

OLSZAK, Joanna, KAPŁAN, Wojciech, RACHWAŁ, Dominika, PIĄTEK, Ewa, ZALEWA, Karolina, BARTOSZEK, Lidia, CZELEJ, Magdalena, STACHOWICZ, Hubert and MAZUREK, Joanna. Ehlers-Danlos Syndrome - living with chronic pain. Current knowledge of the disease. Journal of Education, Health and Sport. 2023;19(1):158-169. eISSN 2391-8306.
<http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.19.01.015>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45798>
<https://zenodo.org/record/8349787>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 19.08.2023. Revised: 15.09.2023. Accepted: 15.09.2023. Published: 19.09.2023.

Ehlers-Danlos Syndrome - living with chronic pain. Current knowledge of the disease

Joanna Olszak¹, Wojciech Kaplan², Dominika Rachwał¹, Ewa Piątek³, Karolina Zalewa¹, Lidia Bartoszek¹, Magdalena Czelej⁴, Hubert Stachowicz², Joanna Mazurek²

¹Medical University of Warsaw, Faculty of Medicine, Warsaw, Poland

²Medical University of Lublin, Faculty of Medicine, Lublin, Poland

³Medical University of Lublin, Faculty of Dentistry, Lublin, Poland

⁴Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny SPSK4 w Lublinie, Polska

Joanna Olszak

ORCID: 0009-0004-0211-1449

E-mail: asia.olszak663@gmail.com

Wojciech Kapłan

ORCID: 0000-0003-2270-0318

E-mail: wojtek.kaplan@gmail.com

Dominika Rachwał

ORCID: 0009-0001-9104-0459

E-mail: dominikarachwal98@gmail.com

Ewa Piątek

ORCID: 0009-0000-9051-5777

E-mail: ewa.piatek97@gmail.com

Karolina Zalewa

ORCID: 0009-0004-0610-6866

E-mail: zalewa.karolina@gmail.com

Lidia Bartoszek

ORCID: 0009-0000-1656-7325

E-mail: lidka.bartosz@gmail.com

Magdalena Czelej

ORCID: 0000-0002-3717-4261

E-mail: czelejmagdalena@gmail.com

Hubert Stachowicz

ORCID: 0009-0003-5906-1350

E-mail: hubertsta02@gmail.com

Joanna Mazurek

ORCID: 0009-0005-0300-7798

E-mail: joannamazurek@onet.pl

Abstract

Ehlers Danlos Syndrome (EDS) is a group of the most common inherited connective tissue disorders. The main symptoms of this syndrome are excessive skin flexibility, joint hypermobility and blood vessels fragility. The diagnosis is based on clinical symptoms, but to confirm the type of EDS, it is necessary to identify the collagen-encoding gene or protein interacting with it. The group of Ehlers and Danlos diseases include fourteen types, the most common are classic, vascular, hypermobile, arthrochalasia, kyphoscoliotic and dermatosparaxis. [15] Connective tissue plays a key role in the process of movement, constituting the main component of bones, joint cartilage, tendons, ligaments and intervertebral discs. In addition, connective tissue is a part of every internal organ including

the intestines and parenchymal organs and the cardiovascular system.[19] For this reason, patients with EDS show symptoms of many diseases, including respiratory, muscular, skeletal and vascular. Women suffering from EDS often struggle with complications during their pregnancies. Psychological and emotional issues are also common.[6] However, the most noticeable and debilitating symptom of EDS is pain, which is often severe and chronic. The pain occurs in approximately 90% or more of EDS patients.[8] Successful pain management in patients with EDS is a major challenge for specialists. The treatment involves non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, opioids and physiotherapy. Also marijuana, traditional chinese treatments, herbal remedies are considered to reduce the severity of the symptoms. [9] During the creation of this article, the authors analyzed the clinically relevant knowledge of EDS treatment and management based on research published on Pubmed.

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome, chronic pain, joint hypermobility, multidisciplinary therapy

Abstrakt

Zespół Ehlersa Danlosa (EDS) to grupa najczęstszych dziedzicznych chorób tkanki łącznej. Głównymi objawami tego zespołu są nadmierna elastyczność skóry, nadmierna ruchomość stawów oraz kruchość naczyń krwionośnych. Rozpoznanie stawia się na podstawie objawów klinicznych, jednak w celu potwierdzenia typu EDS konieczne jest zidentyfikowanie genu kodującego kolagen lub białka wchodzącego z nim w interakcję. Grupa chorób Ehlersa i Danlosa obejmuje czternaście typów, z których najczęstsze to typ klasyczny, naczyniowy, hipermobilny, artrochalasis, kifoskoliotyczny i dermatosparaksja. [15] Tkanka łączna odgrywa kluczową rolę w procesie ruchu, stanowiąc główny składnik kości, chrząstki stawowej, ścięgien, więzadeł i krążków międzykręgowych. Ponadto tkanka łączna jest częścią każdego narządu wewnętrznego, w tym jelit i narządów mięsnych oraz układu sercowo-naczyniowego.[19] Z tego powodu pacjenci z EDS wykazują objawy wielu chorób, w tym układu oddechowego, mięśniowego, kostnego i naczyniowego. Kobiety cierpiące na EDS

często borykają się z powikłaniami podczas ciąży. Często są również problemy psychologiczne i emocjonalne.[6] Jednak najbardziej zauważalnym i osłabiającym objawem EDS jest ból, który często jest ciężki i przewlekły. Ból występuje u około 90% lub więcej pacjentów z EDS.[8] Skuteczne leczenie bólu u pacjentów z EDS jest dużym wyzwaniem dla specjalistów. W leczeniu stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne, paracetamol, opioidy oraz fizjoterapię. Uważa się, że marihuana, tradycyjne chińskie metody leczenia, leki ziołowe zmniejszają nasilenie objawów. [9] Podczas tworzenia tego artykułu autorzy przeanalizowali klinicznie istotną wiedzę na temat leczenia i zarządzania EDS na podstawie badań opublikowanych w Pubmed.

Słowa kluczowe: Zespół Ehlersa-Danlosa, ból przewlekły, nadmierna ruchomość stawów, terapia wielodyscyplinarna

Wprowadzenie

Zespół Ehlersa-Danlosa to grupa chorób uwarunkowanych genetycznie, w których występuje nadmierna wiotkość (hipermobilność) stawów oraz delikatna i nadmiernie rozciągliwa skóra. [19] Jest to najczęściej dziedziczne zaburzenie tkanki łącznej. Szacuje się, że choroba ta dotyka od 1:2500 do 1:10 000 osób. Mała wiedza na temat tego zespołu wśród lekarzy skutkuje jej rzadkim diagnozowaniem i rozbieżnościami w określeniu dokładnej liczby chorujących osób. Postawienie rozpoznania EDS umożliwia dostosowanie stylu życia i wdrożenie działań zapobiegających negatywnym skutkom choroby, co znacznie poprawia jakość życia pacjentów, np. dzieci podczas aktywności mogą zakładać ochraniacze co zapobiega zranieniom i powstawaniu bliznowców, zaleca się również unikanie sportów obciążających stawy. [7] U podłoża zaburzeń leży nieprawidłowa synteza i obróbka kolagenu, jak również glikozoaminoglikanów, macierzy międzykomórkowej tkanki łącznej i układu dopełniacza. [20] Chorobę dziedziczy się autosomalnie dominująco, autosomalnie recesywnie

lub może pojawić się jako mutacja de novo. Aktualnie wyróżnia się 13 typów EDS : klasyczny (classical EDS), podobny do klasycznego (classical-like EDS), sercowo-zastawkowy (cardio-valvular EDS), naczyniowy (vascular EDS), hipermobilny (hypermobile EDS), artrochalasia (arthrochalasia EDS), dermatosparaxis (dermatosparaxis EDS), kyfoskoliotyczny (kyphoscoliotic EDS) , zespół kruchej rogówki (Brittle Cornea Syndrome), spondylodysplastyczny (spondylodysplastic EDS), EDS z przykurczami mięśniowymi (mięśniowo-przykurczowy), miopatyczny (myopatic EDS), okołożębowy.[21] Każdy z nich charakteryzuje się nieco innymi objawami, które mogą przybierać formę od lekkiej do śmiertelnej. Rozpoznanie typu zespołu jest bardzo ważne, ponieważ dostarcza informacji na temat potencjalnych zagrożeń dla pacjenta np. w typie naczyniowym może dojść do pęknięcia aorty lub perforacji narządów. [15] Jednym z najczęstszych objawów EDS występującym we wszystkich typach choroby jest ból. Zazwyczaj jest on przewlekły i może przybierać różne formy m.in. ból mięśniowo-szkieletowy, fibromialgia, ból neuropatyczny lub ból brzucha. Jest to objaw niespecyficzny i nie może być zaliczany do kryteriów diagnostycznych, jednak znacznie pogarsza jakość życia pacjentów. [13] Ze względu na wieloczynnikowe podłoże bólu w EDS jego leczenie wymaga wielodyscyplinarnego podejścia. Spośród stosowanych metod można wymienić m.in. fizykoterapię, psychoterapię, farmakoterapię, interwencyjne procedury przeciwbólowe, takie jak iniekcje do punktów spustowych, blokady nerwów obwodowych, ablacja prądem i stymulacja nerwów obwodowych. [3] Leczenie wszystkich objawów EDS wymaga dużej wiedzy i współpracy wielu specjalistów. Celem tej pracy jest opisanie na podstawie dostępnych badań objawów EDS oraz sposobów leczenia i poszerzenie wiedzy na ich temat.

Diagnostyka

Rozpoznanie w dużej mierze stawiane jest na podstawie badania klinicznego i stwierdzeniu typowych objawów EDS. W wywiadzie istotną informacją jest występowanie podobnych objawów w rodzinie. W celu potwierdzenia diagnozy i typu EDS konieczna jest identyfikacja konkretnej mutacji genu kodującego kolagen lub białek wchodzących w interakcje z nim. Podstawą obiektywnego stwierdzenia nadmiernej ruchomości stawów jest przeprowadzenie badania wg skali Beightona.

Tabela 1. Skala Beightona [19]

1 pkt - gdy objaw występuje po jednej stronie		
Objaw	Punktacja	
bierne zgięcie grzbietowe w stawach śródrečno-paliczkowych >90°	1	1
możliwość biernego przyciągnięcia kciuka do przedramienia	1	1
przeprost w stawie łokciowym >10°	1	1
przeprost w stawie kolanowym >10°	1	1
możliwość położenia rąk płasko na podłodze podczas skłonu do przodu przy wyprostowanych stawach kolanowych	1	
łącznie maksymalnie	9	

Objawy

Objawy w EDS obejmują wiele układów. Najczęstszymi z nich są nadmierna ruchomość stawów, nadmierna rozciągliwość skóry i kruchość tkanek. Nadmierna ruchomość stawów może wystąpić już w okresie noworodkowym jako wrodzone podwichnięcie stawu biodrowego, natomiast w dorosłym życiu prowadzi do częstszego występowania choroby zwyrodnieniowej stawów. Skóra u pacjentów dotkniętych omawianym zaburzeniem jest nie tylko nadmiernie rozciągliwa, ale również cienka i delikatna, łatwo ulega uszkodzeniom z późniejszym tworzeniem bliznowców. Kruchość naczyń krwionośnych prowadzi do wielu zaburzeń, w tym do łatwego siniaczenia, wczesne powstawanie żylaków kończyn dolnych i tworzenie tętniaków. Często u pacjentów w EDS obserwuje się hipotonię ortostatyczną, wypadanie zastawki mitralnej oraz omdlenia. Objawy ze strony układu oddechowego związane z EDS są powszechne i różnorodne. W przypadku hipermobilnego i klasycznego typu EDS, najczęstszymi objawami są duszność i trudności w oddychaniu. Nierzadko występuje również zespół obturacyjnego bezdechu sennego. Etiologia tych objawów może być różnorodna i często występują jednocześnie u tego samego pacjenta: astma, nieprawidłowości ściany klatki piersiowej, osłabienie mięśni oddechowych oraz zapaść górnych i dolnych dróg oddechowych. W typie naczyniowym EDS głównymi powikłaniami płucnymi są odma, krwiak opłucnej i krwioplucie. Często te objawy pojawiają się kilka lat przed rozpoznaniem vEDS, dlatego istotne jest zwiększenie świadomości o możliwości wystąpienia vEDS u młodego pacjenta z samoistną odmą opłucnową lub krwiakiem

opłucnowym. Obecność charakterystycznych zmian na tomografii komputerowej (np. skupiska zwapniałych guzków, rozedma płuc, guzek kawitacyjny) mogą być pomocne w ustaleniu diagnozy. Leczenie opiera się na standardowych metodach, które powinny być stosowane ostrożnie przez doświadczonego operatora, który posiada pełną świadomość rozpoznania. [18] Jedno z badań wykazało związek 5 typów EDS z objawami ze strony kręgosłupa. Obejmują one malformację Chiariego, kifoskoliozę, zakotwiczenie rdzenia kręgowego, niestabilność czaszkowo-szyjną, samoistne wycieki płynu mózgowo-rdzeniowego, niestabilność segmentową, kifozę, zespół torbieli Tarlova i problemy związane z gojeniem się ran. [17] Wśród objawów neurologicznych pojawiających się u pacjentów z EDS możemy wyróżnić: osłabienie więzadeł połączenia czaszkowo-szyjnego i kręgosłupa, wczesne zwyrodnienie krążka międzykręgowego, zwiększoną częstość występowania migreny, idiopatycznego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz dystonii. Wiotkość więzadeł i niestabilnością w stawach szczytowo-potylicznym i szczytowo-obrotowym mogą powodować opóźnienie ruchowe, ból głowy i niedowłady. Niestabilność kręgosłupa zwiększa u pacjentów z EDS podatność na ból mechaniczny i mielopatię. Ból mięśniowo-szkieletowy zaczyna się wcześniej i jest przewlekły. Może powodować osłabienie, łatwe męczenie się oraz ból mięśni co przyczynia się do ograniczenia mobilności pacjenta. [22] Objawy żołądkowo-jelitowe i zaburzenie interakcji jelitowo-mózgowych występują powszechnie u pacjentów z EDS i mają wieloczynnikowe pochodzenie. Badania wykazały, że takie objawy jak ból brzucha, zaparcia, uczucie pełności po posiłku, biegunka i niestrawność czynnościowa są dużo częstsze u pacjentów z EDS niż u pacjentów bez tego zespołu. Patofizjologia tych objawów nadal pozostaje słabo poznana, największy wpływ przypisuje się dysfunkcji układu autonomicznego i konsekwencjom wiotkości tkanki łącznej. [16] Ciężarne pacjentki z EDS doświadczają wyższego wskaźnika powikłań matczyńnych w porównaniu do pacjentek bez EDS. Częściej wymagają rozwiązania ciąży poprzez cięcie cesarskie oraz są bardziej narażone na rozwinięcie krwotoku poporodowego, wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu oraz przedwczesny poród. [14] U pacjentów z omawianym zespołem występują również objawy laryngologiczne. Najczęstsze z nich to problemy z połykaniem i dysfonia. [12] Zaobserwowano również nadczynność wokalna, która jest prawdopodobnie związana z nadmierną ruchomością stawu pierścieniowo-nalewkowego lub kruchością powierzchownej blaszki właściwej. Leczenie terapią głosową powoduje poprawę objawów. [1] Kolejną grupą powikłań z jakimi można się spotkać w EDS są powikłania krwotoczne. Pacjenci z wieloma typami EDS prezentują szeroki zakres objawów krwawienia, które mogą być łagodne lub zagrażające życiu. Najczęstszymi z nich są siniaki, krwiaki mięśniowe, krwotoki

miesiączkowe, krwawienia z nosa, krwawienia z jamy ustnej oraz krwawienia po ekstrakcji zęba. W przebiegu EDS obserwuje się również zaburzenia psychiczne, z których najczęstsza jest depresja oraz stany lękowe.

Tabela 2. Typowe objawy EDS dla poszczególnych układów narządów

Układ	Objawy
nerwowy	zakotwiczenie rdzenia kręgowego, samoistny wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, zespół torbieli Tarlova, zwyrodnienie krążka międzykręgowego, migrena, nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, dystonia
pokarmowy	Ból brzucha, biegunka, zaparcia, uczucie pełności po posiłku, niestrawność czynnościowa
oddechowy	duszność, obturacyjny bezdech senny, odma opłucnowa, krwihak opłucnowej, krwioplucie
krążenia	łatwe powstawanie siniaków, wczesne powstawanie żylaków kończyn dolnych, tętniaki, krwotoki miesiączkowe, krwawienia z nosa, krwawienia z jamy ustnej, hipotonia ortostatyczna, omdlenia, wypadanie zastawki mitralnej
kostno-stawowy	hipermobilność stawów, zwichnięcia, wrodzone podwichnięcie stawu biodrowego, malformację Chiariego, kifoskolioza, niestabilność czaszkowo-szyjna, niestabilność segmentowa, kifoza
mięśniowy	łatwa męczliwość, ból mięśni, osłabienie
płciowy	poród przedwczesny, wypadnie macicy, IUGR

Ból i leczenie

Pacjenci, u których zdiagnozowano zespół Ehlersa-Danlosa doświadczają różnorodnych, ostrych i przewlekłych stanów bólowych przez całe życie. Jest to jeden z najczęstszych objawów i może prowadzić do niepełnosprawności oraz obniżenia jakości życia.[5] Ból jest objawem niespecyficznym i nie może być zaliczany do kryteriów diagnostycznych EDS.[13] Przewlekły ból może objawiać się jako ból mięśniowo-szkieletowy, fibromialgia, ból neuropatyczny lub ból brzucha.[3] Czynniki, które prawdopodobnie przyczyniają się do powstawania bólu i jego przewlekłego charakteru obejmują ból nocycceptywny spowodowany zmianami strukturalnymi w stawach, mięśniach i tkance łącznej, ból neuropatyczny spowodowany zaburzeniami propriocepcji i osłabieniem mięśni oraz uwrażliwienie ośrodkowe.[4] Pacjenci z EDS doświadczają również ataków paniki i lęku, co zwiększa obciążenie bólem.[8] Badania wykazały, że problemy poznawcze, nadmierne skupianie uwagi na negatywnych doznaniach i emocjach oraz niezdrowe wzorce aktywności np. w postaci nadpobudliwości są psychologicznymi czynnikami, które wpływają na przewlekłość bólu i pogorszenie sprawności u pacjentów z EDS.[10] Ludzie dotknięci omawianym zaburzeniem potrzebują multidyscyplinarnego podejścia, które obejmuje optymalizację leczenia, edukację na temat choroby oraz odpowiedni styl życia. Terapie, które wykazały dobre efekty w zakresie zmniejszenia bólu i poprawy jakości życia obejmują fizjoterapię, przezskórną elektryczną stymulację nerwów, zastrzyki w punkty spustowe, małe dawki naltreksonu oraz laseroterapię oraz terapię poznawczo-behawioralną. W badaniach podkreślana jest również duża rola zmniejszenia objawów nadmiernej ruchliwości, ośrodkowej sensytyzacji i zmęczenia jako czynników wpływających na efektywność leczenia bólu u pacjentów z EDS.[2] Jako leczenie uzupełniające można stosować tradycyjne chińskie terapie, leki ziołowe oraz marihuanę. Najczęściej stosowanym leczeniem przez pacjentów są niesteroidowe leki przeciwzapalne, acetaminofen, opioidy i fizjoterapia. Uczestnicy jednego z badań ocenili jako najbardziej skuteczne w zwalczaniu bólu opioidy, fizjoterapię i marihuanę.[9] W celu zapobiegania pierwotnym objawom pacjenci mogą wykonywać ćwiczenia o niskim oporze, które powodują zwiększenie napięcia mięśni rdzenia i kończyn oraz poprawę stabilności stawów. Niekiedy objawy choroby są na tyle nasilone, że konieczne jest użycie sprzętu wspomagającego np: aparatu ortopedycznego lub wózka inwalidzkiego.[6] Leczenie pacjentów z EDS stanowi wyzwanie i powinno być dostosowane do rodzaju patologii, która wywołuje ból, objawów występujących u każdego pacjenta oraz chorób współistniejących.

Podsumowanie

Zespół Ehlersa Danlosa jest chorobą, która może manifestować się na wiele sposobów. Bardzo ważne jest postawienie wczesnej diagnozy. Umożliwia to wdrożenie profilaktyki, zmianę stylu życia przez pacjenta oraz częstsze wykonywanie odpowiednich badań, dzięki czemu pacjent może uniknąć poważnych powikłań lub zagrożenia życia. Osoby chorujące na EDS często doświadczają przewlekłego bólu, który znacznie obniża jakość ich życia. Potrzebne są dalsze badania nad udoskonaleniem leczenia bólu u pacjentów z EDS oraz lepszym poznaniem czynników, które go wywołują. Leczenie pacjentów z EDS wymaga współpracy wielu specjalistów, dlatego ważne jest poszerzanie wiedzy na ten temat.

Disclosures : no disclosures

Financial support : No financial support was received.

Conflict of interest : The authors declare no conflict of interest.

References:

1. Kenneth Yan, David Hou, Lisa Bolden , Jacquelyn R Laing , Gerald Berke Laryngeal Manifestations of Ehlers-Danlos Syndrome 2022 Nov 21;S0892-1997(22)00344-7. doi: 10.1016/j.jvoice.2022.10.018.
2. Jade I Basem, Tiffany Lin, Neel D Mehta A Comprehensive Review: Chronic Pain Sequelae in the Presence of Ehlers-Danlos Syndrome Curr Pain Headache Rep. 2022 Dec;26(12):871-876. doi: 10.1007/s11916-022-01093-z. Epub 2022 Nov 25.
3. Pranathi Ari Gullapalli, Saba Javed Multidisciplinary chronic pain management strategies in patients with Ehlers-Danlos syndromes Pain Manag. 2023 Jan;13(1):5-14. doi: 10.2217/pmt-2022-0050. Epub 2022 Oct 28.
4. Delfien Syx, Inge De Wandele, Lies Rombaut, Fransiska Malfait Hypermobility, the Ehlers-Danlos syndromes and chronic pain Clin Exp Rheumatol. 2017 Sep-Oct;35 Suppl 107(5):116-122. Epub 2017 Sep 28.
5. Kiley C Whalen Wilson Crone Multidisciplinary Approach to Treating Chronic Pain in Patients with Ehlers-Danlos Syndrome: Critically Appraised Topic J Pain Res. 2022 Sep 13;15:2893-2904. doi: 10.2147/JPR.S377790. eCollection 2022.

6. Howard P Levy, Margaret P Adam, Ghayda M Mirzaa, Roberta A Pagon, Stephanie E Wallace, Lora JH Bean, Karen W Gripp, Anne Amemiya Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.2004 Oct 22 [updated 2018 Jun 21].
7. Fransiska Malfait, Richard Wenstrup, Anne De Paepe, Margaret P Adam, Ghayda M Mirzaa, Roberta A Pagon, Stephanie E Wallace, Lora JH Bean, Karen W Gripp, Anne Amemiya Classic Ehlers-Danlos Syndrome In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.2007 May 29 [updated 2018 Jul 26].
8. Zhengyang Zhou, Abhitej Rewari , Harsha Shanthanna Management of chronic pain in Ehlers-Danlos syndrome: Two case reports and a review of literature *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(45):e13115. doi: 10.1097/MD.00000000000013115.
9. Jessica S Demes, Bryan McNair , Matthew R G Taylo Use of complementary therapies for chronic pain management in patients with reported Ehlers-Danlos syndrome or hypermobility spectrum disorders *Am J Med Genet A*. 2020 Nov;182(11):2611-2623. doi: 10.1002/ajmg.a.61837. Epub 2020 Sep 10.
10. Carolina Baeza-Velasco, Antonio Bulbena , Roberto Polanco-Carrasco , Roland Jausaud Cognitive, emotional, and behavioral considerations for chronic pain management in the Ehlers-Danlos syndrome hypermobility-type: a narrative review *Disabil Rehabil*. 2019 May;41(9):1110-1118. doi: 10.1080/09638288.2017.1419294. Epub 2018 Jan 22.
11. Mariia Kumskova , Gagan D Flora , Janice Staber , Steven R Lentz , Anil K Chauhan Characterization of bleeding symptoms in Ehlers-Danlos syndrome *J Thromb Haemost*. 2023 Jul;21(7):1824-1830. doi: 10.1016/j.jtha.2023.04.004. Epub 2023 Apr 17.
12. C M Lam , G Wood , M A Birchall Laryngological presentations and patient-reported outcome measures in Ehlers-Danlos syndrome *J Laryngol Otol*. 2022 Oct;136(10):947-951. doi: 10.1017/S0022215121004072. Epub 2021 Dec 10.
13. Viviana Guerrieri , Alberto Polizzi , Laura Caliozna , Alice Maria Brancato , Alessandra Bassotti , Camilla Torriani , Eugenio Jannelli, Mario Mosconi, Federico Alberto Grassi, Gianluigi Pasta Pain in Ehlers-Danlos Syndrome: A Non-Diagnostic Disabling Symptom? *Healthcare (Basel)*. 2023 Mar 24;11(7):936. doi: 10.3390/healthcare11070936.
14. Nada Alrifai, Laith Alhuneafat, Ahmad Jabri, Muhammad Umar Khalid, Xiarepati Tieliwaerdi, Fares Sukhon 4, Nour Hammad, Ahmad Al-Abdouh , Mohammed Mhanna ,

Aisha Siraj , Tarun Sharma Pregnancy and Fetal Outcomes in Patients With Ehlers-Danlos Syndrome: A Nationally Representative Analysis *Curr Probl Cardiol.* 2023 Jul;48(7):101634. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101634. Epub 2023 Feb 16.

15. Tyler Miklovic, Vanessa C. Sieg Ehlers-Danlos Syndrome In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.2023 May 29.

16. Phoebe A Thwaites, Peter R Gibson, Rebecca E Burgell Hypermobility Ehlers-Danlos syndrome and disorders of the gastrointestinal tract: What the gastroenterologist needs to know *J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Sep;37(9):1693-1709. doi: 10.1111/jgh.15927. Epub 2022 Jul 20.

17. Nandan Marathe, Laura-Nanna Lohkamp, Michael G Fehlings Spinal manifestations of Ehlers-Danlos syndrome: a scoping review *J Neurosurg Spine.* 2022 Aug 19;37(6):783-793. doi: 10.3171/2022.6.SPINE211011. Print 2022 Dec 1.

18. A Benattia, K Benistan, M Frank, S Boussouar Respiratory manifestations of Ehlers-Danlos syndromes *Rev Mal Respir.* 2023 Mar;40(3):254-264. doi: 10.1016/j.rmr.2023.01.009. Epub 2023 Feb 4.

19. <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/142137,zespol-ehlersa-i-danlosa>

20. Malfait i inni, The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes, „American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)”, 175 (C), 2017,

21. Haus O., Nowa Klasyfikacja Zespołu Ehlersa Danlosa, Prezentacja przedstawiona podczas I Bydgoskiego Spotkania Osób z Zespołem Ehlersa-Danlosa

22. Fraser C Henderson Sr, Claudiu Austin, Edward Benzel, Paolo Bolognese, Richard Ellenbogen, Clair A Francomano, Candace Ireton, Petra Klinge, Myles Koby, Donlin Long, Sunil Patel, Eric L Singman, Nicol C Voermans Neurological and spinal manifestations of the Ehlers-Danlos syndromes *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):195-211. doi: 10.1002/ajmg.c.31549. Epub 2017 Feb 21.