

Hipermobilnost zglobova – etiologija, klasifikacija, klinička slika i terapijski pristup

Joint Hypermobility – Etiology, Classification, Clinical Presentation and Therapeutic Approach

Dubravka Sajković^{1,2}, Jelena Marunica Karšaj^{1,2*}, Marija Rakovac², Frane Grubišić^{1,2,3}, Simeon Grazio^{1,3}

Sažetak. Hipermobilnost zglobova (engl. *joint hypermobility*) prezentira se sposobnošću zgloba (ili skupine zglobova) da se pasivno ili aktivno pokreće izvan fizioloških granica oko osi kretanja. Hipermobilnost zglobova može biti asimptomatska i simptomatska; lokalizirana, periferna i generalizirana. Može biti dio nasljednog poremećaja vezivnog tkiva. Najčešći su oblici simptomatske hipermobilnosti zglobova poremećaji iz spektra hipermobilnosti (engl. *hypermobility spectrum disorders*) i hipermobilni tip Ehlers-Danlosova sindroma (engl. *Ehlers-Danlos Syndrome – hypermobility type*). Hipermobilnost zglobova često se kompenzira mišićnom napetošću u smislu grčeva, bolova i simptoma nalik fibromialgiji. Laksicitet i instabilitet zglobova pridonose lokaliziranom biomehaničkom opterećenju što dovodi do ozljede praćene nociceptivnom boli. U nekih prelazi u kronicitet i razvija se difuzna mišićno-koštana bol mehanizmom tzv. centralne senzitivizacije. Generalizirana hiperalgezija posredovana je centralnom senzitivizacijom i stoga bolesnici postaju intolerantni na tjelesnu aktivnost, ubrzavajući dekonicioniranje. Nadalje, neodgovarajuća propriocepcija može povećati rizik od ozljede. Sistemske manifestacije kod bolesnika sa simptomima hipermobilnosti heterogene su i različitog su intenziteta. Ocjenske ljestvice za procjenu hipermobilnosti zglobova imaju različite granične vrijednosti s obzirom na uzrast bolesnika, respektirajući činjenicu da je kod djece prisutan veći fiziološki raspon pokreta. Rano multidisciplinarno liječenje koje uključuje fizikalnu terapiju, opskrbu ortozama i kognitivno-bihevioralnu terapiju, može optimizirati ishode kod bolesnika. Anksioznost, simptomi depresivnosti, katastrofiziranje, kinezifobija i kognitivne smetnje također su sastavnice ovog sindroma zbog neprepoznavanja i nerazumijevanja ozbiljnosti svojega stanja. Poremećaji iz spektra hipermobilnosti i hipermobilni Ehlers-Danlosov sindrom s vrlo varijabilnom kliničkom prezentacijom i nepostojanjem specifičnog dijagnostičkog testa za potvrdu poremećaja, ponekad uslijed nedostatnog kliničkog znanja i iskustva, s ovakvom kazuistikom dovode do subdijagnosticiranja i izostanka adekvatnog terapijskog pristupa.

Ključne riječi: bol u zglobu; Ehlers-Danlosov sindrom; hipermobilnost zglobova; ozljede

Abstract. Joint hypermobility refers to a joint's (or set of joints') ability to move passively or actively beyond the physiological limits around the axis of motion. Joint hypermobility is classified as asymptomatic or symptomatic; local, peripheral, or generalized. It can be part of a hereditary connective tissue disorder. Hypermobility Spectrum Disorders and Ehlers-Danlos Syndrome – Hypermobility Type are the most prevalent types of symptomatic joint hypermobility. It is frequently compensated by tense muscles that manifest as cramps, soreness, and fibromyalgia-like symptoms. Joint laxity and instability contribute to localized biomechanical load, resulting in injuries with nociception discomfort. Sometimes it becomes chronic, and diffuse musculoskeletal pain develops through the "central sensitization" mechanism. Central sensitization as a mediator of generalizing hyperalgesia makes patients intolerant of physical exertion and hastens deconditioning. Inadequate proprioception can exacerbate the risk of injury. Patients with joint hypermobility frequently lack sufficient proprioception. Systemic manifestations can be heterogeneous and of different intensities. Various rating scales assess joint hypermobility, each with a distinct cut-off based on age,

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Zagreb, Hrvatska

² Sveučilište u Zagrebu, Kineziološki fakultet, Zagreb, Hrvatska

³ Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Jelena Marunica Karšaj, dr. med.,
FEBPRM specijalistica fizikalne medicine i
rehabilitacije
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice,
Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i
rehabilitaciju
Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, Hrvatska
E-mail: jelenamarunica@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

considering that youngsters have a higher physiological range of motion. This syndrome also includes kinesiophobia, anxiety, depression symptoms, catastrophizing, and cognitive impairment since the affected are unable to acknowledge or comprehend the seriousness of their condition. Physical therapy, orthotic supplies, and cognitive behavioral therapy can optimize their outcomes. Hypermobility Spectrum Disorders and hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome have inconsistent clinical presentation, and the absence of a specific diagnostic test, sometimes due to insufficient clinical expertise or previous experience leads to a further missed diagnosis and lack of appropriate therapeutic approach.

Keywords: Ehlers-Danlos Syndrome; injuries; joint hypermobility; joint pain

Hipermobilnost zglobova karakterizirana je povećanim laksicitetom i nestabilnošću uz hiperekstenzibilnost kože koja može rezultirati ozljedom mišićno-koštanog sustava. Uz rizik od ozljeda, poremećaji raspoloženja, anksioznost, simptomi depresivnosti, katastrofiziranje, kinezifobija, poremećen san, kognitivne smetnje i smanjena kvaliteta života nerijetko su neizostavne sastavnice uslijed zabrinutosti zbog neprepoznavanja i razumijevanja ozbiljnosti ovog kliničkog stanja.

UVOD

Hipermobilnost zglobova (engl. *joint hypermobility*) prezentira se mogućnošću zgloba (ili skupine zglobova) da se pasivno ili aktivno pokreće izvan fizioloških granica oko osi kretanja. Dakle, hipermobilne osobe mogu postići neuobičajeno velik raspon pokreta te pomicati udove i/ili kralješnicu u položaje koje drugi smatraju nemogućima. Nomenklatura u anglosaksonskoj literaturi koja opisuje ovaj klinički entitet, raznolika je (engl. *double-jointedness, joint hypermobility, joint laxity, joint hyperlaxity, loose-jointed*)¹. Stoga hipermobilnost zglobova predstavlja deskriptor, a ne dijagnozu *per se*. Hipermobilnost zglobova može postojati u obliku izoliranog kliničkog entiteta, ali je često simptom u okviru određenog sindroma. Općenito govoreći, hiperlaksitet zglobova često se smatra istoznačnicom za hipermobilnost zglobova. U hrvatskom govornom području koristi se i termin „labavi zglobovi“. Prezentacija i distribucija hipermobilnosti zglobova uvelike varira među pojedincima. Može obuhvatiti jedan zglob ili ne-

koliko zglobova (obično manje od pet) te se definira kao lokalizirana hipermobilnost zglobova (engl. *localised joint hypermobility*).

Lokalizirana hipermobilnost zglobova pogađa jedan mali ili veliki zglob i može biti bilateralna (npr. bilateralni recurvatum zbog hiperekstenzibilnosti koljena). Lokalizirana hipermobilnost zglobova može biti nasljedna, ali jednako tako može biti stečena klinička karakteristika povezana s prethodnom traumom, bolestima zglobova, operativnim zahvatom ili treningom (npr. hipermobilnost kralješnice). Ako hipermobilnost obuhvaća više zglobova (obično pet ili više), preferira se pojam generalizirana hipermobilnost zglobova (engl. *generalized joint hypermobility*). Generalizirana hipermobilnost zglobova označava prisutnost hipermobilnosti zglobova istovremeno na četiri ekstremiteta i aksijalnom skeletu. S obzirom na to, nije jednostavno ocijeniti ima li pojedinac generaliziranu hipermobilnost zglobova ili nema. Kako na opseg pokreta zglobova tako i na distribuciju hipermobilnih zglobova, snažno utječe dob, spol i etnička pripadnost². Za razliku od lokalizirane hipermobilnosti zglobova, generalizirana hipermobilnost zglobova češće je kongenitalna, vjerojatno nasljedna klinička karakteristika. Stečeni oblici generalizirane hipermobilnosti zglobova uključuju različite upalne ili degenerativne bolesti zglobova, mišićnog i živčanog tkiva te hipotireozu i druge endokrine poremećaje. Nadalje, pothranjenost također može biti izvor sekundarne generalizirane hipermobilnosti zglobova u djece³. Hipermobilnost perifernih zglobova (engl. *peripheral joint hypermobility*) potencijalno je diskretan oblik hipermobilnosti zglobova koji je prisutan samo na rukama i/ili stopalima. Nije definirana kao lokalizirana zbog uključivanja četiriju ekstremiteta, ali se istodobno hipermobilnost perifernih zglobova razlikuje od generalizirane hipermobilnosti zglobova po distribuciji jer ne zahvaća velike zglobove i aksijalni skelet. Česta je kod dojenčadi i male djece, kod kojih je obično fiziološka ili samo blagog tijeka⁴. Odnos između hipermobilnosti zglobova i boli mišićno-koštanog sustava prvi je put opisana šezdesetih godina prošlog stoljeća⁵. Inicijalno se smatralo da se bol koja prati hipermobilnost zglobova, javlja kod zdravih pojedinaca te je kao takva izolirana od patologije mišićno-koštanog sustava. Također nije

ustanovljena povezanost s nasljednim poremećajem vezivnog tkiva kao što je Ehlers-Danlosov sindrom (engl. *Ehlers-Danlos Syndrome*). Do 2017. godine ovaj klinički sindrom nazivao se sindromom hiperobilnosti (engl. *Joint Hypermobility Syndrome*) ili sindrom benigne hiperobilnosti zglobova (engl. *Benign Joint Hypermobility Syndrome*)^{6,7}. Tijekom posljednja dva desetljeća pridana je veća klinička pozornost međuodnosu hiperobilnosti zglobova i mišićno-koštane boli, prvenstveno zahvaljujući identifikaciji novih gena povezanih s kliničkim oblicima Ehlers-Danlosova sindroma. Spomenuto je istaknulo poteškoće u razlikovanju bolesnika sa sindromom benigne hiperobilnosti zglobova od onih s nasljednim poremećajem vezivnog tkiva, od koji je najčešći Ehlers-Danlosov sindrom hiperobilnog tipa (engl. *Ehlers-Danlos Syndrome – Hypermobility Type*)¹. Stručno društvo za Ehlers-Danlosov sindrom je 2017. g. objavilo ažuriranu nozologiju, pri čemu je zamijenilo postojeću preklapajuću i povremeno zbunjujuću klasifikaciju sindroma benigne hiperobilnosti zglobova i Ehlers-Danlosova sindroma hiperobilnog tipa s novim kliničkim entitetima. Unatoč tome što je genetsko testiranje lakše dostupno kao pomoć pri postavljanju dijagnoze različitih podtipova Ehlers-Danlosova sindroma, kod Ehlers-Danlosova sindroma hiperobilnog tipa još uvijek nije utvrđen jedinstveni genetski marker¹. Stoga je unutar Ehlers-Danlosova sindroma nomenklature uveden termin hiperobilni EDS (engl. *Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome*) i predstavljen je novi skup dijagnostičkih kriterija⁸. Za bolesnike koji su razvili simptomatsku hiperobilnost zglobova te kod kojih nije verificiran podtip Ehlers-Danlosova sindroma i ne ispunjavaju dijagnostičke kriterije za hiperobilni Ehlers-Danlosov sindrom, prema novoj klasifikaciji, dijagnosticiran je podtip unutar poremećaja iz spektra hiperobilnosti, koji je znan i naziv sindroma benigne hiperobilnosti zglobova. Gleđajući retrospektivno, dijagnoza simptomatske hiperobilnosti zglobova, bilo da se može pripisati sindromu benigne hiperobilnosti zglobova, Ehlers-Danlosovu sindromu hiperobilnog tipa ili sada hiperobilnom Ehlers-Danlosovu sindromu ili podtipu poremećaja iz spektra hiperobilnosti, predstavljala je veliki izazov. S prevalencijom koja se približava 4 % u općoj populaciji, još uvi-

jek ostaje nedovoljno dijagnosticiran. Nedostatak kliničke ekspertize i iskustva s ovakvim poremećajem pokretljivosti vrlo varijabilne kliničke prezentacije i nepostojanjem potvrdnog laboratorijskog testa kontinuirano pridonosi njegovu nedovoljnom dijagnosticiranju⁹. Hiperobilnost zglobova povlači povećan rizik od ozljeda (makrotraume i mikrotraume) i predstavlja prednost u pojedinim sportskim i umjetničkim aktivnostima. S hiperobilnošću zglobova susrećemo se u profesionalnoj gimnastici, plivanju, atletici, plesu, kod glazbenika, kontorcionizma itd. U kliničkoj praksi složen entitet hiperobilnih zglobova često ostaje neprepoznat. Istovremeno je u ovom području provedena revizija klasifikacijskih kriterija, što u kliničkoj praksi također nije dovoljno poznato. Stoga je cilj ovoga preglednog rada pružiti obuhvatni uvid u revidirane klasifikacijske kriterije, patologiju, obiteljsku povezanost, klinički tijek i posljedice ove skupine poremećaja na mišićno-koštanom sustavu, ali i multisistemske manifestacije i posljedice, u krajnjem cilju donošenja odgovarajućih individualiziranih dijagnostičko-terapijskih odluka.

EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija hiperobilnosti ovisi o dobi, spolu, etničkoj pripadnosti, populaciji i kliničkoj metodi procjene. Prevalencija hiperobilnosti zglobova kreće se od 5 do 40 % u djece i 10 do 20 % u odraslih. Smanjuje se s dobi, češće je prisutna u ženskog spola. Viša prevalencija zapaža se u ljudi afričkog, azijskog i bliskoistočnog podrijetla u usporedbi s populacijom bijele rase². Prevalencija sindroma benigne hiperobilnosti zglobova bila je u 3 do 4 % opće populacije (žene – 3,3 %, muškarci – 0,6 %)^{9,10}. Prevalencija poremećaja iz spektra hiperobilnosti i hiperobilnog Ehlers-Danlosova sindroma prema novim dijagnostičkim kriterijima iz 2017. g. još nije utvrđena.

ETIOLOGIJA

Primarni uzrok za razvoj hiperobilnosti zglobova jest opuštenost ligamenata uslijed čega je narušena stabilnost zgloba. Za održavanje stabilnosti zgloba zaslužni su ligamenti, zglobna čahura, fascije, tetive, mišići i okolno meko tkivo. Nedostatak ili disfunkcija jedne ili više struktura koje čine

zglob, može pridonijeti njihovoj hiperomobilnosti. Takav zglob mijenja svoje biomehaničke karakteristike uslijed kompenzacijskih promjena u vidu naprezanja i napetosti mišića, mišićnog spazma, tendinitisa, prisutnosti boli i na drugim lokalitetima mišićno-koštanog sustava i njegovog perpetuiranog nefiziološkog naprezanja. Međutim, kod nekih pojedinaca hiperomobilnost zglobova može biti povezana s većim rizikom od ozljeda u obliku makrotraume (subluksacije, dislokacije, ozljede hrskavce, sinovije, tetive), koja je rezultat ekscisivnog pokreta zgloba duž nefiziološke osi uz potencijalnu prateću nestabilnost. Za razliku od makrotraume, postoji mikrotrauma koja je tiha i suptilna, često neprepoznata od bolesnika ili kliničara. Sve navedeno tijekom vremena može predisponirati rekurentnoj ili perzistentnoj boli te posljedično razvoju osteoartritisa. Repetitivna mikrotrauma ili rekurentna makrotrauma s vremenom mogu dovesti do poremećaja primjerice temporomandibularnog zgloba ili razdora labruma kuka^{11, 12}. U drugim slučajevima može biti povezana s drugim sistemskim bolestima kao pokazatelj sistemske bolesti vezivnog tkiva (engl. *Mixed Connected Tissue Disease*)¹. U tim uvjetima nastaje hiperomobilnost zbog opuštenosti i/ili krhkosti tetiva, fascije, ligamenata i kostiju povezanih s neispravnom proizvodnjom ili funkcijom strukturnih proteina kao što su kolagen, fibrilin, elastin i tenascin¹³. Takve sistemske bolesti poznate su kao nasljedni poremećaji vezivnog tkiva (engl. *Hereditary Connected Tissue Disease*). Primjerice, prisutnost fleksibilnog ravnog stopala može uzrokovati pronaciju i valgus pete, što pridonosi neadekvatnoj kinematici hoda te bolovima u koljenima i križbolji. Nasljedna hiperomobilnost zglobova često je bez prepoznatljive genetske varijante ili u sklopu nekog nasljednog sindroma. Generalizirana hiperomobilnost češće je nasljedna. Stečena hiperomobilnost zglobova najčešće se javlja kao posljedica traumatske ozljede, operativnog zahvata, treninga višeg intenziteta, upalnih i degenerativnih bolesti zglobova. Češće je lokalizirana te je multifaktorijalne etiologije, odnosno uzrokovana kombinacijom okolinskih i genetskih čimbenika. Svaki čimbenik svojim udjelom pridonosi ekspresiji ukupnog fenotipa. Brojni čimbenici mogu utjecati na hiperomobilnost zglobova, a to su dob, spol, rasa, tonus mišića, oblik zglobova,

ozljeda i prisutnost kliničkih poremećaja ili sindroma koji uzrokuju labavost zglobnih struktura¹⁴. Tipično, djeca imaju povećan opseg pokreta zglobova, što se može smanjiti ili izgubiti tijekom rasta i razvoja. Iz tog razloga dijagnostički instrumenti u obliku ocjenskih ljestvica koji se koriste za identifikaciju generalizirane ili raširene hiperomobilnosti zglobova, imaju veće granične vrijednosti nego u odraslih. Shodno tome, kod odraslih se starenjem smanjuje pokretljivost zglobova.

DIJAGNOSTIKA

Objektivna mjera za procjenu hiperomobilnosti zglobova jest opseg pasivne ili aktivne pokretljivosti zgloba, izmjeren goniometrom, koji je izvan normalnih fizioloških granica oko osi kretanja (npr. hiperekstenzija ili recurvatum koljena). S druge strane, objektivna mjera za procjenu labavosti zgloba (laksiciteta) jest opseg pasivne pokretljivosti zgloba tijekom pomoćnog gibanja (obično klizanje i okretanje), koji je iznad fizioloških granica. Primjeri za to su Lachmanov test koljena ili test prednje ladice gležnja. Funkcionalna nestabilnost javlja se kao posljedica subjektivne procjene u smislu straha od nestabilnosti, čak i pri maloj sili – subluksacija i luksacija, primjerice kod gimnastičara (hiperomobilnost, laksitet zglobova bez funkcionalne nestabilnosti). Razvijen je petodijelni upitnik (engl. *5 – Part Questionnaire, 5-PQ*) o hiperomobilnosti zglobova – ako je potvrđen odgovor na dva ili više pitanja, radi se o generaliziranoj hiperomobilnosti zglobova. Pitanja se odnose na mogućnost savijanja palca pri čemu on dotiče podlakticu pri dorzalnoj i palmarnoj fleksiji ručnog zgloba, na to je li bolesnik izvijao svoje tijelo u djetinjstvu u neobične oblike – primjerice špagu, je li u djetinjstvu bio sklon subluksaciji ramena ili koljena te smatra li se pretjerano savitljivim. Upitnik ima 80-85 % osjetljivosti i 80-90 % specifičnosti te nije validiran kod osoba mlađih od 18 godina^{15, 16}. Beightonova ljestvica (engl. *Beighton score*,) najčešće je zastupljena ocjenska ljestvica za procjenu generalizirane hiperomobilnosti zglobova². To je sustav bodovanja s ukupnim skorom 9 koji obuhvaća mogućnost pasivne dorzifleksije metakarpofalangealnih (MCP) zglobova > 90°, opozicije palca na volarnu stranu podlaktice, hiperekstenziju laktova te hiperekstenziju koljena i gležnjeva > 10°. Naknadno je

hiperekstenzija svih metakarpofalangealnih zglobova zamijenjena s hiperekstenzijom $> 10^\circ$ samo metakarpofalangealnog zgloba petog prsta, a hiperekstenzija gležnjeva s antefleksijom trupa pri čemu dlanovi dotiču podlogu. Na pet pitanja ponuđen je binarni odgovor da/ne za lijeve i desne ekstremitete te antefleksiju trupa. Ukupan rezultat supstratificiran je s obzirom na dob ispitanika: ≥ 6 potvrdnih odgovora kod djece; ≥ 5 potvrdnih odgovora kod adolescenata i odraslih mlađih od 50 godina; ≥ 4 potvrdna odgovora kod starijih od 50 godina zadovoljava ispunjavanje kriterija za postavljanje dijagnoze hipermobilnosti^{7,15}. Sustav bodovanja prema kriterijima *Hospital De Mar* od ukupno 10 sastavnica uključuje metakarpofalangealne zglobove, metatarzofalangealne zglobove, laktove, ramena, koljena, kukove, gležnjeve, male zglobove stopala te procjenjuje pojavnost-modrica. Sustav bodovanja *Rotès-Quérol scoring* od ukupno 11 sastavnica uključuje dodatna mjerenja cervikalne i lumbalne kralježnice, ramena, kukova i metatarzofalangealnih zglobova¹⁷. Budući da ova oba sustava bodovanja zahtijevaju dosta vremena, ograničena je njihova upotreba u kliničkoj praksi, dok je Beightonova ljestvica postala standardna metoda procjene. Iako je postavljanje dijagnoze generalizirane hipermobilnosti zglobova općenito označeno ocjenom $\geq 4/9$ u odraslih, ne postoji opravdanje utemeljeno na dokazima za upotrebu ove granične vrijednosti. Stoga je valjanost Beightonove ljestvice da uistinu odražava prisutnost generalizirane hipermobilnosti zglobova, upitna. Iz nozološke perspektive, to bi moglo dovesti do pogrešne klasifikacije bolesti, što implicira potrebu za daljnjim istraživanjima. Recenti rad Maleka i sur. dovodi u pitanje valjanost Beightonove ljestvice kao izravnog i neizravnog pokazatelja generalizirane hipermobilnosti i osporava njezinu daljnju uporabu kao dijagnostičkog instrumenta. Slijedom navedenoga, postoji potreba za identificiranjem klinički značajnih i vjerodostojnijih dijagnostičkih markera za poremećaje hipermobilnosti koji bi ovakve metode procjene učinili suvišnima. Konkretno, aktualna interpretacija negativnog rezultata Beightonove ljestvice za isključivanje prisutnosti generalizirane hipermobilnosti zglobova predstavlja praksu koju treba obustaviti. U konačnici, to nije samo dijagnostički neispravno, već bi bolesnicima moglo

uskratiti i njihovo temeljno pravo na točnu dijagnozu, a time i odgovarajući terapijski pristup¹⁸. Ocjenska ljestvica za procjenu hipermobilnosti gornjeg ekstremiteta (engl. *Upper Limb Hyper-mobility Assessment*) dijagnostički je instrument koji uključuje 12 obostranih testova – odnosi se na pokretljivost ramenog zgloba, lakatnog zgloba, ručnog zgloba i zglobova šake u svim ravninama kretanja. Granična vrijednost ocjenske ljestvice za procjenu hipermobilnosti gornjeg ekstremiteta iznosi $\geq 7/12$. Specifičnost ovog testa iznosi 77 %, a osjetljivost 84 %. Ocjenska ljestvica za procjenu donjih ekstremiteta (engl. *Lower Limb Assessment Score*; LLAS) uključuje 12 obostranih testova za pokretljivost zgloba kuka, koljenskog zgloba, tibiofibularnog zgloba, skočnog zgloba i stopala u sve tri ravnine kretanja. Granična vrijednost ocjenske ljestvice za procjenu donjih ekstremiteta također iznosi $\geq 7/12$ jednostrano, specifičnost je 86 %, a osjetljivost 68 %. Klinički pregled bolesnika s hipermobilnosti zglobova uključuje sveobuhvatan pregled mišićno-koštanog sustava, svih simptomatskih zglobova te ostale zglobove apendikularnog i perifernog skeleta, kao i aksijalnog skeleta.

KLASIFIKACIJA HIPERMOBILNOSTI ZGLOBOVA

Prema međunarodnoj klasifikaciji Ehlers-Danlosovih sindroma iz 2017. g. izdvajaju se dva klinička entiteta: hipermobilni EDS (engl. *hypermobile Ehlers – Danlos Syndrome*) i poremećaji spektra hipermobilnosti (engl. *Hyper-mobility Syndrome Disorder*)¹⁹. Kod hipermobilnog Ehlers-Danlosova sindroma i poremećaja spektra hipermobilnosti nije identificirana nikakva strukturna abnormalnost u kolagenu, srodnim proteinima ili u genima koji kodiraju takve molekule. U tijeku su istraživanja za identificiranje potencijalnih genetskih, epigenetskih i metaboličkih markera unutar populacije hipermobilnog Ehlers-Danlosova sindroma i poremećaja iz spektra hipermobilnosti. Genetska je pozadina nepoznata, ali čini se da ima slab autosomno dominantan obrazac^{1,20} s nekompletnom penetrantnošću. Trenutačne teorije naglašavaju lokalizirano biomehaničko preopterećenje i kronične ozljede mekotivnih struktura uslijed labavosti i nestabilnosti zglobova⁶. Ehlers-Danlosovi sindromi predstavljaju klinički varijabil-

nu i genetski heterogenu skupinu nasljednih poremećaja vezivnog tkiva karakteriziranu hiperobilnošću zglobova, prekomjernom rastezljivošću kože te krhkosti tkiva. Od ukupno 13 podtipova najčešće je zastupljen hiperobilni Ehlers-Danlosov sindrom. Svaki od podtipova Ehlers-Danlosova sindroma opisan je određenim glavnim i sporednim kliničkim kriterijima. Postoje klasični, nalik klasičnom, kardiovaskularni, vaskularni, artrohalazija, dermatološki, kifoskoliotični, *Brittle cornea syndrome*, spondilodisplastični, muskulokontraktorni, miopatski i periodontalni sindrom^{19,1}. Poremećaj spektra hiperobilnosti obilježen je simptomatskom hiperobilnosti zglobova koja nema poznati podtip Ehlers-Danlosova sindroma i ne ispunjava dijagnostičke kriterije za hiperobilni Ehlers-Danlosov sindrom.

KLINIČKA SLIKA

Većina osoba s hiperobilnosti zglobova ostaje asimptomatična tijekom svog života. Među čimbenike rizika navode se slabost mišića, smanjena pokretljivost, nedovoljna mišićno-tetivna duljina, povišen tonus mišića, pretilost te patološki obrazac kretanja. Simptomatske kliničke slike hiperobilnog sindroma prezentirane su bolovima u zglobovima, rekurentnim subluksacijama, sindromima prenaprezanja, ortopedskim deformacijama kao što su kongenitalna skolioza, deformacije prsnog koša, displazija kukova, *pes ekvinoarus* i sl. Prema drugim autorima javlja se nekongenitalna skolioza, mjereći kut rotacije trupa kralješka veći od 7° koristeći Bunnellov skoliometar. Osim mišićno-koštanim manifestacijama, hiperobilnost zglobova prezentira se brojnim multisistemskim poremećajima, primjerice gastrointestinalnom disfunkcijom, urogenitalnim simptomima, ortostatskom intolerancijom, sindromom posturalne ortostatske tahikardije, umorom, anksioznošću, depresivnim simptomima i sindromom aktivacije mastocita²¹⁻²⁵. Koštana i krvožilna fragilnost i promjene na koži u vidu atrofičnih ožiljaka, hiperpigmentacija, pojava strija, kao i odgođeno cijeljenje rana upućuju na nasljedni poremećaj vezivnog tkiva, što se susreće u Marfanovu sindromu, Ehlers-Danlosovu sindromu i *osteogenesis imperfecta*. U kliničkoj slici poremećaja spektra hiperobilnosti i hiperobilnog Ehlers-Danlosova sindroma, uz hiperobilnost zglobova klinički do-

minira bol kao komplikacija ozljede mišićno-koštanog sustava uslijed ponovljenih ozljeda mekotkivnih struktura: dislokacija, kompresija živaca te abnormalnih neuropatskih mehanizama središnje i periferne senzitacije. Mišićno-koštane promjene manifestiraju se kao ponavljajuća istegnuća zglobnih struktura, ozljede ligamenata i tetiva, ponavljajuće nestabilnosti zgloba (subluksacije i luksacije) – karpometakarpalnog zgloba palca, ramenog zgloba, zgloba kuka, patele i gležnja. Javlja se nociceptivna bol. Prisutna je lokalizirana artralgiya po tipu nocicepcijske boli, povezana s biomehaničkim promjenama uslijed tendinitisa, tendinoza, burzitisa, fasciitisa ili ruptur mišića, a tijekom vremena i difuzna mišićno-koštana bol (centralna senzitizacija)^{6,26,27}. Smanjena propriocepcija kod takvih bolesnika povećava rizik od ozljede zbog poteškoća u orijentaciji zglobnog položaja²⁸. Povećan laksicitet tetiva smanjuje adekvatan prijenos mišićnih sila na zglobove^{29,30}. Strah od provociranja boli i zadobivanja ozljeda potencijalno dovodi do smanjene razine tjelesne aktivnosti, ubrzanog dekondicioniranja i smanjene tolerancije za provođenje kineziterapije^{9,31}. Smanjena je propriocepcija, kao i snaga mišića^{28,32}. Kao strukturalna deformacija može se razviti skolioza i lordoza¹, a od metaboličkih poremećaja smanjena mineralizacija i gustoća kostiju³³. Bolesnici mogu biti marfanoidnih karakteristika koje zahtijevaju distinkciju između hiperobilnog Ehlers-Danlosova sindroma i sindroma nalik Marfanu, obilježenih nizom skeletnih disproporcija povezanih s povećanom duljinom i smanjenom širinom dugih kostiju (omjer raspona ruku i tjelesne visine > 1,05). Promjene kože i mekog tkiva očituju se pretjerano rastezljivom kožom (prema konzistenciji meka i baršunasta/svilenkasta), lakim stvaranjem modrica, širokim tankim ožiljcima poput papira (nakon zacjeljivanja rana), višestrukim strijama (lat. *striae atrophicae*) te bilateralnim piezogenim papulama na petama¹⁹. Javljaju se i rekurentne hernije trbušnog zida. Narušena je i kardiovaskularna autonomna funkcija zbog ortostatske nepodnošljivosti, ortostatske hipotenzije, sindroma posturalne tahikardije, palpitacije, boli u prsima, presinkope ili sinkope te pojačanog znojenja³⁴. Čimbenici koji dodatno utječu na kardiovaskularnu autonomnu funkciju, jesu promjena posture, izlaganje naporu, dehi-

dracija i izloženost toplini. Neurološki simptomi povezani su s instabilitetom aksijalnog skeleta, kompresijom neuralnih struktura i perifernom neuropatijom. Javlja se pogoršanje boli ili autonomna disfunkcija te migrene i kronične glavobolje. Gastrointestinalni simptomi koji upućuju na poremećaj interakcije između probavnog i središnjeg živčanog sustava (engl. *Disorder of Gut-Brain Interaction*, skr. DGBI), obuhvaćaju sindrom iritabilnog crijeva, nadutost, mučninu i bol. Javlja se gastroezofagealni refluks, mučnina, kao i rana postprandijalna sitost³⁵⁻³⁷. Genitourinarni simptomi uključuju slabosti dna zdjelice s rektalnim i/ili vaginalnim prolapsom i disfunkcijom mokraćnog mjehura (dizurija, urgentna, učestala, nagonska i stres-inkontinencija, mokraćne infekcije, dismenoreja, bol u zdjelici)³⁸. Poremećaji imunološkog sustava mogu se prezentirati kao sindrom aktivacije mastocita (engl. *Mast Cell Activation Syndrome*; MCAS), osip, urtikarija, osjetljivost na kemikalije i hranu, kao i pretjerani upalni odgovor³⁹. Od ostalih simptoma javlja se umor koji je onesposobljujući. Trajni umor može biti posljedica kombinacije kronične boli, lošeg sna zbog boli i autonomne disfunkcije. Umor u bolesnika s hiperobilnim Ehlers-Danlosovim sindromom i poremećajem iz spektra hiperobilnosti ima mnogo sličnosti sa sindromom kroničnog umora koji se javlja kod 84 % bolesnika s poremećajem iz spektra hiperobilnosti, nepoznatog podrijetla, no slabost mišića može biti jedan od multiplih etioloških čimbenika⁴⁰.

Uz navedeni rizik od ozljeda, poremećaji raspoloženja, anksioznost, depresija, katastrofiziranje i kinezifobija, poremećaj pamćenja, poremećen san, kognitivne smetnje i smanjena kvaliteta života uslijed zabrinutosti zbog neprepoznavanja i razumijevanja ozbiljnosti kliničkog stanja, nerijetko su neizostavne sastavnice ovog sindroma⁴¹⁻⁴³. Dijagnoza hiperobilnog Ehlers-Danlosova sindroma i poremećaja spektra hiperobilnosti postavlja se klinički na temelju hiperobilnosti zglobova pri kliničkom pregledu i prisutnosti ostalih simptoma (artralgija, ozljede mekog tkiva ili mišićno-koštana bol, subluksacije ili dislokacije zglobova, umor, tjeskoba, autonomna disfunkcija, gastrointestinalna disfunkcija, promjene na koži). Kako ne postoje specifični dijagnostički laboratorijski testovi, tako poremećaj iz spektra hiperobilnosti ili hi-

perobilni Ehlers-Danlosov sindrom ostaju kliničkim dijagnozama⁴⁴. Ehokardiografija kao metoda probira koristi se u evalvaciji dilatacije aorte i prolapsa mitralne valvule kod bolesnika s hiperobilnim Ehlers-Danlosovim sindromom⁴⁵. Za postavljanje dijagnoze hiperobilnog Ehlers-Danlosova sindroma prema međunarodnim kriterijima iz 2017. g. postoje tri skupine kriterija¹⁹. Kriterij 1 odnosi se na generaliziranu hiperobilnost zglobova s ≥ 6 zglobova kod djece; ≥ 5 kod odraslih mlađih od 50 godina i ≥ 4 kod starijih od 50 godina. Maksimalni skor iznosi 9. Kriterij 2 odnosi se na dvije ili više sljedećih značajki: A) sustavne manifestacije generaliziranog poremećaja vezivnog tkiva – mora ih biti prisutno ukupno 5 (npr. neobično meka, baršunasta koža, povećana rastezljivost kože, rekurentne trbušne kile, prolaps dna zdjelice, rektuma ili maternice bez poznatog predisponirajućeg stanja, atrofični ožiljci, neobjašnjive strije, bilateralne piezogene papule pete, prolaps mitralnog zaliska, omjer raspona ruku i tjelesne visine $\geq 1,05$, dilatacija korijena aorte, arahnodaktilija), B) pozitivna obiteljska anamneza hiperobilnog Ehlers-Danlosova sindroma jednog ili više srodnika prvog koljena i C) mišićno-koštane komplikacije (kronična bol, ponavljajuće dislokacije zglobova ili izrazita nestabilnost zgloba). Za kriterij 3 trebaju biti ispunjeni sljedeći preduvjeti: odsutnost neobične krhkosti kože i isključivanje drugih nasljednih i stečenih poremećaja vezivnog tkiva, uključujući autoimuna reumatološka stanja. Hiperobilni Ehlers-Danlosov sindrom i poremećaji spektra hiperobilnosti objedinjuju složen niz znakova i simptoma različitih stupnjeva i kombinacija zbog kojih je ova klinička stanja nerijetko teško prepoznati. Poremećaj spektra hiperobilnosti dijagnosticira se u bolesnika s kliničkim manifestacijama koje ne zadovoljavaju kriterije za hiperobilni Ehlers-Danlosov sindrom te u prisutnosti istih mišićno-koštanih promjena kao kod hiperobilnog Ehlers-Danlosova sindroma. Razlikuje se utoliko što nema dodatnih značajki za postavljanje dijagnoze hiperobilnog Ehlers-Danlosova sindroma ili drugog nasljednog poremećaja vezivnog tkiva ili drugog primarnog uzroka nestabilnosti zgloba (miopatija, neuropatija ili koštana displazija). Ključna razlika između poremećaja iz spektra hiperobilnosti i hiperobilnog Ehlers-Danlosova

sindroma jest distribucija hipermobilnosti. Oba entiteta imaju simptome mišićno-koštanog sustava, nestabilnosti zglobova, česta istegnuća/ozljede mekih tkiva i mišićno-koštanu bol. Kod poremećaja iz spektra hipermobilnosti može postojati obiteljska anamneza hipermobilnosti zglobova i povezanih ozljeda, dok kod hipermobilnog Ehlers-Danlosova sindroma postoji srodnik u prvom koljenu s hipermobilnim Ehlers-Danlosovom sindromom. Kod hipermobilnog Ehlers-Danlosova sindroma susrećemo patološke promjene na koži, marfanoidni izgled, slabost mekog tkiva te patologiju srčanih zalisaka, za razliku od HSD-a gdje je ograničena izvanzglobna zahvaćenost struktura. Diferencijalno-dijagnostički, hipermobilnost zglobova obuhvaća: difuzne degenerativne promjene koje zahvaćaju mišiće, zglobove i periferne živce, hipotireoidizam, malnutriciju, potom kromosomske aberacije uključujući Downov sindrom, aneuploidije (47,XXY, 47,XXX) i nekoliko vrsta mikrodelecijskih i mikroduplicacijskih sindroma. Od kožnih bolesti to su nasljedna *cutis laxa* i nasljedne miopatije kao što su Betlehemova i Ulrichova. Loeys-Dietsov sindrom uključuje tortuotične arterije i aneurizmu aorte s rascjepom nepca, hipertelorizam i hipotoniju. U drugu skupinu pripadaju Marfanov sindrom, Bealsov sindrom fenotip MASS (engl. *Mitral valve prolapse, Myopia, Skin and Skeletal features disorder*), Kabuki (make-up) sindrom, fragilni X kromosom, skeletalne displazije kao što su *osteogenesis imperfecta* tipa I, Larsenov sindrom i Desbuquoisov sindrom^{1, 19, 46}.

PRISTUP LIJEČENJU

Bolesnici s asimptomatskim oblikom ne trebaju liječenje. Bolesnici sa simptomatskim oblikom koji obuhvaća poremećaj spektra hipermobilnosti i hipermobilni Ehlers-Danlosov sindrom, trebaju individualiziran pristup liječenju. Kod jedne skupine bolesnika predominiraju neuromuskularni simptomi i bol. Kod druge skupine prisutna je globalna prezentacija simptoma. Individualizirano liječenje započinje edukacijom bolesnika, prevencijom ozljeda i simptomatskim liječenjem. Edukacija se odnosi na promjenu načina života i informiranje o mogućnostima liječenja. Potrebna je zaštita zglobova odgovarajućom i redovitom vježbom te pravilnom posturom. Radno mjesto treba ergonomski prilagoditi, treba izbjegavati

aktivnosti s velikim opterećenjem te pretjerano istezanje mekotkivnih struktura i ponavljajuće aktivnosti. Treba voditi računa o regulaciji tjelesne mase te obratiti pozornost na kvalitetu sna. Bolesnici koji u potpunosti razumiju svoje zdravstveno stanje i strategije samozbrinjavanja, mogu učinkovitije kontrolirati bol i onesposobljenost, prevenirati ozljede i lakše se oporaviti od pogoršanja stanja ili samih ozljeda. Fizikalna i rehabilitacijska medicina ima značajnu ulogu u liječenju mišićno-koštanih tegoba, prvenstveno u smislu kineziterapije. Pravilno usmjerene i stručno vođene vježbe pridonose poboljšanju stabilnosti zglobova, snage, proprioceptije i motoričke kontrole. Cilj ovog temeljnog fizikalno-terapijskog modaliteta jest prevencija ozljeda i prevladavanje funkcionalnog ograničenja. Pristup liječenju trebao bi biti globalan, s fokusom na zaštitu zglobova, rebalans mišića, snaženje mišića kao dinamičkih stabilizatora zglobova, a ne izoliran pogled na jedan zglob ili regiju tijela. Kod svakog bolesnika treba voditi računa o individualnom normalnom rasponu pokreta zglobova, nestabilnosti zgloba, riziku od ozljede mekog tkiva i lošoj proprioceptiji. Kreiranje individualizirane preporuke za vježbe i aktivnosti ovisno je o kliničkoj prezentaciji.

Potrebno je modificirati ili ograničiti neke aktivnosti na način da vježbe istezanja budu fokusirane na zategnute mišićne skupine, a ne mišiće koji okružuju labave zglobove^{6, 9}. Izometričke se vježbe smatraju važnima, no podatci iz literature ograničeni su samo na rameni zglob⁸. Vežano za intenzitet vježbi, neki kliničari daju prednost vježbama snaženja niskog opterećenja jer smatraju da vježbe s visokim opterećenjem mogu dovesti do ozljede zgloba, iako za to u literaturi ne postoji dovoljno dokaza. Randomizirana studija koja je uključila 100 bolesnika, pokazala je nakon 16 tjedana terapije koja je uključivala vježbe snaženja ramena visokog intenziteta, superiornost u odnosu na nisko opterećenje (primijenjen je samoizvještavajući upitnik)⁴⁷. U programu su obuhvaćene i aerobne vježbe pri čemu aerobno kondicioniranje u kombinaciji s treningom protiv otpora (mali otpor i veliki broj ponavljanja) povećava stabilnost zglobova. Neizostavne su vježbe snage usmjerene na stabilizaciju mišića oko hipermobilnih zglobova, odnosno periartikularne muskulature radi potpore zglobovima tijekom pokreta i smanjenja boli te

prevencije ponovnih subluksacija/dislokacija^{9,48}. Vježbe koordinacije i ravnoteže poboljšavaju narušenu propriocepciju. Iako je odnos između hipermobilnosti zglobova i boli poznat desetljećima, i dalje je izazov identificirati kada je hipermobilnost zglobova odgovorna za bol. Varijabilnost simptoma bolesnika i klinička prezentacija, neiskustvo kliničara u prepoznavanju boli koja se može pripisati hipermobilnosti i nedavne promjene u nomenklaturi čine dijagnosticiranje bolesnika s podtipom HSD-a izazovnim⁸. Od modaliteta fizikalne terapije u cilju smanjenja spazma i boli koriste se sljedeće tehnike: miofascijalno otpuštanje, elektroterapijske procedure, manualna terapija, *biofeedback*. Hidroterapija, zahvaljujući kombinaciji sile uzgona, potpore i topline, čini povoljan medij za sigurnije i dulje vježbanje bez pogoršanja simptoma kod ovih bolesnika. Ortopedska pomagala kao što su ortoze, udlage, elastični steznici, imaju svoju ulogu kod akutno ozlijeđenog zgloba u cilju imobilizacije, u svrhu povećanja stabilnosti zgloba – smanjenja vjerojatnosti subluksacije/dislokacije zglobova, te kao privremena potpora tijekom vježbanja i provođenja fizikalne terapije. Tehnika neuromuskularnog tapinga (engl. *neuromuscular taping*) također se pokazala učinkovitom u vezi poboljšanja kinematike zglobova kod Ehlers-Danlosova sindroma i poremećaja iz spektra hipermobilnosti⁴⁹. Ona bi mogla imati mjesto u poboljšanju propriocepcije te kao potpora za kronično ozlijeđene zglobove u cilju smanjenja boli, poboljšanja funkcionalnosti i olakšanja dnevne aktivnosti. Za liječenje kronične boli potreban je multidisciplinarni pristup, od fizikalno-terapijskih procedura do kognitivno-bihevioralne terapije. Strategija farmakološkog liječenja slična je kao kod drugih stanja kronične boli, što uključuje nesteroidne antireumatike (NSAR), paracetamol, topikalni NSAR, antidepresive (poglavito inhibitore ponovne pohrane serotonina i norepinefrina) ili niske doze tricikličkih antidepresiva ili antiepileptike shodno kliničkoj indikaciji^{6,50}.

Mišićni spazmi mogu se liječiti spazmoliticima kao što su baklofen ili tizanidin, iako bolesnici s intolerancijom na vježbanje ili ortostatskom simptomatologijom često ne toleriraju tricikličke antidepresive ili tiazidin. Bolesnici s komorbidnom fibromialgijom mogu imati koristi od gaba-

pentina ili pregabalina. Duloksetin i inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *Selective Serotonine Reuptake Inhibitors*; SSRI) također imaju svoje mjesto liječenju lokalizirane boli samog ekstremiteta, generalizirane boli, vratobolje, križobolje i zdjelične boli jer se radi o mješovitoj boli koja uključuje kako nociceptivnu tako i neuropatsku komponentu prema novijim istraživanjima⁵¹. Sami bolesnici s Ehlers-Danlosovom sindromom i poremećajem iz spektra hipermobilnosti izvješta-

Klinička pozornost usmjerena je prema međudnosu hipermobilnosti zglobova i mišićno-koštane boli, prvenstveno zahvaljujući identifikaciji novih gena povezanih s kliničkim oblicima Ehlers-Danlosova sindroma. Spomenuto je istaknulo poteškoće u razlikovanju bolesnika s benignom hipermobilnosti zglobova od onih s nasljednim poremećajem vezivnog tkiva, od kojih je najčešći Ehlers-Danlosov sindrom hipermobilnog tipa.

vaju da od farmakoterapije najčešće koriste NSAR, paracetamol, opioidne analgetike i fizikalnu terapiju (70 – 92 % bolesnika). Terapije koje su evalvirane kao najučinkovitije od samih bolesnika jesu opioidni analgetici, fizikalna terapija i marihuana⁵². Vitamin C može biti koristan kada se radi o kožnim manifestacijama, a suplementacija vitaminom D potrebna je kod bolesnika smanjene mineralne gustoće kostiju i hipovitaminoze D⁷.

ZAKLJUČAK

Hipermobilnost zglobova karakterizirana je povećanim laksicitetom i nestabilnošću uz hiperekstenzibilnost kože koja nerijetko može rezultirati ozljedom mišićno-koštanog sustava. Iako većina bolesnika ostaje asimptomatska, simptomatske kliničke slike hipermobilnih zglobova prezentirane su bolovima u zglobu, rekurentnim subluksacijama, sindromima prenaprezanja i ortopedskim deformacijama uz ozbiljne multisistemske manifestacije. Prema međunarodnoj klasifikaciji Ehlers-Danlosovih sindroma iz 2017. g., izdvajaju se Ehlers-Danlosovi sindromi koji predstavljaju klinički varijabilnu i genetski heterogenu skupinu nasljednih poremećaja vezivnog tkiva i poremećaja spektra hipermobilnosti. Iako je bol u zglobu

prevladavajući simptom, kinezifobija, katastrofiziranje, simptomi depresivnosti, kronični umor, poremećen san i smanjena kvaliteta života produbljuju svojevrsni začarani krug. Pravovremena dijagnoza, podizanje svijesti i multidisciplinarni pristup ključni su bolesnicima da se nose s tere- tom svoje dijagnoze.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):148–57.
- Remvig L, Jensen DV, Ward RC. Epidemiology of general joint hypermobility and basis for the proposed criteria for benign joint hypermobility syndrome: review of the literature. *J Rheumatol* 2007;34(4):804–9.
- Hasija RP, Khubchandani RP, Shenoi S. Joint hypermobility in Indian children. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(1):146–50.
- Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeune-maitre X et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):40–7.
- Kirk JA, Ansell BM, Bywaters EG. The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. *Ann Rheum Dis* 1967;26(5):419–25.
- Atwell K, Michael W, Dubey J, James S, Martonffy A, Anderson S et al. Diagnosis and Management of Hypermobility Spectrum Disorders in Primary Care. *J Am Board Fam Med JABFM* 2021;34(4):838–48.
- Grahame R, Bird H, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000;1(27):1777–9.
- Carroll MB. Hypermobility spectrum disorders: A review. *Rheumatol Immunol Res* 2023;4(2):60–8.
- Kumar B, Lenert P. Joint Hypermobility Syndrome: Recognizing a Commonly Overlooked Cause of Chronic Pain. *Am J Med* 2017;130(6):640–7.
- Mulvey MR, Macfarlane GJ, Beasley M, Symmons DPM, Lovell K, Keeley P et al. Modest association of joint hypermobility with disabling and limiting musculoskeletal pain: results from a large-scale general population-based survey. *Arthritis Care Res* 2013;65(8):1325–33.
- De Coster PJ, Van den Berghe LI, Martens LC. Generalized joint hypermobility and temporomandibular disorders: inherited connective tissue disease as a model with maximum expression. *J Orofac Pain* 2005;19(1):47–57.
- Groh MM, Herrera J. A comprehensive review of hip labral tears. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2009;2(2):105–17.
- Syx D, De Wandele I, Symoens S, De Rycke R, Hougrand O, Voermans N, et al. Bi-allelic AEBP1 mutations in two patients with Ehlers–Danlos syndrome. *Hum Mol Genet* 2019;1;28(11):1853–64.
- Bird HA. Joint hypermobility. *Musculoskeletal Care* 2007;5(1):4–19.
- Juul-Kristensen B, Schmedling K, Rombaut L, Lund H, Engelbert RHH. Measurement properties of clinical assessment methods for classifying generalized joint hypermobility—A systematic review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):116–47.
- Hakim A, Grahame R. A Simple Questionnaire to Detect Hypermobility: An Adjunct to the Assessment of Patients with Diffuse Musculoskeletal Pain. *Int J Clin Pract* 2003;57(3):163–6.
- Bulbena A, Duró JC, Porta M, Faus S, Vallescar R, Martín-Santos R. Clinical assessment of hypermobility of joints: assembling criteria. *J Rheumatol* 1992;1;19(1):115–22.
- Malek S, Reinhold EJ, Pearce GS. The Beighton Score as a measure of generalised joint hypermobility. *Rheumatol Int* 2021;1;41(10):1707–16.
- Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):8–26.
- Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers PH. The Ehlers–Danlos syndromes. *Nat Rev Dis Primer* 2020;30;6(1):1–25.
- Botrus G, Baker O, Borrego E, Ngamdu KS, Tebeb M, Gonzales Martinez JL, et al. Spectrum of Gastrointestinal Manifestations in Joint Hypermobility Syndromes. *Am J Med Sci* 2018;355(6):573–80.
- Bulbena A, Baeza-Velasco C, Bulbena-Cabré A, Pailhez G, Critchley H, Chopra P et al. Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):237–45.
- De Wandele I, Rombaut L, Malfait F, De Backer T, De Paepe A, Calters P. Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers–Danlos syndrome. *Res Dev Disabil* 2013;34(3):873–81.
- 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(1):181–7.
- Hugon-Rodin J, Lebègue G, Becourt S, Hamonet C, Gompel A. Gynecologic symptoms and the influence on reproductive life in 386 women with hypermobility type ehlers-danlos syndrome: a cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):124.
- Castori M, Morlino S, Celletti C, Ghibellini G, Bruschini M, Grammatico P et al. Re-writing the natural history of pain and related symptoms in the joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet A*. 2013;161(12):2989–3004.
- Syx D, De Wandele I, Rombaut L, Malfait F. Hypermobility, the Ehlers–Danlos syndromes and chronic pain. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 107(5):116–22.
- Bates AV, Alexander CM. Kinematics and kinetics of people who are hypermobile. A systematic review. *Gait Posture* 2015;41(2):361–9.
- Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, Taes Y, Thijs Y, De Paepe A et al. Muscle mass, muscle strength, functional performance, and physical impairment in women with the hypermobility type of Ehlers–Danlos syndrome. *Arthritis Care Res* 2012;64(10):1584–92.
- Pacey V, Nicholson LL, Adams RD, Munn J, Munns CF. Generalized joint hypermobility and risk of lower limb joint injury during sport: a systematic review with meta-analysis. *Am J Sports Med* 2010;38(7):1487–97.

31. Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, Mahieu N, Thijs Y, Segers P et al. Muscle-tendon tissue properties in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Care Res* 2012;64(5):766–72.
32. Smith TO, Jerman E, Easton V, Bacon H, Armon K, Poland F et al. Do people with benign joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2013;1;33(11):2709–16.
33. Demes JS, McNair B, Taylor MRG. 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;182(11):2611–23.
34. Rashed ER, Ruiz Maya T, Black J, Fettig V, Kadian-Dodov D, Olin JW et al. Cardiovascular manifestations of hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders. *Vasc Med Lond Engl* 2022;27(3):283–9.
35. Thwaites PA, Gibson PR, Burgell RE. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and disorders of the gastrointestinal tract: What the gastroenterologist needs to know. *J Gastroenterol Hepatol* 2022;37(9):1693–709.
36. Lam CY, Palsson OS, Whitehead WE, Sperber AD, Tornblom H, Simren M et al. Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders and Health Impairment in Subjects With Hypermobility Spectrum Disorders or Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2021;19(2):277–287.
37. Wasim S, Suddaby JS, Parikh M, Leylachian S, Ho B, Guerin A et al. Pain and gastrointestinal dysfunction are significant associations with psychiatric disorders in patients with Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders: a retrospective study. *Rheumatol Int* 2019;39(7):1241–8.
38. Gilliam E, Hoffman JD, Yeh G. Urogenital and pelvic complications in the Ehlers-Danlos syndromes and associated hypermobility spectrum disorders: A scoping review. *Clin Genet.* 2020;97(1):168–78.
39. Kucharik AH, Chang C. The Relationship Between Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome (hEDS), Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS), and Mast Cell Activation Syndrome (MCAS). *Clin Rev Allergy Immunol* 2020;58(3):273–97.
40. Voermans NC, Knoop H, van de Kamp N, Hamel BC, Bleijenberg G, van Engelen BG. Fatigue is a frequent and clinically relevant problem in Ehlers-Danlos Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40(3):267–74.
41. Bulbena A, Gago J, Pailhez G, Sperry L, Fullana MA, Vilarroya O. Joint hypermobility syndrome is a risk factor trait for anxiety disorders: a 15-year follow-up cohort study. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33(4):363–70.
42. Bathen T, Hångmann AB, Hoff M, Andersen LØ, Rand-Hendriksen S. Multidisciplinary treatment of disability in ehlers-danlos syndrome hypermobility type/hypermobility syndrome: A pilot study using a combination of physical and cognitive-behavioral therapy on 12 women. *Am J Med Genet A* 2013;161A(12):3005–11.
43. Rahman A, Daniel C, Grahame R. Efficacy of an out-patient pain management programme for people with joint hypermobility syndrome. *Clin Rheumatol* 2014;33(11):1665–9.
44. Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz H 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(1):48–69.
45. Yew KS, Kamps-Schmitt KA, Borge R. Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome and Hypermobility Spectrum Disorders. *Am Fam Physician* 2021;15;103(8):481–92.
46. Colombi M, Dordoni C, Chiarelli N, Ritelli M. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015;169C(1):6–22.
47. Spanhove V, De Wandele I, Kjær BH, Malfait F, Vanderstucken F, Cools A. The effect of five isometric exercises on glenohumeral translations in healthy subjects and patients with the hypermobility type of the ehlers-danlos syndrome (heds) or hypermobility spectrum disorder (hsd) with multidirectional shoulder instability: an observational study. *Physiotherapy* 2020;107:11–8.
48. Mittal N, Santa Mina D, Buryk-Iggers S, Lopez-Hernandez L, Hussey L, Franzese A et al. The GoodHope Exercise and Rehabilitation (GEAR) Program for People With Ehlers-Danlos Syndromes and Generalized Hypermobility Spectrum Disorders. *Front Rehabil Sci* 2021;2:769792.
49. Camerota F, Galli M, Cimolin V, Celletti C, Ancillao A, Blow D et al. The effects of neuromuscular taping on gait walking strategy in a patient with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2015;7(1):3–10.
50. Chopra P, Tinkle B, Hamonet C, Brock I, Gompel A, Bulbena A et al. Pain management in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):212–9.
51. Castori M, Morlino S, Celletti C, Celli M, Morrone A, Colombi M et al. Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (aka Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type): principles and proposal for a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet Part A* 2012;158(8), 2055–70.
52. Castori M, Morlino S, Pascolini G, Blundo C, Grammatico P. Gastrointestinal and nutritional issues in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015;169C(1):54–75.