



Godkänd för publicering den 16 december 2017*

Ehlers-Danlos syndrom – parodontala manifestationer

Ehlers-Danlos syndrom (EDS) är en heterogen grupp av bindvävs-sjukdomar, men endast subgruppen parodontalt Ehlers-Danlos syndrom (pEDS) ger upphov till grav parodontit. Det är av yttersta vikt att patienter som misstänks ha pEDS remitteras till parodontolog för fortsatt utredning och genanalys.

Författare

Cecilia Koskinen Holm, odont dr, ST-tdl, Specialisttandvården, Västerbottens läns landsting.
Pernilla Lundberg, docent, universitetslektor, ötdl, Umeå universitet. E-post: pernilla.lundberg@umu.se

*Detta är en översatt och omarbetad version av en tidigare publicerad artikel av Kapferer-Seebacher I, Lundberg P, Malfait F, Zschocke J. Periodontal manifestations of Ehlers-Danlos syndromes: A systematic review. J Clin Periodontol 2017; 44(11): 1088–100.

**Läs mer på Socialstyrelsens webbplats: <http://bit.ly/2okorKV>

Individer med Ehlers-Danlos syndrom (EDS) tillhör en kliniskt och genetiskt heterogen grupp med varierande grad av ärftliga bindvävsdefekter. Vanligtvis ses förändringar i hud, leder och blodkärl, men även inre organ kan drabbas. De vanligaste kännetecknen för EDS är överörlighet i leder, töjbar hud, benägenhet att få blåmärken och ärrbildning. Prevalensen för EDS är svårbedömd då det med stor sannolikhet finns ett mörkertal med individer som aldrig får en diagnos, samt att ett antal fall är felaktigt diagnostiserade. Enligt Socialstyrelsen finns det opublicerade rapporter från norra Sverige som anger att 1 av 10 000 individer har diagnosen EDS**. I internationella studier anges prevalenssiffrorna som något högre med 1 av 5 000 individer [1].

Syndromet uppmärksammades i början av 1900-talet av läkarna Edvard Ehlers från Danmark och Henri-Alexandre Danlos från Frankrike. Under de följande årtiondena differentierades EDS-diagnosen och ett antal undergrupper beskrevs. 1988 gjordes det första klassifikationssystemet med olika subtyper/subgrupper av EDS [2] som efter vissa modifieringar gav upphov till ett nytt klassifikationssystem 1998 [3], där sex subgrupper av EDS definierades. För flera av EDS-subgrupperna har man kunnat påvisa störd kollagenbildning, framför allt när det gäller kollagen typ I, III eller V,

eller förändringar i de enzymer som är kopplade till kollagenproduktioner eller nedbrytning. Efter 1998 har ett flertal subtyper av EDS upptäckts, med mutationer i gener som inte nödvändigtvis är kopplade till kollagen. Därför genomfördes en revidering av EDS-klassifikationssystemet 2017 och numera innefattas 13 olika subtyper i EDS-familjen [1] (tabell 1). Det har tidigare varit komplicerat och kostsamt att utföra genetiska tester för att verifiera och skilja de olika EDS-subtyperna åt. Med ny teknologi och lägre kostnader är det nu möjligt att genomföra genetiska tester i klinisk praxis.

Tandens stödjevävnad, parodontiet, är uppbyggd av specialiserad bindväv där parodontalligamentet består av kollagena fibrer, framför allt typ I, III och XII, som sträcker sig mellan det alveolära benet och tandens rot. Cementet som bekläder roten har i stor utsträckning samma komposition som det alveolära benet, och består till cirka 50 procent av hydroxylapatit och cirka 50 procent av kollagen typ I samt icke-kollagena matrixproteiner. Vid den dento-gingivala gränsen finns ett epitelfäste mellan gingiva och tand som fungerar som den yttersta barriären mot omgivningen och skyddar underliggande strukturer. Gingivan tillsammans med de andra strukturerna i parodontiet har hos EDS-individer antagits vara försvagade genom defekta kollagena fibrer eller genom en störd kollagenomsättning.

Tabell 1. Subtyper av EDS ingående i det nya klassifikationssystemet

Nomenklatur	Tidigare beteckning	Kliniska huvudkaraktäristika	Gen	Protein	AM
Vanliga typer, genetiskt identifierade					
Klassisk EDS	Klassisk typ, Gravis, EDS I Mitits, EDS II	Övertöjbar hud, atrofisk ärrbildning, generell ledöverörlighet	COL5A1 COL5A2 COL1A1	Kollagen typ V Kollagen typ I	AD
Vaskulär EDS	Vaskulär typ, Arterial-eccymotisk, EDS IV	Artärruptur i ung ålder, spontan perforation av colon sigmoideum, livmoderuptur i 3:e trimestern, halsartär-sinus cavernosusfistel	COL3A1	Kollagen typ III	AD
Ovanliga typer, genetiskt identifierade					
Parodontalt EDS	EDS parodontitis EDS VIII	Grav och svårbehandlad parodontit med tidig debut (barndom/ungdom), avsaknad av fast gingiva, pretibialt plack, hematom ej i proportion till trauma, hudskörhet, övertöjbar hud	C1R C1S	C1r C1s	AD
Arthrochalias EDS	Arthrochalias typ EDS VIIA, EDS VIIB	Medfödd bilateral höftdislokation, svår generell ledöverörlighet med flertalet dislokationer/subluxationer, övertöjbar hud	COL1A1 COL1A2	Kollagen typ I	AD
Dermatosparaxis EDS	Dermatosparaxistyp EDS VIIC	Extrem hudskörhet, karaktäristiska kraniofaciala drag, överskottshud vid vrister och anklar, subkutana hematom och blödningar, navelbräck, tillväxthämning, korta extremiteter, perinatale komplikationer p g a bindvävsvaghet	ADAMTS2	ADAMTS-2	AR
Klassisk-liknande EDS	-	Övertöjbar hud (inga atrofiska ärr), lätt att få hematom, generell ledöverörlighet	TNXB	Tenascin XB	AR
Kyfosklotisk EDS	Kyfosklotistyp, EDS VI, EDS VIA	Medfödd försvagad muskeltonus, medfödd eller tidigt debuterande kyfoskolios, generell ledöverörlighet med dislokationer/subluxationer	PLOD1 FKBP14	Lysylhydroxylas 1 FKBP22	AR
Muskulokontraktural EDS	Adduktum- och klumpfotsyndrom EDS Koshotyp D4ST1-avsaknad EDS	Medfödda multipla adduktions/flexion-kontrakturer, klumpfot, karaktäristiska kraniofaciala drag från födsel, övertöjbar hud, lätt att få hematom, hudskörhet	CHST14 DSE	Dermatan-4 sulfotransferas-1 Dermatan sulphate epimerase-1	AR
Myopatisk EDS	-	Medfödd försvagad muskeltonus och/eller muskelatrofi, ledkontrakturer, hypermobilitet av distala leder	COL12A1	Kollagen typ XII	AD/AR
Spondylodysplastisk EDS	EDS progeroidtyp, Spondylocheiro-dysplastisk EDS	Kortväxthet, försvagad muskeltonus, böjda leder	B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13	Galaktosyl-transferas I och II ZIP13	
Hornhinneskörhets-syndrom	Hornhinneskörhets-syndrom	Tunn hornhinna med eller utan ruptur, tidigt debuterande keratokonus och/eller keratoglobus, blå sclera	ZNF469 PRDM5	ZNF469 PRDM5	
Kardiell-valvulär EDS	Kardiell-valvulär EDS	Svåra progressiva skador på aorta- och mitralvalv, övertöjbar hud, ledöverörlighet	COL1A2	Kollagen typ I	
Genetiskt icke-identifierade typer					
Hypermobilitets EDS	Hypermobilitetstyp, EDS III	Generell överörlighet i leder, för mer detaljerad beskrivning se kriterier i Malfait et al 2017	?	?	AD

AM = Arvsmönster; AD = Autosomt dominant; AR = Autosomt recessivt

Denna översiktsartikel har som målsättning att ge en kort överskådlig sammanfattning om vad det finns för vetenskaplig evidens för de olika EDS-subtypernas koppling till parodontit.

PARODONTALT EHLERS-DANLOS SYNDROM GER GRAV PARODONTIT

2016 redovisade ett europeiskt konsortium av forskare, inkluderande vår egen grupp, att det som tidigare benämndes EDS VIII och nu kallas för parodontalt Ehlers-Danlos syndrom (pEDS), kan härledas till mutationer i kromosom 12p13.1. I den kromosomen finns gener som kodar för delar av

komplementfaktor 1 (C1), och mer specifikt till de gener som kodar för C1r och C1s [4]. Både C1r och C1s är proenzym som behövs för att aktivera C3-konvertas, det centrala enzymet i det medfödda immunförsvaret [5]. Utan C3-konvertas kommer kroppens förmåga att fagocytera till exempel bakterier försämrats avsevärt. Förutom funktionen att aktivera C3-konvertas, har det föreslagits att muterat C1r och C1s skulle kunna binda in till bindväv och påverka kollagennedbrytningen, vilket skulle kunna resultera i en störd läkningsförmåga och en otillräcklig bindvävsomsättning [6].

I dag finns det 30 publicerade artiklar om EDS



Tabell 2. Släktstudier pEDS

Författare	Antal individer	Antal släkter	Parodontit	Gingival blödning	Gingivala retraktioner	Avsaknad av fast gingiva	Lätt att få blåmärken	Hyperpigmentering underben	Hudskörhet	Elastisk hud	Atrofisk ärrvävnad	Ledöversörighet
Storskaliga släktstudier												
Kapferer-Seebacher et al (2016)	107	19	99%	53%	98%	93%	96%	83%	83%	73%	50%	44%
Rahman et al (2003)	34	5	Ja	Nej	Ja		Ja	Ja			Ja	Ja
Släktstudier												
Biesecker et al (1991)	2	1	2/2				2/2	2/2	1/2	0/2	2/2	0/2
Nelson och King (1981)	3	1	3/3		1/1		2/2	3/3	1/1	0/3	2/2	0/3
Reinstein et al (2011)	12	1	9/12	6/12			9/12	0/12		8/12	10/12	10/12
Reinstein et al (2012)	3	1	3/3				1/1			0/1	2/2	2/2
Reinstein et al (2013)	3	1	3/3		1/1	2/2	3/3	3/3		0/2	1/3	1/3

VIII/pEDS, från fallrapporter till stora släktstudier (tabell 2 och 3). Totalt ingår det 130 individer i de 30 studierna och förutom mutation i gen *C1R* eller *C1S* har individerna kliniska karaktäristika såsom avsaknad av fast gingiva, grav parodontit i tidig ålder (early severe periodontitis), hyperpigmentering på underbenen, blåmärken som ej står i proportion till föregående trauma, hudskörhet och tjöbar hud [4, 7–32].

Grav parodontit i ung ålder

Hos 128 av de 130 individerna rapporterades grav parodontit i tidig ålder (före 25 år) och detta diagnostiserades antingen med röntgenbilder, kliniska undersökningar eller självrapporterad sjukdom. Intressant är att 20 procent av individerna drabbades av parodontit prepubertalt. Enligt våra iakttagelser ses ett mönster i benförlust där processen börjar lokalt och sedan fortgår i en dominoliknande effekt i det resterande bettet [4].

Gingivala retraktioner

I de aktuella artiklarna fanns gingivala retraktioner rapporterade hos 73 individer med pEDS, hos 11 av individerna fanns inga retraktioner noterade och i resterande fall fanns ingen information angående gingivala retraktioner angiven (figur I).

Tunn och delvis icke-keratiniserad fast gingiva

Ett tydligt kliniskt tecken för pEDS, som vi rapporterade i American Journal of Human Genetics [4], är att den fasta gingivan uppvisar ett tunt och delvis icke-keratiniserat utseende, och till följd av detta en ökad vävnadsskörhet (figur I). Liknande

iakttagelser gjordes även under 1995 och 2008 i två fallrapporter [15, 23]. Avsaknad av fast gingiva har inte rapporterats i de andra publicerade artiklarna om pEDS.

Gingivala hyperplasier

Gingivala hyperplasier har rapporterats i två fallrapporter [26, 29], men dessa individer hade troligtvis andra EDS-fenotyper eftersom de saknade de andra pEDS-karaktäristiska bindvävsdefekterna såsom hyperpigmenteringar på underbenen och ökad benägenhet att få blåmärken. I ett av fallen fanns inga tecken på tidig grav fästeförlust, utan moderat parodontit först vid 48 års ålder. I båda fallen fanns dock noterat kronisk ledsmärta och mitralvalsprolaps.

ÖVRIGA EHLERS-DANLOS SYNDROM-SUBTYPER OCH PARODONTALA MANIFESTATIONER

Parodontala manifestationer i de övriga subtyperna av EDS har undersökts i relativt liten omfattning, och i dag finns det totalt 13 vetenskapliga artiklar där parodontala parametrar har utvärderats i andra EDS-subtyper förutom pEDS. De artiklar som finns publicerade är till största delen fall-kontrollstudier eller fallrapporter och heterogena i sin utformning. En del av de publicerade artiklarna har så pass undermålig kvalitet att resultaten när det gäller parodontal sjukdom inte är tillförlitliga.

Klassisk EDS

Klassisk EDS (kEDS) är tillsammans med hypermobilitets-EDS de vanligaste typerna av EDS. Individer med kEDS uppvisar framför allt övertöjbar

”Med ny teknologi och lägre kostnader är det nu möjligt att genomföra genetiska tester i klinisk praxis.”

Tabell 3. Fallrapporter pEDS

Författare	Individer	Ålder	Parodontit	Blödande gingiva	Gingivala retraktioner	Avsaknad av fast gingiva	Lätt att få blåmärken
Apaydin (1995)	1	26	Ja				
Buckel och Zaenglein (2007)	1	13	Ja		Ja		Ja
Chen et al (2006)	1	26	Ja		Ja		Ja
Cikla et al (2014)	1	42	Ja		Ja		Ja
Cunniff och Williamson-Kruse (1995) och Bond et al (1993)	1	6	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Dyne et al (1993)	1	9	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Flachowsky et al (1990)	1	31	Ja				
George et al (2016)	2	24, 33	Ja		Ja		Ja
Hartsfield och Kousseff (1990)	1	18	Ja		Ja	Ja	Ja
Hoffman et al (1991)	1	10	Ja				
Karrer et al (2000)	1	20	Ja		Ja		Ja
Linch och Acton (1979)	1	10	Ja		Ja		
Mataix et al (2008)	1	10	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
McKusick (1975)	1		Ja				Nej
Moore et al (2006)	1	11	Ja		Ja		Ja
Perez et al (2002)	1	48	Ja		Nej	Nej	
Riedl et al (1989)	1	8,5	Ja	Ja	Ja		Ja
Ronceray et al (2013)	1	32	Ja		Ja		Ja
Slootweg och Beemer (1987)	1	7	Ja		Nej		
Spranger et al (1996)	1	37	Ja		Ja		Ja
Stewart et al (1977)	3	21	Ja				Nej

hud och generell ledöverslörighet på grund av defekter i de gener som kodar för kollagen typ I eller V. Det finns ett fåtal vetenskapliga studier där parodontal sjukdom och kEDS undersökts. Bland annat finns det en fallrapport med tre individer som alla har diagnostiserats med kEDS och samtidigt haft underkäksincisiver med ofullständig rotutveckling. Till följd av aplastiska/hypoplastiska rötter har individerna varit predisponerade för grav parodontal nedbrytning [33]. Det finns ytterligare en fallrapport med en tolvårig pojke som klassificerats med kEDS och samtidig grav parodontit med karaktäristika såsom gingival hyperplasi, skör gingiva täckt med ett gulvitaktigt membran samt omfattande benförlust [34]. Inga tydliga evidens finns för att det orala tillståndet är kopplat till patientens kEDS.

Vaskulär EDS

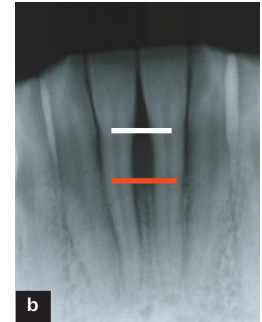
Vaskulär EDS (vEDS) är också en av de vanligare subtyperna av EDS och karaktäriseras bland annat av artärruptur i ung ålder, vilket beror på defekter i

den gen som kodar för kollagen typ III. Två studier inkluderande totalt 24 individer med vEDS där parodontala parametrar undersökts finns rapporterade. I en prospektiv studie utvärderas parodontala manifestationer i relation till vEDS. Sjutton individer med matchade kontrollindivider ingick i studien och de slutsatser som kunde dras från materialet var att prevalensen för gingivala retraktioner, och prevalensen av parodontit diagnostiserad kliniskt och radiologiskt, var lägre hos individer med vEDS jämfört med de friska kontrollindividerna. Däremot uppvissade gingivan en tunn och transluscent fenotyp utan ströppling i 94 procent av vEDS-fallen [35]. Det finns också en fall-kontrollstudie där sex individer med vEDS ingick. Trots att de parodontala utfallsmåtten inte var väl specificerade kan man konstatera att högt Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN) var vanligare hos kontrollindividerna än hos individerna diagnostiserade med vEDS [36]. Tilläggas bör också att CPITN är tänkt att användas i epidemiologiska studier och ej i fall-kontrollstudier.

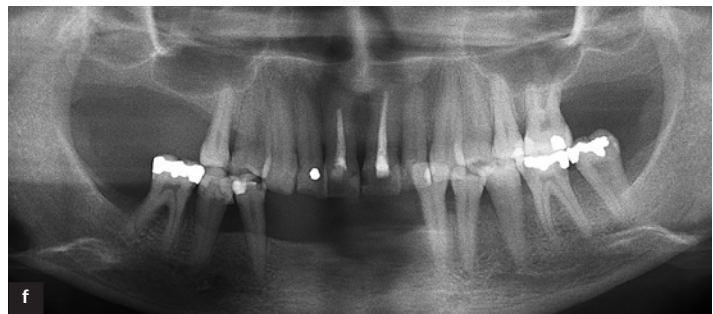
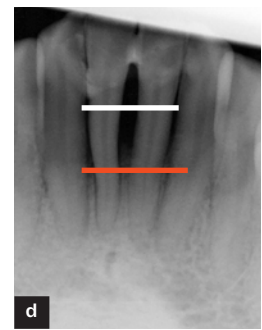


Figur 1. Familj med pEDS.
 a–b) Mamman vid 24 års ålder.
 c–d) Mamman vid 30 års ålder.
 e–f) Mamman vid 35 års ålder. Nio tänder förlorade på grund av grava parodontala skador.
 g) Dottern vid 4 års ålder. Gingivala retraktioner vid primära underkäksincisiver indikerar marginal benförlust.
 h–j) Dottern vid 9 års ålder.
 h) Gingivala ulcerationer.
 i) Gingivala retraktioner vid permanenta underkäksincisiver indikerar marginal benförlust.
 j) Marginal benförlust vid permanenta underkäksincisiver.

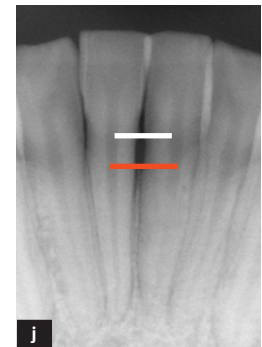
Mamman



Vit linje indikerar förväntad bennivå, röd linje visar den reducerade bennivån.



Dottern



”Utgående från det vetenskapliga underlag som finns i dag har 98,4 procent av alla individer med pEDS grav parodontit och medelåldern hos de som drabbas är tolv år.”

Hypermobilitets-EDS

Kännetecknen för hypermobilitets-EDS (hEDS) är generell överrörlighet i lederna, och ett tydligt flödesschema för bedömning av detta återfinns i Malfait et al [1]. Ingen genetisk bakgrund till hEDS har identifierats ännu och därmed är det inte heller känt vilket protein som påverkas vid denna subtyp av EDS. Det finns ett flertal artiklar där hEDS beskrivits, men bara ett fåtal har undersökt parodontala manifestationer. Det finns en fallrapport där en 17-årig man med hEDS (diagnostiserad utifrån hyperelastisk hud, ledöverrörlighet, osteopeni och lumbarskolios) också hade grav parodontit [37]. Utöver denna observation finns också en 17-årig kvinna beskriven, med erytematösa mukogingivala lesioner i nära anslutning till granulom innehållande kroppsfrämmande material, men inga övriga parodontala fynd noterades. Författaren spekulerar i att individens hEDS underlätade eller rentav gav upphov till den främmandekroppsreaktionen som sågs i anslutning till det icke-kroppsegna ämnet [38].

Dermatosparaxis-EDS

Individer med dermatosparaxis-EDS (dEDS) uppvisar mutationer i genen som kodar för metalloproteinaset ADAMTS-2, som därmed fungerar sämre vilket gör att kollagenbildningen och kollagenets struktur försämrats. Kliniskt noteras detta som bland annat extrem hudskörhet, subkutana hematomer och dessutom uppvisar individer med dEDS karaktäristiska kraniofaciala drag. I litteraturen finns tre barn i 5–12-årsåldern beskrivna som har den genetiska diagnosen dEDS, och de uppvisar svåra gingivala hyperplasier, både i över- och underkäken. I övrigt ses orala manifestationer såsom käkledsöverrörlighet, mikrodonti, hypodonti och opalescenta tandmissfärgningar [39, 40].

SLUTSATS

För att på bästa sätt kunna förebygga parodontitutveckling och tidigt behandla parodontit är det viktigt att veta om individen har en bakomliggande sjukdom som ger ökad risk för parodontit. Utifrån den vetenskapliga litteratur som finns tillgänglig i dag kan vi konstatera att EDS är en heterogen grupp av bindvävssjukdomar där risken för parodontitutveckling är mycket olika beroende på vilken subgrupp individen tillhör. I dag finns inte vetenskapliga evidens för att någon annan EDS-subgrupp än pEDS skulle ge upphov till grav parodontit. Enligt Armitages klassifikationssystem för parodontal sjukdom

är både EDS typ IV och VIII, det vill säga vEDS och pEDS, angivna som genetiska störningar i kategorin ”parodontit som manifestation av systemsjukdom” [41]. Det finns dock inget vetenskapligt underlag för att parodontit är en klinisk manifestation av vEDS, snarare tvärtom då det har noterats att individer med vEDS har lägre prevalens av gingivala retraktioner och lägre CPITN jämfört med friska kontrollindivider. Däremot kan individer med vEDS uppvisa tunn och transluscent gingiva och mukosa, utan underliggande parodontal sjukdom.

Utgående från det vetenskapliga underlag som finns i dag har 98,4 procent av alla individer med pEDS grav parodontit och medelåldern hos de som drabbas är tolv år. Utan adekvat behandling kan man räkna med fullständig tandlöshet i 20-årsåldern. Ur en parodontologs synvinkel bör pEDS därför alltid tas i beaktande som en differentialdiagnos till aggressiv parodontit. Om individen dessutom uppvisar en tunn gingival mjukvävnadsbiotyp, om hyperpigmentering eller missfärgningar på underbenen noteras och om en historia av parodontit i familjen uppges i anamnes bör patienten fortsatt utredas för pEDS och patienten bör remitteras till parodontolog. Fortsatt utredning görs därefter med fördel interdisciplinärt av parodontolog, genetiker och dermatolog.

Det är viktigt att kunna ge individer med alla typer av EDS en specificerad diagnos (baserad på genetisk analys), både ur ett vetenskapligt perspektiv och utifrån en strävan att hitta nya potentiella behandlingsstrategier.

Utifrån den samlade vetenskapliga litteraturen rörande EDS och parodontit kan man dra slutsatsen att det inte är så att alla individer med EDS är predisponerade för parodontit. Därmed behöver alltså inte alla individer med EDS undersökas och behandlas av en parodontolog. Däremot är det av yttersta vikt att patienter som kan misstänkas ha pEDS remitteras till parodontolog, som tillsammans med övrig medicinsk expertis fortsätter utredningen med bland annat genanalys.

TACK

Tack för gott samarbete: Övertandläkare och lektor Ines Kapferer-Seebacher, Department of Operative and Restorative Dentistry, Medical University of Innsbruck; Övertandläkare Catharina Falk Kieri, specialisttandvården, avdelningen för pedodonti, Västerbottens läns landsting; Carola Höglund-Åberg, specialisttandvården, avdelningen för parodontologi, Västerbottens läns landsting. ●





Referenser

- Malfait F et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175(1): 8–26.
- Beighton P et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue. Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988; 29(3): 581–94.
- Beighton P et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77(1): 31–7.
- Kapferer-Seebacher I et al. Periodontal Ehlers-Danlos syndrome is caused by mutations in *C1R* and *C1S*, which encode subcomponents C1r and C1s of complement. *Am J Hum Genet* 2016; 99(5): 1005–14.
- Hajishengallis G et al. Complement involvement in periodontitis: Molecular mechanisms and rational therapeutic approaches. *Adv Exp Med Biol* 2015; 865: 57–74.
- Yamaguchi K et al. Degradation of type I and II collagen by human activated C1-s. *FEBS Lett* 1990; 268(1): 206–8.
- Biesecker LG et al. Molecular and cytologic studies of Ehlers-Danlos syndrome type VIII. *Am J Med Genet* 1991; 41(3): 284–8.
- Nelson DL, King RA. Ehlers-Danlos syndrome type VIII. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5(3): 297–303.
- Rahman N et al. Ehlers-Danlos syndrome with severe early-onset periodontal disease (EDS-VIII) is a distinct, heterogeneous disorder with one predisposition gene at chromosome 12p13. *Am J Hum Genet* 2003; 73(1): 198–204.
- Reinstein E et al. Ehlers-Danlos syndrome type VIII is clinically heterogeneous disorder associated primarily with periodontal disease, and variable connective tissue features. *Eur J Hum Genet* 2013; 21(2): 233–6.
- Reinstein E et al. Ehlers-Danlos type VIII, periodontitis-type: further delineation of the syndrome in a four-generation pedigree. *Am J Med Genet A* 2011; 155A(4): 742–7.
- Apaydin A. Ehlers-Danlos syndrome (type VIII). *J Nihon Univ Sch Dent* 1995; 37(4): 214–7.
- Buckel T, Zaenglein AL. What syndrome is this? Ehlers-Danlos syndrome type VIII. *Pediatr Dermatol* 2007; 24(2): 189–91.
- Cikla U et al. Fatal ruptured blood blister-like aneurysm of middle cerebral artery associated with Ehlers-Danlos syndrome type VIII (peri-odontitis type). *J Neurol Surg Rep* 2014; 75(2): e210–3.
- Cunniff C, Williamson-Kruse L. Ehlers-Danlos syndrome, type VIII presenting with periodontitis and prolonged bleeding time. *Clin Dysmorphol* 1995; 4(2): 145–9.
- Dyne KM et al. Ehlers-Danlos syndrome type VIII: biochemical, stereological and immunocytochemical studies on dermis from a child with clinical signs of Ehlers-Danlos syndrome and a family history of premature loss of permanent teeth. *Br J Dermatol* 1993; 128(4): 458–63.
- Flachowsky S, Tolkendorf E, Kamin G. [Ehlers-Danlos syndrome and pregnancy]. *Zentralbl Gynakol* 1990; 112(21): 1369–71.
- George SM et al. Two patients with Ehlers-Danlos syndrome type VIII with unexpected hoarseness. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41(7): 771–4.
- Hartsfield JK Jr, Kousseff BG. Phenotypic overlap of Ehlers-Danlos syndrome types IV and VIII. *Am J Med Genet* 1990; 37(4): 465–70.
- Hoffman GS et al. Intractable vasculitis, resorptive osteolysis, and immunity to type I collagen in type VIII Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Rheum* 1991; 34(11): 1466–75.
- Karrer S, Landthaler M, Schmalz G. Ehlers-Danlos syndrome type VIII with severe periodontitis and apical root resorption after orthodontic treatment. *Acta Derm Venereol* 2000; 80(1): 56–7.
- Linch DC, Acton CH. Ehlers-Danlos syndrome presenting with juvenile destructive periodontitis. *Br Dent J* 1979; 147(4): 95–6.
- Mataix J et al. Periodontal Ehlers-Danlos syndrome associated with type III and I collagen deficiencies. *Br J Dermatol* 2008; 158(4): 825–30.
- McKusick VA. The classification of heritable disorders of connective tissue. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; 11(6): 1–9.
- Moore MM et al. Ehlers-Danlos syndrome type VIII: periodontitis, easy bruising, marfanoid habitus, and distinctive facies. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(2 Suppl): S41–5.
- Perez LA et al. Treatment of periodontal disease in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. A case report and literature review. *J Periodontol* 2002; 73(5): 564–70.
- Riedl M et al. [A case of prepuberty periodontitis—a classification based on laboratory results]. *Dtsch Zahnärztl Z* 1989; 44(4): 289–92.
- Ronceray S et al. Ehlers-Danlos syndrome type VIII: A rare cause of leg ulcers in young patients. *Case Rep Dermatol Med* 2013; 2013: 469505.
- Slootweg PJ, Beemer FA. Gingival fibrinoid deposits in Ehlers-Danlos syndrome. *J Oral Pathol* 1987; 16(3): 150–2.
- Spranger S et al. Ehlers-Danlos syndrome type VIII and leukodystrophy. *Am J Med Genet* 1996; 66(2): 239–40.
- Stewart RE, Hollister DW, Rimoin DL. A new variant of Ehlers-Danlos syndrome: an autosomal dominant disorder of fragile skin, abnormal scarring, and generalized periodontitis. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1977; 13(3B): 85–93.
- Yen JL et al. Clinical features of Ehlers-Danlos syndrome. *J Formos Med Assoc* 2006; 105(6): 475–80.
- Pope FM et al. Ehlers Danlos syndrome type I with novel dental features. *J Oral Pathol Med* 1992; 21(9): 418–21.
- Pierro VS et al. Ligneous periodontitis and Ehlers-Danlos syndrome. *J Periodontol* 2006; 77(1): 123–8.
- Ferre FC et al. Oral phenotype and scoring of vascular Ehlers-Danlos syndrome: a case-control study. *BMJ Open* 2012; 2(2): e000705.
- De Coster PJ, Martens LC, De Paeppe A. Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(5): 298–307.
- Reichert S et al. Early-onset periodontitis in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type III. *Quintessence Int* 1999; 30(11): 785–90.
- Khocht A, Calem B, Deasy M. Use of anti-inflammatory medications in managing atypical gingivitis associated with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: a case report. *J Periodontol* 2004; 75(11): 1547–52.
- De Coster PJ et al. Unusual oral findings in dermatosparaxis (Ehlers-Danlos syndrome type VIIC). *J Oral Pathol Med* 2003; 32(9): 568–70.
- Malfait F et al. The natural history, including orofacial features of three patients with Ehlers-Danlos syndrome, dermatosparaxis type (EDS type VIIC). *Am J Med Genet A* 2004; 131(1): 18–28.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4(1): 1–6.

”Ur en parodontologs synvinkel bör pEDS alltid tas i beaktande som en differentialdiagnos till aggressiv parodontit.”