

Belső szervi perforációk IV-es típusú Ehlers–Danlos-szindrómában szenvedő gyermekekben

Nagy Csilla dr.¹ ■ Jávorszky Eszter dr.^{1, 2} ■ Antal-Kónya Violetta dr.¹
Köles Tímea¹ ■ Kiss Imre dr.¹ ■ Tory Kálmán dr.^{1, 2} ■ Kálmán Attila dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

²Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Lendület Nephrogenetikai Kutatócsoport, Budapest

Az Ehlers–Danlos-szindróma IV-es (vascularis) típusa autoszomális domináns módon öröklődő kollagénszintézis-rendellenesség, melyet általában megkésve diagnosztizálunk. A leggyakrabban artériarepedés vagy vastagbél-perforáció okozza az első panaszt. Dolgozatunk célja a belső szervi rupturák egy lehetséges ritka okának bemutatása egy többször műtött gyermek esete kapcsán. Ötéves fiút vizsgáltunk erős hasi fájdalom miatt. Anamnézisében krónikus obstipatio, minimális behatásra megjelenő suffusiók és visszatérő dysuriás panaszok szerepeltek. Diffúz nyomásérzékenységet, izomvédekezést észleltünk. A klinikum és a képalkotó vizsgálatok alapján bélelzáródás gyanújával laparotomiát végeztünk, melynek során a rectosigmoidealis határon 3 mm-es perforációt találtunk. Sutura követően a gyermek gyógyult. Kiváltó okként felmerült krónikus székrekedés okozta bélfalgyengeség, Hirschsprung-betegség, idegen test okozta sérülés (abúzus), gyulladásos bélbetegség és kötőszöveti betegség. A többszervi érintettség etiológiájának konzultációja során kiderült a családban generációkon át öröklődő fokozott vascularis fragilitás, ezért Ehlers–Danlos-szindrómát valószínűsítettünk. A genetikai vizsgálat igazolta ezt, a *COL3A1* génben egy kóroki p.Arg449Leu missense variánszt azonosítottunk. Fél évvel az első műtét után a beteg dysuriás panaszainak kivizsgálása során húgyhólyag-diverticulum igazolódott. A cisztoszkópiát követő negyedik napon spontán húgyhólyagruptura alakult ki. Akut műtét során a hólyag suturája történt, a gyermek meggyógyult. Az Ehlers–Danlos-szindróma már gyermekkorban panaszt okozhat, akár életveszélyes állapothoz vezetve. Fontos a panaszok hátterében a genetikai rendellenesség mielőbbi felismerése és a beteg gondozásba vétele. Nem javasolt az erőlködés, a fokozott terhelés, és relatíve kontraindikált a kolonoszkópia és a cisztoszkópia is.

Orv Hetil. 2025; 166(1): 27–32.

Kulcsszavak: Ehlers–Danlos-szindróma, húgyhólyag, bél, perforáció, gyermek

Visceral perforations in a child with Ehlers–Danlos syndrome type IV

The vascular type IV of Ehlers–Danlos syndrome is an autosomal dominant connective tissue disorder, the diagnosis of which is often delayed. Severe complications: arterial rupture or colon perforation may rarely occur already in childhood. We present a five-year-old child who developed bowel and bladder ruptures. He was admitted with severe abdominal pain and muscle defense. He had a history of chronic constipation, recurrent complaints of dysuria and suffusions. Based on clinical signs and imaging, acute surgery was indicated. A 3 mm perforation was found at the rectosigmoid part of the bowel. Weakness of the bowel due to chronic constipation, Hirschsprung's disease, abuse, inflammatory bowel disease and connective tissue disorder have been raised as possible diagnoses. The excessive connective tissue fragility in several family members raised the possibility of Ehlers–Danlos syndrome. Indeed, a missense *COL3A1* variant (p.Arg449Leu) was identified that segregated with the disease in the family. Six months later, a bladder diverticulum was found by cystoscopy. Spontaneous bladder rupture occurred on the fourth postoperative day. After suturing the defect, the child completely recovered. Ehlers–Danlos syndrome may present as a life-threatening condition already in childhood. It is important to recognize this rare genetic disorder and follow up the patient. Patients should avoid exertion. Colonoscopy and cystoscopy are relatively contraindicated.

Keywords: Ehlers–Danlos syndrome, bladder, intestinal, perforation, child

Nagy Cs, Jávorszky E, Antal-Kónya V, Köles T, Kiss I, Tory K, Kálmán A. [Visceral perforations in a child with Ehlers–Danlos syndrome type IV]. Orv Hetil. 2025; 166(1): 27–32.

(Beérkezett: 2024. október 14.; elfogadva: 2024. október 29.)

Rövidítések

ALARA = (as low as reasonably achievable) annyira alacsony, amennyire lehetséges; gnomAD = (Genome Aggregation Database) Genomaggregációs Adatbázis; HGMD = (Human Gene Mutation Database) Humán Génmutációs Adatbázis

Az Ehlers–Danlos-szindróma genetikailag heterogén kötőszöveti betegségcsoport szerteágazó klinikai tünetekkel. A 2017-ben publikált nemzetközi beosztás szerint 13 altípus különíthető el major, illetve minor kritériumok alapján. IV-es (vascularis) típusa autoszomális dominánsan öröklődik, a 3-as típusú kollagén pro- $\alpha 1$ (III)-láncát kódoló *COL3A1* gén patogén variánsaiból ered. Ritka esetben a *COL1A1* gén specifikus arginin–cisztein-cseréi szintén okozhatnak vascularis fragilitást, a IV-es típust utánozva. Major kritériumok a pozitív családi anamnézis, a 40 év alatti életkorban bekövetkező artériaruptura, az egyéb bélbetegség hiányában bekövetkező spontán szig-mabél-perforáció, méhruptura a harmadik trimeszterben, carotideocavernosus fistula. Minor kritériumok – melyek specificitása kisebb, de szintén segíthetik a diagnózist – a vékony, áttetsző bőr, áttűnő vénákkal, az arc karakterisztikus megjelenése, zúzódások traumás behatás nélkül szokatlan helyeken, spontán légmell, acrogeria, pes equinovarus, veleszületett csípőficam, kisízületi hipermobilitás, ín- és izomruptura, keratoconus, ínysorvadás és korai életkorban kialakuló visszértágulat [1, 2].

A IV-es típus előfordulása 1/50–100 000 közé tehető, ritka betegség, az összes Ehlers–Danlos-szindrómás eset kevesebb mint 4%-a. A kórkép gyermekeknél is okozhat tüneteket, az esetek közel negyedében 20 éves korig manifesztálódik, akár fatális kimenetellel. A betegek többségében a diagnózis csak a családtagok érintettségének felismerését követően történik meg [3].

Esetismertetés

Egy ötéves fiúgyermek érkezett a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának Bókay utcai részlegére pár órája tartó, hirtelen jelentkező, széklet-, majd vizeletürítést követően kialakult akut hasi fájdalom miatt. Az ürített széklet formált volt, vizeletében eltérést nem tapasztaltunk. Láza, hányása nem jelentkezett. Anamnéziséből kiemelendő a rendszeres haspuffadás, a krónikus székrekedés, mely miatt tartósan makrogolt (polietilén-glikol) szedett, illetve fertőzéssel nem magyarázható visszatérő dysuriás panaszok és rendszeresen, minimális behatásra és szokatlan helyeken (arc, hát) kialakuló suffusiók. Ecchymosis több családtagnál is előfordult anyai ágon, de hematológiai kivizsgálás során vérzékenység nem igazolódott. Vizsgálatakor kifejezetten elesett általános állapotban lévő gyermeket észleltünk stabil vitális paraméterekkel. Bőre áttetsző volt, orra vékony, végtagjai gracilisak, sclerája kékesen színezett, szemei aláárkoltak. Testszerte suffusiókat láttunk (1. ábra). Hasa feszes volt, jelentősen a mellkas szintje felett (2. ábra). Diffúz



1. ábra | Többszörös suffusiók a gyermek testén



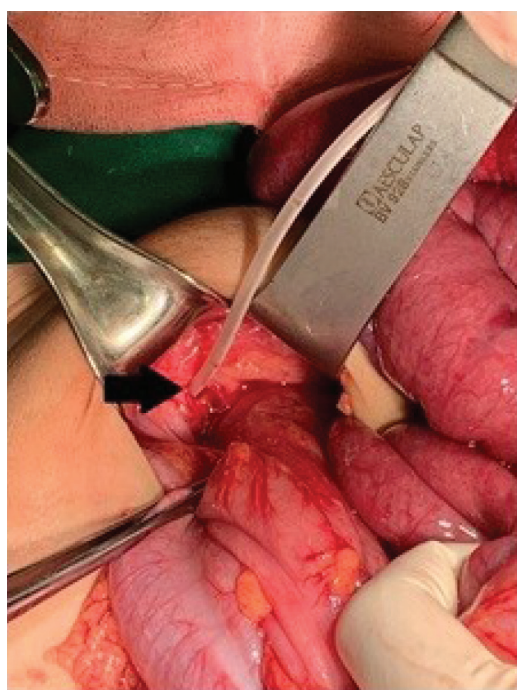
2. ábra | Feszesen elődomborodó has

nyomásérzékenység, izomvédekezés volt tapintható. Hasi ultrahangvizsgálat során nagy mennyiségű, sűrű szabad hasi folyadék igazolódott oedemás falú, nem perisztaltikázó bélkacsokkal, melyek számottevően nem voltak tárgultak. Natív hasi röntgenfelvételen szabad levegő nem volt, többszörös nivóképződést észleltünk (3. ábra). Anaemiás volt (hemoglobinn: 98 g/l, hematokrit: 0,29), de gyulladásra laboratóriumi adatok nem utaltak (fehérvérsejt: 10,4 G/l, C-reaktív protein: 1,8 mg/l). A klinikoradiológiai kép alapján, ileus miatt sürgősséggel műtétet végeztünk. Laparotomia során székléttel szennyezett, híg szabad hasüregi folyadékot találtunk. A beleket átvizsgálva a rectosigmoidealis határon 3 mm átmérőjű perforációs nyílás volt, melytől még kb. fél cm hosszan a bélal seromuscularis rétege sérült, de a mucosa intakt volt (4. ábra).

Kiváltó okként felmerült krónikus obstipatio okozta bélalgyengeség, Hirschsprung-betegség, idegen test okozta sérülés, gyulladásos bélbetegség és kötőszöveti



3. ábra | Nativ hasi röntgen: többszörös nívók

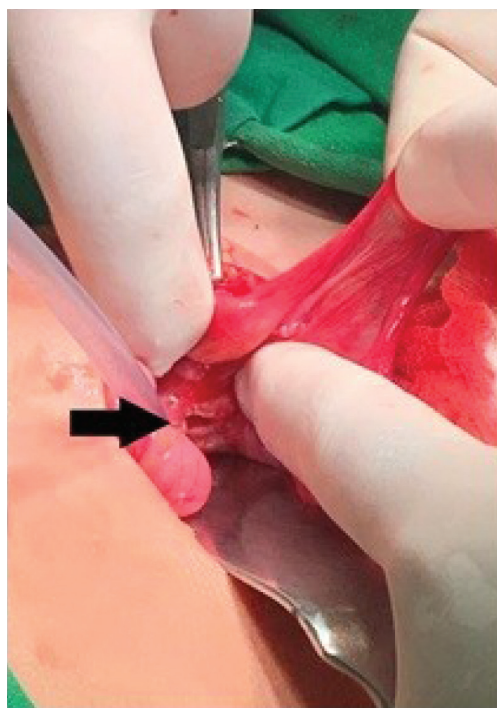


4. ábra | Perforációk a vastagbélen

betegség. Tekintettel az egyszeres, kis kaliberű lokalizált perforációs nyílásra, egy rétegben csomós varratokkal suturát végeztünk a bél reszekciója és stomaképzés nélkül. A vastagbélben tölcészerű kaliberugrás nem volt, mely a Hirschsprung-betegségre jellemző, így a területről szövettani mintát nem vettünk. Jelentősebb széklet pangásra utaló eltérést, scybalákat nem találtunk. A hasüreget áttekintve egyéb eltérés nem mutatkozott. A genitáliákon és a perianalis régióban külsérelmi nyom nem volt. Műtétet követően a lehetséges etiológia feltárása során

gasztroenterológiai konzílium történt, valamint család-vizsgálat az esetleges abúzus kizárására, illetve nefrológiai gondozásba vétel a krónikus dysuriás panaszok miatt. A gyulladásos bélbetegség irányában végzett immun- és kalprotektinvizsgálatokban kóros nem volt. Az ALARA sugárvédelmi elvet figyelembe véve, röntgenfelvételek készítését a gyermekbántalmazás kizárására [4] a jelen esetben nem tartottuk elsődlegesnek, hiszen a fenotípusos jegyek alapján a kötőszöveti betegség valószínűsége nagyobb volt. Genetikai konzultáció során az édesanya hasonló arc-morfológiája, laza kisízületei, 90 fokban dorzalflektálható és hattyúnyakformát felvevő ujjai, a legkisebb traumára is beverző bőre, illetve az anyai nagybátynak, nagymamának, dédapának, az anyai nagymama testvérének és az ő két gyermekének a hasonló tünetei alapján domináns kötőszöveti betegséget valószínűsítettünk. A gyermeknél észlelt ismétlődő, esetenként jelentős haspuffadás, a spontán bélperforáció, a minimális külső hatásra rendszeresen bekövetkező ecchymosisok és a külső fenotípusos megjelenés alapján az Ehlers–Danlos-szindróma vascularis formájának gyanúja merült fel. Szív-ultrahangvizsgálaton kóros nem ábrázolódott. A genetikai vizsgálat a *COL3A1* génben egy p.Arg449Leu, aminosavcserét okozó missense variánst igazolt. A variánst megtaláltuk hat további érintett családtagban is. A gyermek a műtétet követően meggyógyult, otthonába bocsátottuk.

Székrekedés miatt a beteg a továbbiakban is makro-golterápiában részesült. A bélperforációt követő fél évben súlyos dysuriás panaszai miatt urológiai kivizsgálást végeztünk. Az 'uroflow' vizsgálat során hólyagfunktó-zavar nem igazolódott. A diagnosztikus cisztoszkópia



5. ábra | Perforáció a húgyhólyagon

során bal oldalon a trigonumtól laterocranialisan széles szájadékkal nyíló diverticulumot találtunk, egyéb, a dysuriát magyarázó eltérést nem tudtunk azonosítani. A cisztoszkópiát követő negyedik napon erőlködést követően a gyermek hirtelen erős hasi fájdalmat panaszolt vizeletürítési képtelenség mellett. Vizsgálatakor elesett általános állapotot, diffúz hasi nyomásérzékenységet észleltünk. Hólyagkatéterezés során vizeletet nem tudtunk nyerni. Hasi ultrahangvizsgálaton a hasban nagy mennyiségű, finom belső echókat tartalmazó, szabad hasüregi folyadék ábrázolódott. Húgyhólyagruptura gyanúja miatt akut műtétet végeztünk. Laparotomiát követően a hólyag fundusán 7 mm átmérőjű perforációs nyílást találtunk (5. ábra), mely a diverticulumtól távol helyezkedett el. A hólyagruptura vélhetően spontán alakult ki; egy rétegben történt suturát követően a gyermek meggyógyult. A műtét során behelyezett Foley-katétert két hét után távolítottuk el. A másfél éves utánkötés alatt ismételt szövődmény nem jelentkezett, a gyermek multidiszciplináris (kardiológiai, szemészeti, gasztroenterológiai, nefrológiai) gondozás alatt áll.

Megbeszélés

Klinikai kép

A bélperforáció okának felderítésekor az Ehlers–Danlos-szindróma mellett felmerült több lehetséges kórkép. A műtét során a bélfal seromuscularis rétegének rupturáját láttuk egy szakaszon a mucosa intaktsága mellett. Ismert, hogy krónikus székrekedés miatt kialakulhat bél-fali gyengeség és ruptura a rectosigmoidealis bélszakaszon, amiről először 1894-ben jelent meg közlemény [5]. Főként idősebb életkorban, felnőtt populációban fordulhat elő, de ismert az irodalomban gyermekeknél bekövetkezett stercoralis perforáció is [6]. Hirschsprung-betegségben vezető tünet a krónikus obstipatio, a leggyakrabban a rectosigmoidealis szakasz érintett. Lehet bélperforáció a kórkép első manifesztációja, kisebb csecsemőknél jellemző ennek az előfordulása. Emellett inkább hosszú szakaszú Hirschsprung-betegségben fordul elő, ahol a bél egy proximalisabb része perforálódik [7]. Esetünkben az erre a szövődményre hajlamosító Hirschsprung-betegséggel társult enterocolitis tünetei nem mutatkoztak [8]. Idegen test okozta sérülés, abúzus is felmerült a lokalizáció és a testszerte látott suffúsiók miatt, a perianalis régióban azonban sérülést nem láttunk, és a familiaris exploráció során rendezett családi háttérrel találtunk. Könnyen feltételezhető Ehlers–Danlos-szindróma tüneteinek háttérében abúzus [9], ám a családi halmozódás, a társuló más szervi eltérések, végül a genetikai vizsgálat segíthet a helyes diagnózis felállításában.

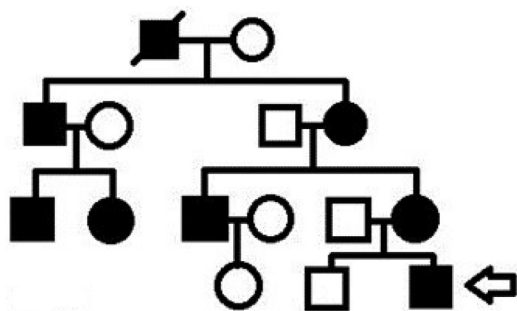
A hasi fájdalom, a haspuffadás, a bélperforáció háttérében gyulladásos bélbetegség is állhat, a colonnál azonban gyakoribb a terminalis ileum érintettsége. Colanruptura a gyulladásos bélbetegséghez társult enterocolitis

esetén fordulhat elő gyakrabban [10]. Esetünkben véresnyákos, hígabb székletet nem ürített a gyermek, és nem fogyott. Gastrointestinalis perforáció az Ehlers–Danlos-szindrómában szenvedő betegekben döntően a vastagbélben következik be, de kialakulhat ritkán a vékonybél és a gyomor területén is. Általában lehetséges a perforáció elvárása, mindig mérlegelni kell azonban a gyermek általános állapotát, az érintett bélszakaszt, a perforáció jellegét, a zajló peritonitis, széptikus állapot súlyosságát, és az anastomosiselégtelenség elkerülése érdekében szükség esetén stomát kell felhelyezni. Ismételt perforáció esetén totalis colectomia elvégzése preventív jellegű lehet [11].

A kollagénszintézis rendellenességei hajlamosíthatnak nem neurogén sphincterdiszfunkcióra, enuresisre, dysuriára [12]. Előfordulhat prolapsus (rectum, uterus) [13], húgyhólyag-diverticulum és vesicoureteralis reflux is [14]. A bél-, lép-, májruptura mellett az irodalomban ismert manifesztáció lehet a spontán, intraperitonealis húgyhólyagruptura is, melyet az első két alkalommal gyermekeknél publikáltak, 1998-ban és 1999-ben [15, 16]. Gyógyhajlama suturát követően jó. A Foley-katéterrel történő tehermentesítésen kívül szóba jön suprapubicus katéter behelyezése a gyógyulási időszakra, akár több hétig [3]. A diverticulum előfordulása Ehlers–Danlos-szindrómában 1942 óta ismert, kiújulási hajlama miatt műtéti megoldása kifejezett tünet vagy panasz esetén ajánlott [14, 17]. Felnőtt populációban az endoszkópos vizsgálat szignifikánsan növelte a colonperforáció esélyét, így kevésbé invazív módszer alkalmazása, például kapszulaendoszkópia javasolt [18]. Tanulmányunkban az irodalomban elsőként számolunk be olyan, Ehlers–Danlos-szindrómában szenvedő gyermekről, aki cisztoszkópia után szenvedett húgyhólyagrupturát. A perforáció általában nem direkt trauma, hanem a nagyobb nyomás szövetekre gyakorolt hatása miatt jöhet létre tükrözés után. Az irodalmi adatokkal összhangban, a hólyagtükrözés indikációja kivételes megfontolást igényel.

Genetika

Az exomszekvenálás során azonosított *COL3A1* p.Arg449Leu aminosavcsere az átlagpopulációban nem fordul elő (gnomAD), és betegekben sem írták még le (HGMD, ClinVar). A *COL3A1* több mint 600 patogén variánsa található meg az „Ehlers Danlos Syndrome Variant Database”-ben, és további 250 variáns a ClinVar adatbázisban. Az érintett arginin gerincesekben konzervált, alsóbbrendű fajokban nincs homológ szekvenciája. Az Arg449 leucinra történő cseréjének predikciója változatos (PolyPhen-2: benignus [0,006], MutationTaster: betegségokozó, Varsome: valószínűleg betegségokozó). A gnomAD-ban a 447–484. aminosavakat érintő polimorfizmusok nem ismertek, de több, ezeket az aminosavakat érintő missense variánst írtak le betegekben. A ClinVar adatbázis alapján az Arg449 más aminosavra történő cseréjét (Arg449Cys, Arg449His) korábban



6. ábra Családfa: a sötétebb szín az érintett családtagokat, a nyíl az indexgyermeket jelöli

megtalálták Ehlers–Danlos-szindrómában szenvedő betegekben, ami alátámasztja az érintett arginin fontosságát. A variáns bizonytalan patogenitása miatt a családban szegregációvizsgálatot végeztünk (6. ábra), és hét érintettben mutattuk ki a variánst, illetve két egészséges le származottjukban annak hiányát, melyeknek együttes véletlenszerű valószínűsége $1/256$ (0,4%). A p.Arg449 evolúciós konzerváltsága, az Arg449 más aminosavcsereinek betegekben való azonosítása, a p.Arg449Leu által okozott jelentős kémiai változás és a variáns betegséggel való együtt öröklődése alapján a COL3A1 p.Arg449Leu variánst kórokinak minősítettük, és így igazoltuk az Ehlers–Danlos-szindróma vascularis típusának fennállását.

A szövődmények megelőzése

A genetikai diagnózis felállítása segít a hosszú távú kezelési prioritások felállításában, a szövődmények megelőzésében. Magas vérnyomás esetén annak kezelése elengedhetetlen az érruptura valószínűségének csökkentésére, mely az Ehlers–Danlos-szindróma vezető halál oka. Nem javasolt az erőlködés, a küzdősportok, nehéz súlyok emelése. Fontos a laza széklet biztosítása, akár makrogol tartós adásával. Relatív ellenjavallt a kolonoszkópia, illetve cisztoszkópia elvégzése is, mivel ezek fokozzák a belszívi perforáció kockázatát. Várandósság alatt a halálozás a méhruptura veszélye miatt nő, szoros gondozás és császármetszés megfontolása szükséges. Egyes monogén betegségekben (például cystás fibrosis) már elérhető oki terápia [19], Ehlers–Danlos-szindrómában azonban jelenleg nem áll rendelkezésre kuratív módszer, génterápia, de számos állatkísérlet, illetve klinikai vizsgálat zajlik biztató eredményekkel [20].

Következtetés

A családban generációk óta fennálló, számos családtagot érintő panaszok eredetét azonosítottuk. Fontos a panaszok hátterében a genetikai rendellenesség felismerése, az érintett családtagok diagnosztizálása, multidiszciplináris gondozása és részletes tájékoztatása. Amennyiben gyermekeken szokatlan helyen többszörös suffusiók lát-

hatók, az abúzus lehetősége mellett fel kell, hogy merüljön az Ehlers–Danlos-szindróma lehetősége is. Az alapbetegség ismerete a sebészek számára fontos a műtét alatti potenciális vérzésre, reperforációra és sebgyógyulási zavarra való hajlam miatt. Stoma képzése nem minden esetben indokolt, egyrétegű varratsor készítése megfontolandó.

Anyagi támogatás: A Nephrogenetikai Kutatócsoportot a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFI/OTKA K135798, 2023-1.2.1-ERA_NET-2023-00013), valamint az Innovációs és Technológiai Minisztérium a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból a TKP2021-EGA és a TKP2021-NVA támogatási program keretében támogatja (TKP2021-EGA-24, TKP2021-NVA-15).

Szerzői munkamegosztás: N. Cs.: A bemutatott beteg sebészi ellátása, irodalomkutatás és a közlemény írása. J. E., K. T.: Genetikai vizsgálat végzése. A.-K. V.: A családtagok fenotipizálása. K. I.: A bemutatott beteg sebészi ellátása. T. K.: A bemutatott beteg diagnózisa, kezelése és a közlemény konzultációja, korrekciója. K. A.: A bemutatott beteg sebészi ellátása és a közlemény konzultációja, korrekciója. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltégeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük dr. Patócs Attila professzornak és dr. Papp Jánosnak (Onkológiai Kutató Központ, Molekuláris Genetikai Osztály), hogy elvégezték az indexgyermek elsődleges genetikai vizsgálatát.

Irodalom

- [1] Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017; 175: 8–26.
- [2] Ralovich FV, Kiss N, Kárpáti S, et al. Up-to-date classification and multidisciplinary symptoms of Ehlers–Danlos syndromes. [Az Ehlers–Danlos-szindrómák korszerű osztályozása és multidiszciplináris tünettana.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 603–612. [Hungarian]
- [3] Nanduri R, Jones E, Miller-Hance W, et al. Intraoperative bladder rupture in a young child with vascular Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2021; 185: 841–844.
- [4] Kassai T, Nagy A. (eds.) Pediatric traumatology. [Kassai T, Nagy A. (szerk.) Gyermektraumatológia.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2023; pp. 80–81. [Hungarian]
- [5] Berry J. Dilation and rupture of sigmoid flexure. *Br Med J.* 1894; 1: 301.
- [6] Lee F, Cao J, Lin E, et al. The extremes of constipation: a case of stercoral perforation from fecal impaction in a teenager. *Cureus* 2023; 15: 43554.
- [7] Newman B, Nussbaum A, Kirkpatrick JA Jr. Bowel perforation in Hirschsprung's disease. *Am J Roentgenol.* 1987; 148: 1195–1197.

- [8] Zhu T, Zhang G, Meng X, et al. Enterocolitis is a risk factor for bowel perforation in neonates with Hirschsprung's disease: a retrospective multicenter study. *Front Pediatr.* 2022; 10: 807607.
- [9] Madi A, Khanfri L, Agarrab N, et al. Child abuse misdiagnosed as Ehlers-Danlos syndrome: a case report. *Med Leg J.* 2023; 91: 164–168.
- [10] Kolar M, Pilkington M, Winthrop AL, et al. Free intestinal perforation in children with Crohn's disease. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2018; 32: 5–10.
- [11] El Masri H, Loong TH, Meurette G, et al. Bowel perforation in type IV vascular Ehlers–Danlos syndrome. A systematic review. *Tech Coloproctol.* 2018; 22: 333–341.
- [12] de Kort LM, Verhulst JA, Engelbert RH, et al. Lower urinary tract dysfunction in children with generalized hypermobility of joints. *J Urol.* 2003; 170: 1971–1974.
- [13] Kolombán Sz, Kovács K, Majoros A, et al. Conservative and surgical treatments performed for symptomatic pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence in Hungary. A survey among the health care providers. [A kismencedei szervek süllyedésének és a női terheléses vizeletvesztésnek a konzervatív és sebészeti kezelése Magyarországon. Felmérés az egészségügyi szolgáltatók körében.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 2072–2078. [Hungarian]
- [14] Boileau A, Brierre T, Castel-Lacanal É, et al. Lower urinary tract involvement in Ehlers-Danlos and joint hypermobility syndromes: review of the literature. *Fr J Urol.* 2024; 34: 102698.
- [15] Félix M, Lopes MF, Maia R, et al. Bladder rupture in a child with Ehlers-Danlos syndrome phenotype. [Ruptura vesical em criança com fenótipo de Ehlers-Danlos.] *Acta Med Port.* 1998; 11: 923–926. [Portugal]
- [16] Jorion JL, Michel M. Spontaneous rupture of bladder diverticula in a girl with Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr Surg.* 1999; 34: 483–484.
- [17] Levard G, Aigrain Y, Ferkadji L, et al. Urinary bladder diverticula and the Ehlers-Danlos syndrome in children. *J Pediatr Surg.* 1989; 24: 1184–1186.
- [18] Kilaru SM, Mukamal KJ, Nee JW, et al. Safety of endoscopy in heritable connective tissue disorders. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114: 1343–1345.
- [19] Deák A, Koczok K, Bessenyei B, et al. Genetic revision of the Hungarian Cystic Fibrosis Registry. [A magyar Cystás Fibrosis Regiszter genetikai revíziója.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 2052–2059. [Hungarian]
- [20] Buso G, Corvini F, Fusco EM, et al. Current evidence and future perspectives in the medical management of vascular Ehlers–Danlos syndrome: focus on vascular prevention. *J Clin Med.* 2024; 13: 4255.

(Nagy Csilla dr.,
Budapest, Bókay J. u. 53., 1083
e-mail: nagy.csilla1@semmelweis.hu,
kalman.attila@semmelweis.hu)

„Calamitas nulla sola.”
(A baj nem jár egyedül.)