

УДК 616.5-003.214-02-07-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/pjs.13.3.2023.385>Балацька Н.І.<sup>1</sup> , Строй О.А.<sup>1</sup> , Гриневич І.В.<sup>2</sup> , Гусинін П.В.<sup>3</sup>, Медведєва О.П.<sup>4</sup>, Кирильчук К.Ю.<sup>4</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ВПНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна<sup>3</sup>ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна<sup>4</sup>Консультативно-діагностична поліклініка НДСЛ «Охматдит» МОЗ України, м. Київ, Україна

## Дерматоспараксійний тип синдрому Елерса — Данло: клінічний випадок

For citation: Pain, joints, spine. 2023;13(3):195-200. doi: 10.22141/pjs.13.3.2023.385

**Резюме. Актуальність.** Дерматоспараксійний тип синдрому Елерса — Данло (EDSDERMS, VIIC, dEDS) — надзвичайно рідкісне орфанне захворювання. На сьогодні в усьому світі відомо про 15 пацієнтів із цим типом синдрому Елерса — Данло. **Мета:** поширення даних про орфанне захворювання сполучної тканини — dEDS — на прикладі пацієнта із сім'ї, у якій у батька і двох синів є однотипні ураження. **Матеріали та методи.** Ми повідомляємо про 6-річного пацієнта, його батька і сиблінга з клінічними симптомами dEDS, який ми діагностували на основі таких великих діагностичних критеріїв: надзвичайна крихкість шкіри, характерні черепно-лицеві риси, наявність поверхневих травм шкіри, зморшуватість шкіри долонь, особливо при тривалому перебуванні їх у воді, схильність до екхімозів з ризиком підшкірних гематом і кровотеч. Наявні такі малі діагностичні критерії: атрофічні рубці, порушення рефракції (міопія), дисплазія ясен гінгівального краю, гіпермобільність суглобів пальців і колінних суглобів. Була отримана інформована згода батьків пацієнта на обстеження, публікацію результатів досліджень і клінічних фотографій. **Результати.** Після лабораторно-інструментальних досліджень і консультацій суміжних фахівців (гематолог, генетик, кардіолог, педіатр, ортопед, дерматолог), виключення таких захворювань, як синдром Марфана, MASS-фенотип, вроджені коагулопатії та тромбоцитопатії, гемофілія, ізольовані судинні патології, а також інші типи синдрому Елерса — Данло, ми ідентифікували у пацієнта dEDS лише клінічно. Генетичне дослідження не виявило патологічних мутацій, екзонних делецій/дуплікацій. Негативний результат генетичного тестування при dEDS обумовлений тим, що певні типи мутацій (наприклад, глибокі інтронні мутації) не завжди можна виявити за допомогою стандартних діагностичних генетичних методів. **Висновки.** Можливе встановлення діагнозу за клінічними симптомами, але розширений пошук мутацій обов'язковий для всієї сім'ї.

**Ключові слова:** орфанне захворювання; синдром Елерса — Данло; дерматоспараксійний тип; клінічний випадок; геморагічний синдром

### Вступ

Синдром Елерса — Данло (СЕД) (МКХ-10 — Q79.6) — гетерогенна група спадкових захворювань сполучної тканини, які характеризуються зміною механічних властивостей шкіри, суглобів, кровоносних судин і зв'язок [1–3]. На сьогодні відомо, що СЕД виникає внаслідок патогенних мутацій у понад 20 різних генах, більшість з яких кодуєть фібрили колагену I, III і V типів або ферменти, які залучені до формування зрілого колагену або глікозаміногліканів [4, 5].

Незважаючи на останні досягнення науки, дослідження показали, що до 56 % пацієнтів мають неправильний діагноз, а 70 % проходять невідповідне

лікування, при цьому час між появою симптомів і встановленням діагнозу становить у середньому 28 років [6]. У минулому діагноз СЕД ґрунтувався на критеріях Villefranche (1997) [7], а в даний час — на їх перегляді відповідно до міжнародної класифікації СЕД (2017), що включає 13 типів [8]. З огляду на значну генетичну гетерогенність і фенотипову варіабельність різних підтипів СЕД, клінічну подібність між цими підтипами, а також з іншими спадковими захворюваннями сполучної тканини переглянута міжнародна класифікація СЕД спирається на великі й малі клінічні критерії, а також вимагає молекулярного підтвердження для всіх підтипів СЕД, крім гіпермобільного [9–12].

 © 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Балацька Наталія Іванівна, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна, e-mail: n.balatska@nmu.ua; тел. +38(097)1648832

For correspondence: Nataliya Balatska, MD, PhD, Professor of the Pediatrics Department 1, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko Boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: n.balatska@nmu.ua; tel. +38(097)1648832

Full list of authors information is available at the end of the article.

Найбільш рідкісним типом СЕД є дерматоспараксійний (dEDS, VIIC, ESDDERMS). Захворювання належить до орфанних, у 2016 році в усьому світі було зареєстровано 15 випадків dEDS. Уперше цей тип СЕД був описаний у великої рогатої худоби в 1971 році [13]. Пізніше, у 1973 році, у двох пацієнтів був діагностований клінічний тип СЕД зі зниженою активністю проколагенової пептидази, клінічні прояви пов'язані з порушенням ферментативного перетворення проколагену в колаген через дефект ферменту [14]. Незважаючи на те, що дерматоспараксис тварин був першим визнаним розладом колагену, знадобилося понад 20 років, щоб підтвердити існування людського аналога цього розладу. У 1992 році було зареєстровано трьох немовлят з клінічними ознаками, схожими на дерматоспараксис [15]. Біохімічні дослідження, проведені на дерматоспарактичній рогатій худобі, показали, що аномальні молекули колагену складаються з неповністю оброблених молекул-попередників проколагену типу I, у яких N-пропептид був недостатньо розщеплений. Зрештою була продемонстрована недостатня активність ендопептидази, яка вирізає N-пропептид ланцюгів проколагену. Успадковується dEDS за автосомно-рецесивним типом [16].

Оскільки dEDS є ультрарідкісним і супроводжується нетиповими для класичного перебігу симптомами, наводимо клінічний випадок сім'ї, у якій три члени мали вищезазначену недугу. Батьки пацієнта надали інформовану згоду на публікацію клінічного випадку й фотографій пацієнта.

### Клінічний випадок

Пацієнт К., 6 років, звернувся зі скаргами на зморшкуватість шкіри пальців верхніх і нижніх кінцівок і появу геморагій на гомілкях, які виникають спонтанно або за умови незначної травматизації. Геморагії на нижніх кінцівках почали з'являтися з двох років життя. Згодом їх площа збільшилася, за останній рік геморагії на гомілкях практично не зникають (рис. 1). Дитина народилася доношеною, від першої вагітності, пологи перебігали фізіологічно, щеплення згідно з віком, нервово-психічний і фізичний розвиток відповідав віку.

З анамнезу відомо, що подібні симптоми є в батька і сиблінга пацієнта. Мати дітей і найближчі родичі по її лінії не мають подібних симптомів.

При об'єктивному обстеженні звертає на себе увагу «трикутна» форма обличчя з нависаючим лобом при правильній тілобудові хлопчика й задовільному харчуванні. Також наявний симптом тонкої шкіри. На лобній ділянці голови (рис. 2), переважно справа, на тлі тонкої шкіри візуалізується венозний рисунок, що також чітко видно і на нижніх кінцівках. Долоні надто зморщені, при митті рук їх зморщеність посилюється (рис. 3). При огляді ротової порожнини спостерігається помірний недорозвиток ясен, легка кровоточивість із тенденцією до гіперчутливості й гіперемії (рис. 4). Шкірні покриви блідо-рожеві, на шкірі верхніх кінцівок і верхнього плечового поясу є шість екхімозів на різних етапах «цвітіння» розміром до 1,5 см. На шкі-

рі правого передпліччя відмічається келоїдний рубець розміром 4 × 2 см (виник після глибокої травми м'яких тканин передпліччя). При огляді виявлена правобічна пахова грижа, яка була пізніше прооперована. На передній поверхні шкіри обох гомілок — значна кількість екхімозів синьо-фіолетового кольору різних розмірів, які місцями зливаються і сягають розмірів 20 × 10 см (рис. 5). Виражена гіпермобільність суглобів пальців і колінних суглобів, легка гіпереластичність шкіри. Від-



**Рисунок 1.** Нижні кінцівки батька дитини, де чітко відзначаються розриви м'язів, симптом тонкої шкіри і візуалізується венозний рисунок



**Рисунок 2.** Типові ознаки СЕД: симптом тонкої шкіри, виражена судинна сітка в скронево-лобній ділянці, атрофічний рубець у ділянці верхньої повіки правого ока



**Рисунок 3. Зморшкуватість шкіри долонь, особливо при тривалому перебуванні їх у воді: а) до миття рук; б) після занурення руки у воду**

значається помірна вальгусна деформація правого го-  
мільковостопного суглоба.

Клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі та біохімічний аналіз крові — у межах референтних значень для віку дитини. Дослідження на функцію агрегації тромбоцитів — зниження активації тромбоцитів при взаємодії з колагеном (2 мкг/мл). Виявлені такі відхилення показників системи коагуляції: фібриноген — 4,15 г/л (референтні значення: 2–4 г/л), антитромбін III — 125,3 % (референтні значення: 80–120 %), D-димер — 0,77 мкг/мл (референтні значення: < 0,5 мкг/мл). Інші показники коагулограми, включно з усіма факторами згортання крові, не виходили за межі референтних значень. Цетилпіридиніумхлоридний (ЦПХ) тест сечі на загальний показник глікозаміногліканів: 43 од. ЦПХ/г креатиніну (референтні значення: < 198 од. ЦПХ/г креатиніну).

Генетичне дослідження панелі на СЕД у лабораторії Invitae: ADAMTS2, ATP7A, CHST14, COL12A1, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, CRTAP, FKBP14, FLNA, P3H1, PLOD1, SLC39A13 —



**Рисунок 4. Недорозвиненість ясен, легка кровоточивість, гіперемія**



**Рисунок 5: а) типові елементи висипань: екхімози по передній поверхні обох гомілок, більш виражені справа, у різній фазі «цвітіння»; б) симптом тонкої шкіри на тильній поверхні стоп, вальгусна деформація правого го-мільковостопного суглоба**

не виявлено патологічних мутацій, екзонних делецій/дуплікацій.

Рентгенографія органів грудної клітки, електро- й ехокардіограма, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини — без відхилень, уроджених вад або порушень.

Доплерографія екстракраніальних артерій і транскраніальне дуплексне сканування не виявили судинних патологій і порушень току крові. Доплерографія судин нижніх кінцівок не виявила патології чи порушень кровотоку.

## Обговорення

Дерматоспараксійний тип СЕД спричинений мутацією в гені на хромосомі 5q35, що кодує проколагенову протеазу ADAMTS2, яка бере участь у формуванні колагену з проколагеноу. Зниження активності ADAMTS2 зумовлює накопичення рN-колагену типу I, що призводить до створення аномальних колагенових волокон, які є тонкими, неправильно розмішеними й розгалуженими [17].

Для верифікації діагнозу в наведеному вище клінічному випадку застосовувався міждисциплінарний підхід, діагноз обговорювався на консилиумі в складі педіатра, гематолога, ортопеда, дерматолога, генетика і переважно встановлювався із застосуванням доступного на сьогодні клінічного інструменту діагностики.

Прояви геморагічного синдрому, які також часто зустрічаються в пацієнтів із судинним типом СЕД, зумовлені насамперед порушенням цілісності й підвищенням крихкості дрібних судин, тому показники системи коагуляції знаходяться у межах норми або в субнормальному діапазоні й залежать переважно від ступеня крововтрати чи об'єму і розмірів екхімозів [18, 19].

Зміни в аналізі крові пацієнта, а саме підвищення D-димеру, міждисциплінарно інтерпретовано як показник тривалого розпаду фібрину на тлі активації власної антизгортальної системи крові дитини у зв'язку з наростаючими екхімозами. У свою чергу, незначне збільшення фібриногену й антитромбіну III слід розуміти як автоматичну активацію згортальної системи крові у відповідь на постійне (часте) пошкодження судинної стінки в ділянці нижніх кінцівок у дитини. Зниження функції активації тромбоцитів при взаємодії із колагеном ми розцінили як показник зниженої кількості або порушення синтезу колагену в судинах на різних рівнях.

Якщо вигляд пацієнта відповідає діагностичним критеріям dEDS, необхідно провести генетичне тестування для підтвердження діагнозу. Генетичне тестування використовується, щоб з'ясувати, чи має людина генетичні варіанти, які спричиняють dEDS. На жаль, розширене генетичне дослідження всієї сім'ї було неможливе через фінансові складнощі, а те, яке було проведено, не виявило патологічних мутацій, екзонних делецій/дуплікацій.

Згідно з вимогами для верифікації діагнозу dEDS потрібно мати два основні критерії чи мінімум один великий і/або принаймні три малих критерії [8].

Наводимо великі критерії dEDS, серед яких перших два відносять до основних:

1. Надзвичайна крихкість шкіри з уродженими або постнатальними розривами шкіри.
2. Характерні черепно-лицеві риси, які виявляються при народженні або в ранньому дитинстві або розвиваються пізніше в дитинстві.
3. Надлишкова, майже млява шкіра з надмірними шкірними складками на зап'ястях і шиколотках.
4. Посилення долонної зморшкуватості.
5. Виражена схильність до утворення синців з ризиком утворення підшкірних гематом і крововиливів.
6. Пупкова грижа.
7. Постнатальна затримка росту.
8. Короткі кінцівки, кисті й стопи.
9. Перинатальні ускладнення внаслідок ламкості сполучної тканини.

### Малі критерії:

1. М'яка й тістоподібна текстура шкіри.
2. Гіперрозтяжність шкіри.
3. Атрофічні рубці.
4. Загальна гіпермобільність суглобів.
5. Ускладнення крихкості внутрішніх органів (наприклад, розрив сечового міхура, розрив діафрагми, пролапс прямої кишки).
6. Затримка моторного розвитку.
7. Остеопенія.
8. Гірсутизм.
9. Аномалії зубів.
10. Порушення рефракції (міопія, астигматизм).
11. Косоокість.

У пацієнта було виявлено такі великі діагностичні критерії: надзвичайну крихкість шкіри, черепно-лицеві риси, наявність поверхневих травм шкіри, зморшкуватість шкіри долонь, особливо при тривалому перебуванні їх у воді, схильність до екхімозів з ризиком підшкірних гематом і кровотеч. Мали місце такі другорядні діагностичні критерії: атрофічні рубці, порушення рефракції (міопія), дисплазія ясен гінгівального краю, гіпермобільність суглобів пальців і колінних суглобів.

У літературних джерелах описані деякі клінічні випадки, у яких пацієнти не мали типового перебігу dEDS (СЕД типу VIIC), оскільки в них були лише деякі ознаки захворювання, структура колагену була нормальною і в кДНК ADAMTS2 не було виявлено мутації [17, 20].

Для верифікації діагнозу в пацієнта наявні три основних критерії та чотири додаткових діагностичних критерії. Негативний результат генетичного тестування при dEDS, очевидно, зумовлений тим, що певні типи мутацій (наприклад, глибокі інтронні мутації) поки не можна виявити за допомогою стандартних діагностичних генетичних методів [6, 13].

## Висновки

Синдром Елерса — Данло є орфанним захворюванням, при якому в патологічний процес залучаються різні системи органів. Незважаючи на те, що діагноз

СЕД давно відомий і вивчається науковцями всього світу, діагностика підтипів залишається вкрай важкою. Дерматоспараксійний тип СЕД характеризується вираженим синдромом крихкості шкіри в комбінації з ураженням інших систем та органів. Можливе встановлення діагнозу за клінічними симптомами, але розширений пошук мутацій обов'язковий для всієї сім'ї. Вчасна верифікація захворювання дозволяє спрогнозувати перебіг захворювання й проводити менеджмент пацієнта, направлений на запобігання ускладненням. Завдяки медико-генетичному консультуванню сім'ї можна запобігти подальшим захворюванням членів родини.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці статті.

**Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті.** *Балацька Н.І.* — ідея написання статті, отримання дозволу від батьків на публікацію, фото пацієнта, корекція тексту статті; *Строй О.А., Гусинін П.В.* — опис клінічного випадку; *Гриневич І.В.* — аналіз сімейного анамнезу, результатів генетичного тестування, написання вступу й обговорення статті; *Медведева О.П., Кирільчук К.Ю.* — збір даних об'єктивного дослідження, анамнезу життя та захворювання, результатів додаткового дослідження.

## References

1. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet.* 1998 Apr 28;77(1):31-37. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19980428)77:1<31::aid-ajmg8>3.0.co;2-o
2. Royce PM, Steinmann B, editors. *Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects.* 2nd ed. New York; Wiley-Liss Inc.; 2002. 1190 p.
3. Ritelli M, Colombi M. Molecular Genetics and Pathogenesis of Ehlers-Danlos Syndrome and Related Connective Tissue Disorders. *Genes (Basel).* 2020 May 13;11(5):547. doi:10.3390/genes11050547.
4. Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers PH. The Ehlers-Danlos syndromes. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Jul 30;6(1):64. doi:10.1038/s41572-020-0194-9.
5. Hein LC, DeGregory CB, Umari F. Ehlers-Danlos Syndrome: It's Not Your Normal Hoofbeats. *J Nurse Pract.* 2019;15:277-281. doi:10.1016/j.nurpra.2019.01.006.
6. Song B, Yeh P, Harrell J. Systemic manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2020 Aug 26;34(1):49-53. doi:10.1080/08998280.2020.1805714.
7. Gensemer C, Burks R, Kautz S, Judge DP, Laval-lee M, Norris RA. Hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. *Dev Dyn.* 2021 Mar;250(3):318-344. doi:10.1002/dvdy.220.
8. McGillis L, Mittal N, Santa Mina D, et al. Utilization of the 2017 diagnostic criteria for hEDS by the Toronto GoodHope Ehlers-Danlos syndrome clinic: A retrospective review. *Am J Med Genet A.* 2020 Mar;182(3):484-492. doi:10.1002/ajmg.a.61459.
9. Van Damme T, Colman M, Syx D, Malfait F. The Ehlers-Danlos Syndromes against the Backdrop of Inborn Errors of Metabolism. *Genes (Basel).* 2022 Jan 29;13(2):265. doi:10.3390/genes13020265.
10. Riley B. The Many Facets of Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. *J Am Osteopath Assoc.* 2020 Jan 1;120(1):30-32. doi:10.7556/jaoa.2020.012.
11. Gensemer C, Burks R, Kautz S, Judge DP, Laval-lee M, Norris RA. Hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. *Dev Dyn.* 2021 Mar;250(3):318-344. doi:10.1002/dvdy.220.
12. 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 Mar;175(1):8-26. doi:10.1002/ajmg.c.31552.
13. Lapière CM, Lenaers A, Kohn LD. Procollagen peptidase: an enzyme excising the coordination peptides of procollagen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971 Dec;68(12):3054-3058. doi:10.1073/pnas.68.12.3054.
14. Lichtenstein JR, Martin GR, Kohn LD, Byers PH, McKusick VA. Defect in conversion of procollagen to collagen in a form of Ehlers-Danlos syndrome. *Science.* 1973 Oct 19;182(4109):298-300. doi:10.1126/science.182.4109.298.
15. Smith LT, Wertelecki W, Milstone LM, et al. Human dermatosparaxis: a form of Ehlers-Danlos syndrome that results from failure to remove the amino-terminal propeptide of type I procollagen. *Am J Hum Genet.* 1992 Aug;51(2):235-244.
16. Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, et al. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):70-115. doi:10.1002/ajmg.c.31550.
17. Van Damme T, Colige A, Syx D, et al. Expanding the clinical and mutational spectrum of the Ehlers-Danlos syndrome, dermatosparaxis type. *Genet Med.* 2016 Sep;18(9):882-891. doi:10.1038/gim.2015.188.
18. Olubajo F, Kaliaperumal C, Choudhari KA. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome: Literature review and surgical management of intracranial vascular complications. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Jun;193:105775. doi:10.1016/j.clin-neuro.2020.105775.
19. Malfait F. Vascular aspects of the Ehlers-Danlos Syndromes. *Matrix Biol.* 2018 Oct;71-72:380-395. doi:10.1016/j.matbio.2018.04.013.
20. Colige A, Nuytinck L, Hausser I, et al. Novel types of mutation responsible for the dermatosparactic type of Ehlers-Danlos syndrome (Type VIIC) and common polymorphisms in the ADAMTS2 gene. *J Invest Dermatol.* 2004 Oct;123(4):656-663. doi:10.1111/j.0022-202X.2004.23406.x.

Отримано/Received 25.07.2023

Рецензовано/Revised 01.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 05.09.2023 ■

**Information about authors**

N.I. Balatska, MD, PhD, Professor of the Pediatrics Department 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: n.balatska@nmu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5084-1268>.  
 O.A. Stroi, MD, PhD, Associate Professor of the Pediatrics Department 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: elena8012@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6987-9178>.  
 I.V. Grynevych, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Private Higher Educational Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6535-7356>.  
 P.V. Husynin, intern student of State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine  
 O.P. Medvedieva, Head of the pediatric department 1 of the consultative and diagnostic polyclinic, National Children's Specialized Hospital "Okhmatdyt" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine  
 K.Yu. Kyrylchuk, Head of the pediatric department 2 of the consultative and diagnostic polyclinic, National Children's Specialized Hospital "Okhmatdyt" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Author's contribution.** *Balatska N.I.* — the idea of the article, obtaining informed consent from parents for publication, photo of the patient, correction of the article; *Stroi O.A., Husynin P.V.* — description of the clinical case; *Grynevych I.V.* — analysis of family history, interpretation results of genetic testing, writing the introduction and discussion of the article; *Medvedieva O.P., Kyrylchuk K.Yu.* — a collection of objective research data, life and disease history, and additional laboratory and instrumental results.

**N.I. Balatska<sup>1</sup>, O.A. Stroi<sup>1</sup>, I.V. Grynevych<sup>2</sup>, P.V. Husynin<sup>3</sup>, O.P. Medvedieva<sup>4</sup>, K.Yu. Kyrylchuk<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

<sup>2</sup>*Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine*

<sup>3</sup>*Amosov National Institute of Cardio-Vascular Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

<sup>4</sup>*Consultative and Diagnostic Clinic of National Specialized Children's Hospital "Okhmatdyt" Health Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

## Dermatosparaxis type of Ehlers-Danlos syndrome: case report

**Abstract. Background.** The dermatosparaxial type of Ehlers-Danlos syndrome (EDSDERMS, VIIC, dEDS) is an extremely rare disorder. To date, 15 patients with this type of Ehlers-Danlos syndrome are known worldwide. The purpose was to improve knowledge and spread data about the orphan connective tissue disease — dEDS — on the example of a patient from a family in which the father and two sons have the same type of lesions. **Materials and methods.** We report a 6-year-old patient as well as his father and sibling with clinical symptoms of the dEDS, which we diagnosed based on the main diagnostic criteria: extreme skin fragility, craniofacial features, superficial skin trauma, wrinkling of the palms, especially when they are exposed to water for a long time, and a tendency to ecchymosis with a risk of subcutaneous hematomas and bleeding. Secondary diagnostic criteria were represented by atrophic scars, refractive errors (myopia), gingival marginal dysplasia, hypermobility of the finger and knee joints. The informed consent of the patient's parents was obtained for the ex-

amination and publication of information, and the parents agreed to the publication of clinical photographs. **Results.** After laboratory and instrumental studies and consultations with related specialists (hematologist, geneticist, cardiologist, pediatrician, orthopedist, dermatologist), we excluded such diseases as Marfan syndrome, MASS-phenotype, congenital coagulopathies and thrombocytopathies, hemophilia, isolated vascular pathologies, as well as other types of Ehlers-Danlos syndrome and identified dEDS in the patient only clinically. Genetic testing did not reveal any pathological mutations or exonic deletions/duplications. The negative result of genetic testing in dEDS is due to the fact that certain types of mutations (e.g., deep intronic mutations) cannot always be detected by standard diagnostic genetic methods. **Conclusions.** It is possible to establish a diagnosis based on clinical symptoms, but an extended mutation search is mandatory for the entire family.

**Keywords:** orphan disease; Ehlers-Danlos syndrome; dermatosparaxis type; hemorrhagic syndrome; case report