ehlers–Danlos syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [tsiteeritud 8. märts 2024]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1494/>
- Hakim A. Hypermobile Ehlers–Danlos syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [tsiteeritud 4. märts 2024]. Kättesaadav: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1279/>
- Yadav S, Rawal G. Shprintzen–Goldberg syndrome: a rare disorder. *Pan Afr Med J* 2016;23:227.
- Henderson Sr. FC, Austin C, Benzel E, et al. Neurological and spinal manifestations of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:195–211.

Vaktsineerimine vähendab oluliselt COVID-19 põdemisega kaasnevate kardiovaskulaarsete häirete riski

Rootsi Göteborgi ülikooli koor-dineeritud uuringus analüüsiti riiklike registrite baasil Rootsi täiskasvanute haigestumist ägeda-tesse tserebro- ja kardiovasku-laarsetesse haigustesse aastatel 2020–2022 ja selle seost COVID-19-vastase vaktsineerimisega. Analüüs põhines 8 070 674 Rootsi täiskasvanud inimese andmeil, analüüsitudest 88,5% olid vaktsi-neeritud vähemalt ühe vaktsiini-dooosiga, 86,9% vähemalt kahe ja 67,9% kolme või enama vaktsii-nidoosiga. Vaadeldud perioodil

haigestus COVIDi nähtudega 40,3% isikutest, kellele polnud manus-tatud ühtegi vaktsiinidoosi, ja 21,7% isikutest, kellele oli manus-tatud kolm vaktsiinidoosi.

Hinnati vaktsineerimise seost järgmiste ägedate kardiovasku-larse süsteemi häirete kujunemi-sega: müo- ja perikardiit, südame arütmia, südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, transitoorne isheemiline atakk (TIA) ja insult. Võrreldes isikutega, kes polnud vaktsineeritud, oli vaktsineeri-tutel 20–30% võrra väiksem risk loetletud häirete kujunemiseks, eriti 3 doosiga vaktsineeritudel.

Ilmnesid ka mõned vaktsii-niga seotud kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed. Sagedamini noortel meestel kujunes pärast esimest ja

teist, aga mitte pärast kolmandat mRNA vaktsiinidoosi enamasti soodsa kuluga müoperikardiit. Enamasti eakamatel meestel tekkis võrreldes vaktsineerimata isikutega pärast 1. või 2. vakt-siinidoosi ekstrasüstoolia (risk 17–22% võrra suurem), arütmia ei kujunenud. Kuigi vaktsineeri-tutel oli väiksem insuldirisk, oli eakamatel meestel pärast esimest vaktsiinidoosi 13% võrra suurem TIA risk. Südameinfarkti ja süda-mepuudulikkuse risk oli vaktsi-neeritudel oluliselt väiksem, eriti 3. doosi järel.

REFEREERITUD

Xu Y, Li H, Santosa A, et al. Cardiovascular events following coronavirus disease 2019 vaccination in adults: a nationwide Swedish study. *Eur Heart J* 2024, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae639>.

LÜHIDALT