



## Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini

### Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Sindrome di Ehlers-Danlos

**Medico responsabile:** Dott. Salvatore Antonelli - tel. 06/58704592 - santonelli@scamilloforlanini.rm.it  
Circ.ne Gianicolense, 87 – Roma (U.O.C di Reumatologia)

**Medico referente:** Dott. Marco Castori - tel. 06/58704355 – mcastori@scamilloforlanini.rm.it  
Circ.ne Gianicolense, 87 – Roma (U.O.C di Genetica Medica – Patologie ereditarie del tessuto connettivo)



## Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

### Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Sindrome di Ehlers-Danlos

**Medico responsabile:** Dott.ssa Maria Cristina Digilio - tel. 06/68592227- digilio@opbg.net  
Piazza S. Onofrio, 4 – Roma (Servizio di Genetica Medica, padiglione Giovanni Palo II, piano -1)

**Medico responsabile:** Dott.ssa May El-Hachem - tel. 06/68592509 - maychebl.elhachem@opbg.net  
Piazza S. Onofrio, 4 – Roma (U.O. Dermatologia Padiglione Pio XII, piano 3)



**UMBERTO I**  
POLICLINICO DI ROMA

## Policlinico “Umberto I”

### Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Sindrome di Ehlers-Danlos

**Medico responsabile:** Dott.ssa Sandra Giustini - tel. 06/49976968 - sandra.giustini@uniroma1.it  
Viale del Policlinico, 155 – Roma (Clinica Dermatologica, piano terra)

## SINDROMI DI EHLERS-DANLOS PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

*(elaborato nel mese di luglio 2013)*

<b>1. Inquadramento della malattia</b> .....	2
1.1 Introduzione.....	2
1.2 Classificazione.....	2
1.3 Epidemiologia.....	3
<b>2. Diagnosi</b> .....	4
2.1 Caratteristiche cliniche principali.....	4
2.2 Revisione della letteratura.....	6
2.3 Criteri diagnostici.....	7
2.4 Indagini di laboratorio .....	8
2.5 Diagnosi differenziale .....	8
2.6 Esami da eseguire per la diagnosi ed il follow-up .....	9
<b>3. Terapia</b> .....	13
3.1 Revisione della letteratura.....	13
3.2 Trattamento del dolore .....	13
3.3 Trattamento della fatica e della disautonomia cardiovascolare .....	15
3.4 Trattamento della patologia vascolare .....	15
<b>4. Implementazione del PDTA</b> .....	16
4.1 Modalità di accesso .....	16
4.2 Percorso .....	16
<b>5. Aspetti socio-assistenziali</b> .....	17
<b>6. Le Associazioni dei malati</b> .....	17
<b>Bibliografia</b> .....	20

## 1. Inquadramento della malattia

### 1.1 Introduzione

Le sindromi di Ehlers-Danlos (SED; codice di esenzione: RN0330) comprendono un gruppo clinicamente e geneticamente eterogeneo di patologie ereditarie del tessuto connettivo con estrinsecazione massima nei tessuti molli ed, in particolare, cute, articolazioni e apparato cardiovascolare. Iperelasticità cutanea, ipermobilità articolare e fragilità di vasi ed organi interni costituiscono la triade clinica più rappresentativa delle SED (Callewaert e coll., 2008). A fronte di questa consolidata definizione, le SED presentano spesso un coinvolgimento sistemico ben più esteso che si associa a gravi disabilità multiorgano e, in minor misura, ad aumento del rischio chirurgico e di morte cardiovascolare. Le limitate conoscenze dei meccanismi fisiopatologici sottostanti le varie componenti fenotipiche rendono ragione delle difficoltà nell'inquadramento e quindi nel trattamento incontrate dal personale sanitario nei confronti di questo gruppo di patologie ereditarie. Il presente documento ha lo scopo di definire un **protocollo diagnostico terapeutico** (PDT) realmente adattabile all'estrema variabilità clinica e pervasività di queste patologie e che sia aggiornato ed efficiente in termini di accuratezza dell'accertamento diagnostico e della definizione di un efficace percorso integrato.

### 1.2 Classificazione

La classificazione delle SED attualmente vigente (classificazione di Villefranche) individua sei varianti maggiori ed un gruppo meno definito di varianti minori (Beighton e coll., 1998). Dalla definizione delle sei varianti maggiori, il numero di SED più rare e con basi biologiche distinte è andato progressivamente aumentando. Attualmente, possono essere individuate oltre alle varianti maggiori, non meno di 11 sottotipi minori di SED (Tabella 1). La forma ipermobile di SED è da molti operatori e ricercatori (Tinkle e coll., 2009) considerata fenotipicamente indistinguibile dalla sindrome da ipermobilità articolare, definita secondo i criteri di Brighton (Grahame e coll., 2000). Dal momento che le basi genetiche di entrambe queste condizioni restano ignote, solo la loro individuazione potrà chiarire questo dilemma nosologico (Malfait e De Paepe, 2012). La possibilità di individuare nel ~5% dei pazienti con SED ipermobile mutazioni in eterozigosi o in omozigosi del gene *TNXB* (Schalkwijk e coll., 2001; Zweers e coll., 2003) non ha trovato successive conferme in letteratura. Attualmente, la SED da mutazioni in *TNXB* è considerata una variante distinta clinicamente e geneticamente (Hendriks e coll., 2012). In termini pratici, gli autori del presente documento ritengono che sia più appropriato considerare la SED ipermobile e la sindrome da ipermobilità articolare come il risultato di una variabilità fenotipica all'interno della stessa entità patologica.

**Tabella 1.** Classificazione delle sindromi di Ehlers-Danlos.

Variante	Eredità	Geni/i
<i>Maggiore</i>		
Classica	AD	<i>COL5A1, COL5A2</i>
Ipermobile/sindrome da ipermobilità articolare	AD ?	Sconosciuto <sup>1</sup>
Vascolare	AD	<i>COL3A1</i>
Cifoscoliotica	AR	<i>PLOD1</i>
Artrocalasica	AD	<i>COL1A1, COL1A2</i>
Dermatosparassi	AR	<i>ADAMTS2</i>
<i>Minore</i>		
Da deficit di tenascina X	AR, AD ?	<i>TNXB</i>
Con deficit di 21α-idrossilasi (sindrome genomica)	AR	<i>TNXB/CYP21B</i>
Classica con rotture arteriose	AD	<i>COL1A1</i>
Cardiaca-valvolare	AR	<i>COL1A2</i>
Sovrapposizione SED/OI	AD	<i>COL1A1, COL1A2</i>
Con eterotopia periventricolare	DLX	<i>FMNA</i>
Muscocontratturale	AR	<i>CHST14</i>
Spondilocheirodisplastica	AR	<i>SLC39A13</i>
Progeroide	AR	<i>B4GALT7</i>
Cifoscoliotica con miopatia ed ipoacusia	AR	<i>FKBP14</i>
Con parodontite	AD	Sconosciuto
Sindrome della cornea fragile ( <i>brittle cornea syndrome</i> ) tipo 1	AR	<i>ZNF469</i>
Sindrome della cornea fragile ( <i>brittle cornea syndrome</i> ) tipo 2	AR	<i>PRDM5</i>

AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva; DLX, dominante legata al cromosoma X; SED/OI, sindrome di Ehlers-Danlos/osteogenesi imperfetta.

<sup>1</sup>: sono state descritte singole famiglie con mutazioni in *COL3A1* e *TNXB*.

L'esistenza della variante SED con deficit di fibronectina descritta in una unica famiglia negli anni '80 è al momento dubbia e, pertanto, a meno di conferme future, non può essere considerata in una classificazione consistente delle SED. Esistono poi altre patologie ereditarie del tessuto connettivo che mostrano una significativa sovrapposizione con le varie SED ma che attualmente non sono ancora state ufficialmente incluse in questa classificazione (Tabella 2). In virtù della condivisione di gran parte delle problematiche assistenziali, l'attuale proposta di PDT può ritenersi valida anche per queste patologie, in gran parte non incluse nel D.M. 271/2001 in materia di "malattie rare".

**Tabella 2.** Patologie Ereditarie del Tessuto Connettivo "Affini".

Condizione	Eredità	Gene/i
Sindrome di Loeys-Dietz tipo 1	AD	TGFRB1, TGFRB2
Sindrome di Loeys-Dietz tipo 2	AD	TGFRB1, TGFRB2
Sindrome di Loeys-Dietz tipo 3	AD	SMAD3
Sindrome di Loeys-Dietz tipo 4	AD	TGFRB2
Sindrome di Shprintzen-Goldberg	AD	SKI
Sindrome del meningocele laterale	AD ?	Sconosciuto
Sindrome delle arterie tortuose	AR	SLC2A10
Cutis laxa autosomica dominante tipo 1 (ADCL tipo 1)	AD	FBLN4
Cutis laxa autosomica dominante tipo 2 (ADCL tipo 2)	AD	FBLN5
Occipital horn disease/sindrome di Menkes (o cutis laxa X-linked)	XL	ATP7A
Cutis laxa autosomica recessiva tipo 1 (ARCL tipo 1A)	AR	FBLN5
Wrinkly Skin Syndrome e ARCL tipo 2A/Dubré	AR	ATP6V0A2
Sindrome di De Barsy (ARCL tipo 3) e ARCL tipo 2B	AR	PYCR1, ALDH18A1
Geroderma Osteodysplasticum	AR	GORAB
AD, autosomica dominante; ADCL, autosomal dominant cutis laxa; AR, autosomica recessiva; ARCL, autosomal recessive cutis laxa; XL, legata al cromosoma X.		

Le condizioni elencate in Tabella 2 sono patologie nosologicamente distinte dalle SED ma che spesso possono presentare una significativa sovrapposizione con una o più varianti SED. Meno sovrapponibili, ma sempre da considerare nella diagnosi differenziale delle SED, sono la sindrome di Marfan (*FBN1*), la sindrome di Beals (*FBN2*), l'osteogenesi imperfetta tipo 1 (*COL1A1*, *COL1A2*) e la sindrome di Stickler (vari geni).

### 1.3 Epidemiologia

Le SED sono patologie largamente sottodiagnosticate, soprattutto e paradossalmente per le loro varianti più comuni, ovvero classica ed ipermobile. Per questa ragione non sono al momento disponibili stime epidemiologiche verosimili. Classicamente, per le SED è stata proposta una prevalenza complessiva di circa 1/5.000 (Beighton e coll., 2012). In considerazione dell'inaspettatamente alta frequenza dell'ipermobilità articolare generalizzata nella popolazione caucasica (Klemp e coll., 2002) ed in quella adulta di interesse reumatologico (Bridges e coll., 1992), è stata proposta una prevalenza di 0,75-2% per questa sola variante (Hakim e Sahota, 2006), che, quindi, è ragionevolmente la più frequente. Non sono al momento disponibili studi basati sull'evidenza che confermino questa ultima stima, che richiede pertanto una verifica tramite indagini epidemiologiche mirate.

## 2. Diagnosi

### 2.1 Caratteristiche cliniche principali

Gli elementi clinici rilevabili all'esame obiettivo sono principalmente cutaneo-mucosi, articolari e neuromuscolari.

Il **coinvolgimento mucocutaneo** ha sicuramente rappresentato uno degli elementi principali che suscitano i primi interessi sulle SED. In queste condizioni, la cute è solitamente soffice, vellutata ed iperelastica. La combinazione di queste tre caratteristiche è molto variabile e spesso “sfiora” la normalità. In alcune varianti, la cute è sottile piuttosto che soffice, con reticolo venoso sottostante eccessivamente visibile, ma senza sclerosi. La cicatrizzazione deficitaria e la fragilità dei piccoli vasi rendono ragione della presenza di ematomi, ecchimosi organizzate, cicatrici diastatase, atrofiche, a “carta di sigaretta”, depresse e/o emosiderotiche. Pseudotumori molluscoidi e sferule solide sottocutanee sono piuttosto specifici della variante classica. Altri elementi cutanei sono le strie atrofiche, le ernie addominali e post-chirurgiche e le varicosità venose agli arti inferiori. Sul versante mucoso possono essere evidenziate sclere e/o gengive blu, gengiviti croniche ed ipoplasia dei frenuli. La parodontopatia grave è da alcuni considerata indicativa di una variante distinta. Sebbene in passato si sia tentato di trovare uno strumento semiquantitativo per misurare l'elasticità cutanea (Grahame, 1970), la valutazione degli aspetti cutanei, inclusi quelli relativi alle sue proprietà fisiche, è ancora affidata all'esperienza dell'operatore.

L'**ipermobilità articolare** è sicuramente la componente fenotipica più caratteristica, sebbene non specifica delle SED. Investigare l'ipermobilità articolare consiste essenzialmente nel misurare l'escursione (*o range of motion – ROM*) delle articolazioni di interesse. Nelle SED l'ipermobilità articolare è spesso congenita (e quindi non associata a traumi o allenamento) e generalizzata, sebbene in alcune forme sia più (o esclusivamente) evidente alle estremità, come nella forma vascolare. Per ciascuna articolazione esistono dei valori di riferimento di ROM per l'età adulta e la loro escursione viene solitamente misurata con goniometri ortopedici e/o metri flessibili (Tabella 3).

**Tabella 3.** Riferimenti per valutare l'escursione articolare massima nel soggetto adulto

Movimento	Escursione massima
Abduzione e flessione della spalla	180°
Estensione del gomito	10°
Pronosupinazione del gomito	170° <sup>1</sup>
Flessione del polso	80-85°
Estensione del polso	70-85°
Deviazione ulnare del polso	25-30°
Deviazione radiale del polso	15-20°
Estensione dell'articolazione metacarpofalangeale del 2° dito	30-40°
Estensione delle articolazioni interfalangee prossimali e distali	0°
Abduzione dell'anca a gamba estesa	45°
Adduzione dell'anca a gamba estesa	30°
Rotazione interna dell'anca	30°
Rotazione esterna dell'anca	60°
Estensione del ginocchio	5-10°
Dorsiflessione della caviglia o flessione	20-30°
Flessione plantare della caviglia o estensione	30-50°
Estensione dell'articolazione metatarsofalangeale del 1° dito	70°
Depressione della mandibola	35-50 mm
Protrusione della mandibola	3-7 mm
Deviazione laterale della mandibola	10-15 mm
Rotazione del collo	80-90° per lato
Flessoestensione del rachide cervicale	100-110°
Flessione laterale del collo	45°
Flessione laterale della colonna toracolombare	35°
Da Clarkson (2012).	
<sup>1</sup> : 80-90° in supinazione e 85-90° in pronazione a partire dalla posizione intermedia.	

L'uso esclusivo di tali parametri non permette di distinguere la popolazione in modalità dicotomica tra soggetti “ipermobili” e “non ipermobili”. A questo scopo esistono una serie di strumenti arbitrari, o indici (*score*), attraverso i quali l'esaminato può essere classificato secondo tali categorie. Tra i vari indici disponibili, quello di Beighton (Beighton e coll., 1973) è sicuramente il più noto e facile da utilizzare (Tabella 4).

**Tabella 4.** Indice di Beighton per la valutazione dell’iper mobilità articolare generalizzata.

Manovra	Si	No
Opposizione passiva e completa del pollice destro sul versante volare dell’avambraccio	1	0
Opposizione passiva e completa del pollice sinistro sul versante volare dell’avambraccio	1	0
Flessione dorsale passiva del V dito destro oltre i 90°	1	0
Flessione dorsale passiva del V dito sinistro oltre i 90°	1	0
Iperestensione del gomito destro oltre i 190°	1	0
Iperestensione del gomito sinistro oltre i 190°	1	0
Iperestensione del ginocchio destro oltre i 190°	1	0
Iperestensione del ginocchio sinistro oltre i 190°	1	0
Flessione anteriore della colonna a gambe estese con i palmi aderenti al pavimento	1	0
<i>Nota: l’indice di Beighton varia da 0 a 9 punti. L’iper mobilità articolare generalizzata viene diagnosticata per un totale di 5 o più punti secondo Villefranche e 4 o più punti secondo Brighton. E’ tuttavia possibile applicare alcune modifiche non standardizzate a questo computo, aumentando, ad esempio, di 1 punto questi limiti per la popolazione pediatrica, e diminuendo di 1 punto per quella maschile. Per soggetti scarsamente collaboranti, è possibile utilizzare un punteggio corretto che escluda l’ultima manovra, per un punteggio massimo di 8 punti.</i>		

Questo metodo, che attribuisce un valore di 0 o 1 per, rispettivamente, la assenza o presenza di una escursione articolare superiore al ROM considerato “normale” per 9 articolazioni o gruppi di articolazioni. Un valore uguale o superiore a 5 (5/9) è indicativo di iper mobilità articolare generalizzata. Tale limite è valido per la classificazione di Villefranche (Beighton e coll., 1998), mentre i criteri di Brighton per la sindrome da iper mobilità articolare pongono come limite inferiore 4 piuttosto che 5 ed inoltre considerano gli effetti dell’età sul ROM (Grahame e coll., 2000), fenomeno osservabile anche nei soggetti considerati iper mobili (Castori e coll., 2011). L’applicazione dell’indice di Beighton ha limiti che dovrebbero essere sempre considerati durante la sua applicazione. Tra questi comprendiamo: (i) la non inclusione nel calcolo di molti gruppi articolari, (ii) l’assenza del “fattore” età, sesso ed origine etnica come correttore del punteggio finale, (iii) l’assenza quasi completa di correlazione tra grado di iper mobilità articolare e disabilità correlata ai sintomi associati. Nella Tabella 4 sono state comunque proposte alcune modifiche non ufficiali al computo dell’indice in base ad alcune di queste variabili. Sublussazioni fisse e volontarie, potenzialmente coinvolgenti tutte le articolazioni del corpo, sono l’espressione più estrema della lassità legamentosa associata alle SED. Inoltre, è stato recentemente elaborato un rapido questionario per indagare la presenza di iper mobilità articolare anamnestica in soggetti sintomatici non più iper mobili (Hakim e Grahame, 2003; Tabella 5).

**Tabella 5.** Rapido questionario anamnestico per valutare l’iper mobilità articolare generalizzata.

1. E’ in grado o era in grado in passato di toccare il pavimento con entrambi i palmi senza piegare le ginocchia?
2. E’ in grado o era in grado in passato di flettere passivamente il pollice a toccare con l’unghia l’avambraccio dello stesso lato?
3. Da piccolo intratteneva amici e parenti con contorsionismi o posizioni strane del corpo? OPPURE, era in grado di eseguire la spaccata senza riscaldamento?
4. Da ragazzo le è mai capitato che spalle o rotule si dislocassero in più di una occasione?
5. Si ritiene una persona “snodata”?

Gli **aspetti neuromuscolari** delle SED, attualmente considerati di rilievo nella pratica clinica, sono stati per decenni trascurati dalla letteratura internazionale e, conseguentemente, dai libri di testo. Solo recentemente (Voermans e coll., 2009), è stata posta la giusta enfasi ad essi. L’ipotonia muscolare, comunemente di lieve entità, è un elemento frequente ed alla sua verosimile origine congenita (o prenatale) è possibile derivare, quantomeno in parte, alcune anomalie ortopediche caratteristiche delle SED quali piede piatto flessibile, alluci, ginocchia e gomiti valghi, scoliosi di lieve entità, palato ogivale e plagiocefalia posturale posteriore. In quadri clinici avanzati è possibile riscontrare un deficit di forza in vari distretti muscolari e/o ipotrofia muscolare, quest’ultima di solito alle eminenze tenar ed ipotenar ed ai muscoli interossei. Contratture articolari di origine miogena, come camptodattilia e piede torto, sono possibili, seppur rare, e spesso preferenzialmente associate ad alcune varianti, come la forma vascolare. L’elemento neurologico più rilevante all’esame obiettivo è il deficit propriocettivo, che si estrinseca con una positività del segno di Romberg ad occhi chiusi (in contrasto con una grossolana negatività dello stesso ad occhi aperti) in assenza di altri segni di disfunzione vestibolare. Il sensorio è solitamente integro, sebbene alcuni pazienti riferiscano aree di ipoestesia (non solo periferiche) o significative ma aspecifiche differenze della percezione tattile tra i due emisomi. Talvolta, può essere opportuno eseguire una elettromiografia ai quattro arti per una diagnosi differenziale oppure per sottoclassificare il fenotipo neuromuscolare. La combinazione di ipotonia (lieve) congenita e deficit propriocettivo determinano spesso un modesto ritardo di acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio con assenza di gattonamento, cammino sulle punte, primi passi da

solo >14 mesi e goffaggine motoria. Comunque, salvo rarissime eccezioni (come la variante muscolocontratturale), le SED non sono patologie che si associano ad un ritardo globale dello sviluppo e quindi a ritardo mentale.

L’anamnesi dei pazienti affetti da SED è spesso colma di sintomi spesso molto disabilitanti, tra i più comuni si annoverano:

**Apparato muscoloscheletrico:** distorsioni e dislocazioni ricorrenti, lenta guarigione dei traumi articolari, tendiniti, sinoviti e tenosinoviti ricorrenti, artralgie cronico-ricorrenti, mialgie cronico-ricorrenti anche di tipo crampiforme, rotture di muscoli e tendini.

**Sistema nervoso:** dolore neuropatico, iperalgesia, allodinia, parestesie, disestesie, resistenza agli anestetici locali, cefalea mista cronico-ricorrente, disfagia orofaringea, disfonia ricorrente, disturbi del tono dell’umore, d’ansia, di personalità, depressione e deficit cognitivi selettivi.

**Organi di senso:** ipoacusia, vertigini, acufeni/tinnito, miopia, fragilità corneale e della sclera (rottura di cornea e di globo oculare), ipo/iperosmia.

**Cute e mucose:** facile formazione di ecchimosi, fragilità cutanea e gengivale, rinorragie, cicatrizzazione lenta e deficitaria, xeroftalmia, xerostomia, ipoidrosi/diaforesi, iperidrosi palmoplantare, secchezza vaginale.

**Apparato cardiovascolare:** intolleranza ortostatica, al freddo e/o ai bruschi cambiamenti di temperatura, tachicardie e palpitazioni ricorrenti, fenomeno di Raynaud, acrocianosi, rotture di vasi, aneurismi e dissecazioni.

**Apparato gastrointestinale:** sintomi da reflusso gastro-esofageo, pirosi gastrica, gonfiore e/o pienezza addominale, dolori addominali ricorrenti, alterazioni dell’alvo, rotture di colon e di milza.

**Apparato genitourinario:** sintomi da incontinenza urinaria da sforzo, sintomi da vescica neurologica, alterazioni del ciclo mestruale, meno/metrorragie, dismenorrea, dispareunia, vulvodinia, prolassi pelvici.

## 2.2 Revisione della letteratura

Recentemente (Mayer e coll., 2012), è stata pubblicata una *Gene Card* specifica per le SED. Da questo impegno di sintesi, è stato dato corpo a quanto era già noto dai pochi operatori che si occupano con regolarità di questo gruppo di patologie. Ovvero, che il sospetto diagnostico di una qualunque SED è innanzi tutto clinico e che, in considerazione dell’estrema variabilità genetica di queste patologie, deve essere quanto più accurato possibile. Considerando le sei varianti maggiori, la forma ipermobile (o sindrome da ipermobilità articolare) può essere ad oggi accertata esclusivamente in base ai criteri diagnostici clinici pubblicati (vedi “Criteri Diagnostici”). Non esistono, infatti, per essa test ultrastrutturali/istologici/biochimici di conferma sufficientemente sensibili e specifici. Per le altre cinque varianti maggiori l’esame ultrastrutturale della cute, l’elettroforesi dei collagene estratti da tessuto fresco (derma) o da cultura di fibroblasti cutanei e il dosaggio delle piridinoline urinarie possono confermare la diagnosi. L’indagine molecolare resta comunque il test di conferma più affidabile (e probabilmente più facile da reperire) per tutte le varianti SED ad eccezione di quella ipermobile e con parodontopatia, in cui non è ancora noto il gene-malattia (Tabella 6). In conclusione, nella pratica clinica, la diagnosi della maggior parte delle varianti SED è clinica. L’accertamento di laboratorio più utilizzato è sicuramente quello molecolare. La sua applicabilità non dipende solo dalle conoscenze acquisite e dalla disponibilità di laboratori di riferimento, ma anche e soprattutto dalla sua utilità in considerazione della necessità di accuratezza diagnostica e per il *counselling* familiare.

**Tabella 6.** Definizione della diagnosi per sottotipo.

Metodo	SEDi	SEdc <sup>1</sup>	SEDv	SEDcs	SEDa	SEdd	SEddt	Altre varianti <sup>2</sup>
Criteri diagnostici clinici	+	+	+	+	+	+	-	-
Test biochimico <sup>3</sup>	-	+	+	+	+	+	-	-
Istologia/ultrastruttura <sup>4</sup>	- <sup>5</sup>	+	-	-	+	+	+	-
Analisi molecolare	-	+	+	+	+	+	+	+
Dosaggio urinario	-	-	-	+ <sup>6</sup>	-	-	-	-

SEDa, sindrome di Ehlers-Danlos artrocalasica; SEdc, sindrome di Ehlers-Danlos classica; SED cs, sindrome di Ehlers-Danlos cifoscoliotica; SEdd, sindrome di Ehlers-Danlos dermatosparassi; SEddt, sindrome di Ehlers-Danlos da deficit di tenascina; SEDi, sindrome di Ehlers-Danlos ipermobile; SEDv, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare.

1: incluse varianti classica con rotture arteriose, cardiaca-valvolare, sovrapposizione con l’osteogenesi imperfetta. 2: escluse la variante con parodontopatia. 3: i test biochimici vengono eseguiti con elettroforesi dei collagene dermici estratti direttamente su biopsia o su fibroblasti cutanei coltivati; l’attendibilità di tale accertamento è attualmente discutibile. 4: la maggior parte delle varianti di sindrome di Ehlers-Danlos necessita di indagine ultrastrutturale (microscopio elettronico); la variante da deficit della tenascina X può essere confermata con immunostochimica/fluorescenza su biopsia muscolare per l’espressione della tenascina X ed, eventualmente, delle subunità del collagene VI. 5: occasionalmente, pazienti con la variante ipermobile mostrano lievi irregolarità delle fibre collagene all’ultrastruttura negli strati superficiali del derma. 6: l’indagine prevede il dosaggio urinario delle lisil- ed idrossilisil-piridinoline.



**Nota:** nelle varianti di sindrome di Ehlers-Danlos per cui sono disponibili criteri diagnostici clinici la diagnosi è inizialmente posta in base alla presenza di un numero sufficiente di segni clinici. Nelle varianti in cui sono disponibili conferme di laboratorio, la diagnosi viene confermata tramite almeno uno di questi accertamenti. Per la sindrome di Ehlers-Danlos da deficit di tenascina e per tutte le altre varianti più rare non sono disponibili criteri diagnostici clinici, quindi la diagnosi può essere stabilita solo tramite esami di laboratorio.

### 2.3 Criteri diagnostici

Le sei varianti maggiori di SED vengono sospettate clinicamente secondo la classificazione di Villefranche (Tabella 7) (Beighton e coll., 1998).

**Tabella 7.** Criteri di Villefranche per le varianti maggiori di sindrome di Ehlers-Danlos.

<b>Variante</b>	<b>Criteri maggiori</b>	<b>Criteri minori</b>
<b>Classica</b>	Cute iperelastica Cicatrici "a carta di sigaretta" Ipermobilità articolare (generalizzata) <sup>1</sup>	Cute soffici e vellutate Pseudotumori molluscoidi Sferule sottocutanee Complicanze dell'ipermobilità articolare Ipotonia, ritardo motorio Facile formazione di ecchimosi Manifestazioni di iperelasticità e fragilità dei tessuti molli Complicanze chirurgiche Storia familiare positiva
<b>Ipermobile</b>	Cute iperelastica e/o soffici e vellutate Ipermobilità articolare generalizzata	Dislocazioni articolari ricorrenti Dolore cronico agli arti/articolazioni Storia familiare positiva
<b>Vascolare</b>	Cute sottile e traslucida Fragilità o rotture arteriose/uterine/viscerali Estrema facilità alla formazione di ecchimosi Caratteristiche facciali tipiche	Acrogeria Ipermobilità delle piccole articolazioni Rottura di tendini o muscoli Piede torto equinovaro Vene varicose ad esordio precoce Fistole arterovenose Pneumo-torace/ematotorace Retrazioni gengivali Storia familiare positiva, morte improvvisa in familiari di I grado
<b>Cifoscoliotica</b>	Ipermobilità articolare generalizzata Ipotonia congenita Scoliosi congenita e progressiva Fragilità sclerale, rottura del globo oculare	Fragilità dei tessuti, incluse cicatrici atrofiche Facile formazione di ecchimosi Rotture arteriose Habitus marfanoide Microcornea Osteopenia/porosi Storia familiare positiva
<b>Artrocalasica</b>	Ipermobilità articolare generalizzata con tendenza alle dislocazioni Displasia congenita dell'anca bilaterale	Cute iperelastica Fragilità tissutale, incluse cicatrici atrofiche Facile formazione di ecchimosi Ipotonia Cifoscoliosi Osteopenia/porosi
<b>Dermatosparassi</b>	Fragilità cutanea marcata Ridondanza cutanea	Consistenza soffice della cute Facile formazione di ecchimosi Rottura prematura della membrana amniotica Ernie addominali di grandi dimensioni
<p><sup>1</sup>: indice di Beighton ≥5/9.</p> <p><b>Nota:</b> attualmente non esiste una indicazione chiara sull'uso diagnostico di questi criteri. Generalmente, la presenza di almeno un criterio maggiore ed uno minore è sufficiente per indicare accertamenti strumentali, se disponibili. La presenza di almeno due criteri maggiori è fortemente indicativa per una diagnosi definitiva della variante.</p>		

Per quanto riguarda la variante ipermobile, essa può essere alternativamente diagnosticata tramite i criteri di Brighton individuati per la sindrome da ipermobilità articolare (Tabella 8) (Grahame e coll., 2000).

**Tabella 8.** Criteri di Brighton per la sindrome da ipermobilità articolare.

<b>Criteri maggiori</b>
Indice di Beighton $\geq 4/9$
Artralgie per $>3$ mesi in $>4$ articolazioni
<b>Criteri minori</b>
Indice di Beighton 1-3/9
Artralgie in 1-3 articolazioni
Storia di dislocazioni articolari
$>3$ lesioni dei tessuti molli
<i>Habitus</i> marfanoide
Smagliature spontanee, cute iperelastica, anomalie della cicatrizzazione
Anomalie oculari, blefaroptosi/calasia
Storia di vene varicose, prolapsi pelvici e/o ernie addominali
<b>Nota 1:</b> il primo criterio maggiore ed il primo minore, così come il secondo maggiore ed il secondo minore sono mutualmente esclusivi.
<b>Nota 2:</b> per la diagnosi è necessario rispettare entrambi i criteri maggiori, oppure uno maggiore ed almeno due minori, oppure quattro minori, oppure due minori in presenza di uno o più familiari di I grado con diagnosi di sindrome da ipermobilità articolare (o sindrome di Ehlers-Danlos ipermobile).
<b>Nota 3:</b> la diagnosi di sindrome da ipermobilità articolare prevede l'esclusione clinica/laboratoristica delle altre patologie ereditarie del tessuto connettivo (tranne la sindrome di Ehlers-Danlos ipermobile).

Sebbene la SED ipermobile e la sindrome da ipermobilità articolare siano considerate fenotipicamente indistinguibili (Tinkle e coll., 2009), non esiste al momento un *consensus* su come i due set di criteri diagnostici possano relazionarsi tra loro. Per questa ragione appare urgente la necessità di elaborare un set aggiornato che includa le specifiche di entrambi (Remvig e coll., 2011). Un metodo ragionevole è quello di preferire i criteri di Villefranche per i pazienti pediatrici e quelli di Brighton per gli individui adulti.

## 2.4 Indagini di laboratorio

Una volta formulato il sospetto su base clinica (criteri diagnostici per le sei forme maggiori, verosimiglianza per comparazione per le altre varianti più rare) può essere presa in considerazione una conferma di laboratorio. Tale procedura non è disponibile per le varianti per le quali non è noto il gene-malattia e a cui non sono associate specifiche anomalie istopatologiche, ultrastrutturali e/o biochimiche. Inoltre, essa può risultare non essenziale ai fini della definizione diagnostica in pazienti con manifestazioni tipiche della variante classica, benché le basi cellulari e molecolari di questa forma siano ormai ben caratterizzate. In tutti gli altri casi, una conferma strumentale è sempre auspicabile. L'esame ultrastrutturale e l'elettroforesi dei collagenei dermici prevedono una biopsia cutanea e possono risultare tecnicamente poco accessibili. Il dosaggio delle piridinoline urinarie è un esame teoricamente agevole e rapido da eseguire, ma è specifico per la sola forma cifoscoliotica. Tuttavia, al momento, esso è di difficile reperimento in territorio italiano e spesso è necessario spedire campioni biologici all'estero. Pertanto, il metodo più facile e, spesso, sensibile da utilizzare come conferma diagnostica è l'indagine molecolare. In circostanze specifiche, accertamenti di laboratorio su biopsia cutanea possono essere considerati preliminari allo studio molecolare qualora esistano consistenti perplessità cliniche nel selezionare il gene (o i geni) da analizzare. L'identificazione della mutazione causativa, a differenza delle altre modalità di conferma di laboratorio, offre la possibilità della diagnosi prenatale e del test presintomatico in familiari a rischio. Tuttavia, entrambe queste opportunità sono raramente utilizzate nelle famiglie con SED.

## 2.5 Diagnosi differenziale

Come riportato in precedenza, le SED hanno manifestazioni cliniche estremamente variabili e coinvolgenti molti organi e strutture. Inoltre, il frequente riscontro di sintomatologia neurologica apparentemente inspiegata, dolore e fatica cronici rendono ragione per una gamma eccezionalmente ampia di condizioni che entrano in diagnosi differenziale con le SED (Tabella 9). Al contrario, la possibilità di trovarsi di fronte ad una SED dovrebbe essere considerata ogni qual volta non venga confermata una qualunque delle condizioni incluse in Tabella 9.



**Tabella 9.** Diagnosi differenziale per le sindromi di Ehlers-Danlos.

<b>Età pediatrica</b>
Difetti ereditari ed acquisiti della coagulazione
Sindrome del bambino battuto
Disordine dello sviluppo della coordinazione
Deficit nutrizionali
Artrite reumatoide giovanile
Fibromialgia giovanile
Sindrome da fatica cronica giovanile
Altre patologie ereditarie del tessuto connettivo con ipermobilità articolare e/o interessamento vascolare
Miopatie e distrofie muscolari con ipermobilità articolare
<b>Età adulta</b>
Artrite reumatoide e altre connettivopatie autoimmuni
Artrosi precoce idiopatica
Fibromialgia
Sclerosi multipla
Sclerosi laterale amiotrofica
Neuropatie sensori-motorie ed autonome
Sindrome da fatica cronica
Altre patologie ereditarie del tessuto connettivo con ipermobilità articolare e/o interessamento vascolare
Miopatie con ipermobilità articolare

## 2.6 Esami da eseguire per la diagnosi e per il follow-up

In considerazione dell'assenza di linee-guida diagnostico-terapeutiche per le SED, questo documento rappresenta una proposta basata sui dati presenti in letteratura e sull'esperienza dei partecipanti al progetto. L'estensione delle manifestazioni cliniche delle SED impone un approccio multidisciplinare. La loro natura spesso congenita e progressiva richiede attenzione durante tutto l'arco della vita con necessità molto diverse a seconda delle età. Infine, l'estrema variabilità dei fattori che influiscono sulla funzionalità residua del singolo paziente (e che dipendono dal sottotipo di SED di cui è affetto, dal background genetico e da fattori ambientali ancora di difficile identificazione) necessita di una frammentazione dell'approccio terapeutico basato sulla definizione di una scala di priorità assistenziali e sull'individuazione di micro-aree di trattamento dedicate ai principali determinanti della disabilità associata.

Secondo questo modello, il paziente viene originariamente sospettato come affetto da SED sul territorio (dove gli operatori dovrebbero essere sensibilizzati all'esistenza di queste patologie, nel complesso tutt'altro che rare, ad opera dei centri di riferimento regionale) o ad opera di altro specialista. A seguito della trasversalità delle manifestazioni cliniche delle varie SED come complesso nosologico, la prima valutazione dovrebbe essere eseguita da un pediatra con esperienza in ambito di patologie ereditarie (pazienti pediatrici) e/o da un genetista clinico (pazienti pediatrici e/o adulti). La prima valutazione può avvenire in regime ambulatoriale e richiedere più incontri, in considerazione dell'eventualità di ulteriori accertamenti strumentali e/o di laboratorio (incluso test genetico) al fine dell'accertamento diagnostico. In questa sede, il paziente viene altresì sottoposto agli accertamenti considerati di "routine" in base al sottotipo. Tali indagini, la cui reale opportunità per ciascun sottotipo maggiore è basata sui criteri diagnostici pubblicati (Beighton e coll., 1998) e sull'evidenza (Gulbahar e coll., 2006; McDonnell e coll., 2006; Malfait e De Paepe, 2009; Danese e coll., 2011; Gharbyia e coll., 2012; Jackson e coll., 2012), possono essere eseguite anche in *day-hospital* specialistico (ad es., pediatria o genetica clinica) (Tabella 10).

**Tabella 10.** Accertamenti di base successivi alla diagnosi.

Indagine	SEDi	SEDc <sup>1</sup>	SEDv <sup>2</sup>	SEDcs <sup>3</sup>	SEDa	SEEd
MOC (DXA) colonna e femore	+	-	-	+	+	-
Screening celiachia	+	-	-	-	-	-
Ecocardiocolordoppler	+	+	+	+	+	+
Ecodoppler vasi epiaortici, aorta addominale, arterioso e venoso dei quattro arti	-	-	+	+	-	-
Visita oculistica completa	+	-	-	+	-	-
Screening coagulativo di base <sup>4</sup>	+	+	+	+	+	+

MOC, mineralometria ossea computerizzata; SEDa, sindrome di Ehlers-Danlos artrocalasica; SEDc, sindrome di Ehlers-Danlos classica; SED cs, sindrome di Ehlers-Danlos cifoscoliotica; SEEd, sindrome di Ehlers-Danlos dermatosparassi; SEDi, sindrome di Ehlers-Danlos ipermobile; SEDv, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare.

1: gli stessi accertamenti possono essere validi per la sindrome di Ehlers-Danlos da deficit della tenascina. 2: gli stessi accertamenti possono essere validi per le sindromi di Loeys-Dietz. 3: gli stessi accertamenti possono essere validi per le *brittle cornea syndromes*. 4: emocromo completo, VWF:Ag, VWF: RCo, FVIII:C, studio dell'aggregazione piastrinica, tempo di emorragia.  
**Nota:** per tutte le altre forme di sindrome di Ehlers-Danlos e per le altre patologie "affini" non sono disponibili dati sufficienti per definire un pannello di accertamenti di base standardizzato.

Una volta confermata clinicamente e/o sulla base di una indagine diagnostica specifica la diagnosi di sottotipo SED o patologia affine, il paziente viene inviato ad una valutazione collegiale da parte di un primo team multispecialistico, differenziato in pediatrico o dell'adulto (Tabella 11).

**Tabella 11.** Team valutativi e di *follow-up*.

Area pediatrica	Area adulta
<i>Pediatra genetista/genetista clinico</i>	<i>Genetista clinico</i>
Neuropsichiatra infantile/neurologo pediatra	Fisiatra/neuroriabilitatore
Ortopedico/reumatologo pediatra	Reumatologo
Cardiologo pediatra	Cardiologo/internista
Dermatologo pediatra	Dermatologo
Psicologo dell'età evolutiva	Neuropsicologo

In corsivo è indicato il possibile *case manager*. L'attribuzione di *case manager* in questo modello è preferenziale ma non obbligatorio. In altre parole, questo ruolo dovrebbe essere assunto dall'operatore che ha maggior esperienza sulla gestione non specialistica di questo gruppo di patologie. Pertanto, sono altrettanto validi scenari in cui il ruolo di *case manager* venga assunto da uno qualunque degli altri specialisti qualora tale riattribuzione delle funzioni sia necessaria o auspicabile.

Questo team valutativo - che dovrebbe agire in una singola seduta con valutazioni differite, coagulate a fine sessione dal *case manager* - ha la funzione di valutare globalmente il paziente (i) individuando la necessità di ulteriori indagini mirate a quantificare meglio il grado di compromissione generale dello stato di salute e della funzionalità residua e (ii) tracciando una scala personalizzata di priorità assistenziali. Una volta effettuato questo ed individuata la reale necessità di intervento terapeutico/preventivo, il paziente viene inviato, previa programmazione in caso di necessità multiple, ad uno o più team terapeutici, distinti in pediatrici (Tabella 12) e dell'adulto (Tabella 13). Oltre alle figure incluse nelle tabelle 11-13 è necessario considerare anche un adeguato supporto infermieristico ed amministrativo.

**Tabella 12.** Team terapeutici per micro-aree assistenziali (area pediatrica).

Disturbo dello sviluppo della coordinazione <sup>1</sup>	Dolore cronico-ricorrente e/o fatica	Ectasia dell'aorta <sup>2</sup>	Scarsa accrescimento
<i>Neuropsichiatra infantile</i>	<i>Fisiatra pediatra</i>	<i>Cardiologo pediatra</i>	<i>Gastroenterologo pediatra</i>
Fisiatra pediatra	Neurologo pediatra	Cardiochirurgo pediatra	Nutrizionista pediatra
Psicologo dell'età evolutiva	Terapista del dolore		Endocrinologo pediatra
Tecnico della psicomotricità	Medico dello sport		Nefrologo pediatra
Fisioterapista	Psicologo dell'età evolutiva		Dietista
Logopedista	Fisioterapista		
	Terapista occupazionale		

In corsivo è indicato il *case manager*.  
<sup>1</sup>: o, più raramente, ritardo globale dello sviluppo. <sup>2</sup>: o altra anomalia ecocardiografica clinicamente rilevante.

**Tabella 13.** Team terapeutici per micro-aree assistenziali (area adulti).

Dolore cronico-ricorrente e/o fatica	Cefalea	Rischio cardiovascolare aumentato	Patologia funzionale viscerale
<i>Fisiatra</i>	<i>Neurologo</i>	<i>Cardiologo</i>	<i>Gastroenterologo</i>
Neurologo	Gnatologo	Cardiochirurgo <sup>1</sup>	Medico nutrizionista
Terapista del dolore	Otorinolaringoiatra	Chirurgo vascolare <sup>1</sup>	Pneumologo
Medico dello sport	Oculista	Radiologo interventista <sup>1</sup>	Urologo
Psicologo clinico	Fisioterapista	Neurochirurgo <sup>1</sup>	Ginecologo
Fisioterapista			Fisioterapista
Terapista occupazionale			Dietista

In corsivo è indicato il *case manager*.  
<sup>1</sup>: specialisti necessari solo in forme con fragilità dei grossi e medi vasi, principalmente SED vascolare e cifoscoliotica e sindromi di Loeys-Dietz.

A causa dell'assenza di presidi terapeutici di efficacia comprovata per i vari aspetti clinico-assistenziali delle SED, l'efficacia del trattamento somministrato o dell'intervento di prevenzione primaria e/o secondaria delle complicanze dovrebbe essere valutata tramite strumenti alternativi, mutuati da quelli validati in altre patologie croniche affini e/o elaborati autonomamente. L'intervallo valutativo dell'intervento terapeutico viene stabilito dal team e può avvenire sia in ambiente multispecialistico (Tabelle 12 e 13), che da parte del singolo operatore in caso di monoterapia. Il follow-up generale ad opera del team valutativo iniziale (Tabella 11) viene eseguito ogni 6 mesi per il paziente pediatrico e ogni anno per quello adulto (Figura 1).

A causa del gran numero di specialisti necessari per poter offrire una gamma assistenziale completa a questi pazienti, è probabile che alcuni professionisti svolgano più ruoli all'interno dei vari pannelli, qualora sufficientemente addestrati (ad esempio, un dermatologo con training in dermatologia pediatrica, può svolgere il suo ruolo sia nel team valutativo pediatrico che in quello dell'adulto).

Per quanto riguarda la tempistica da seguire per pianificare i controlli strumentali illustrati in Tabella 10, non esistono al momento raccomandazioni condivise.

La mineralometria ossea computerizzata è utile nel monitoraggio del rischio di osteopenia/osteoporosi nelle varianti SED che presentano questa caratteristica. In queste forme è raccomandata una sua ripetizione annuale per entrambi i sessi ed in qualunque fascia di età.

Lo stesso approccio può essere applicato alla visita oculistica.

Lo screening anticorpale per morbo celiaco è al momento indicato esclusivamente nella SED ipermobile. In questi pazienti esso può essere ripetuto dopo un primo esito negativo in caso di comparsa di fatica cronica o, più generalmente, di altri sintomi compatibili con celiachia.

L'esecuzione di un ecocardiocolordoppler è empiricamente indicato in tutte le varianti di SED.

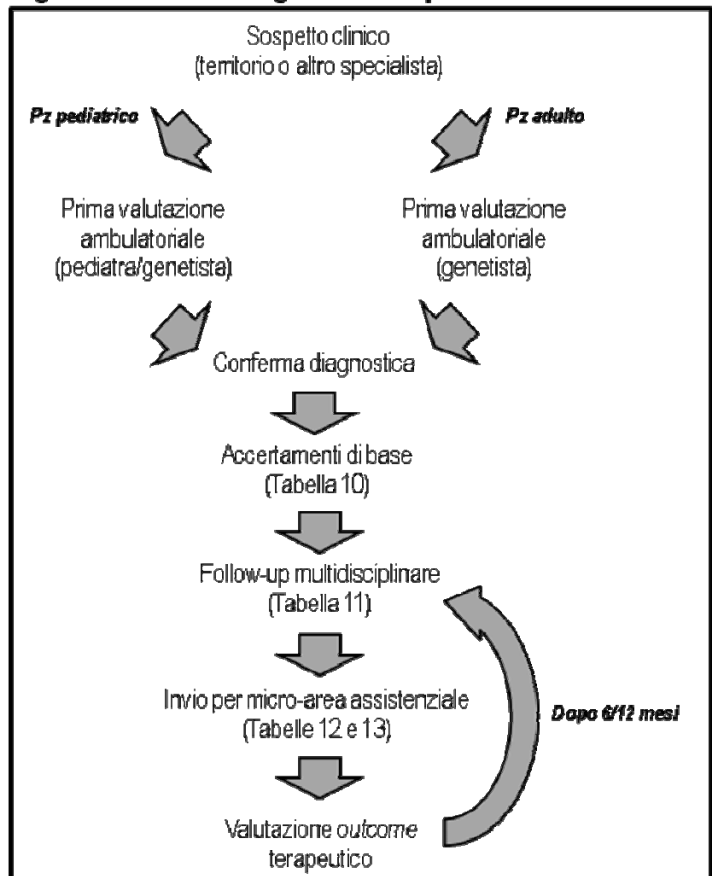
La sua ripetizione periodica in caso di iniziale esito negativo o di riscontro di anomalie triviali (ad es. lieve prolasso monovalvolare in assenza di rigurgito) è una raccomandazione controversa. Recenti evidenze suggeriscono che, quantomeno per le varianti classica ed ipermobile, una ecografia cardiaca completamente negativa in età adulta dovrebbe indurre a non ripeterla (a meno di comparsa di sintomi cardiaci imprevedibili), mentre è indicata ogni 2-3 anni in soggetti in età pediatrica.

In caso di dilatazione dell'aorta ascendente, in queste varianti SED, è stata dimostrata una progressività solo se la diagnosi avviene in epoca pediatrica. In questo caso, il monitoraggio dovrebbe essere semestrale/annuale. In tutte le altre circostanze, non esistono al momento dati circa l'utilità del monitoraggio periodico che dipende esclusivamente dalla valutazione specialistica iniziale.

Nelle sindromi di Loeys-Dietz, a causa del rischio estremamente alto di aneurisma aortico a qualunque età, il monitoraggio ecocardiografico deve essere sempre intensivo.

Il razionale dello screening ecocolor Doppler dei grandi e medi vasi arteriosi per le SED vascolare e cifoscoliotica (ma anche classica con fragilità vascolare e sindromi di Loeys-Dietz) è quello di individuare anomalie strutturali (quali kinking, coiling ed aneurismi) che rappresenterebbero le sedi di più probabile sfiancamento della parete vascolare e che, se presenti, necessiterebbero di controlli periodici anche in soggetti asintomatici. L'utilità di uno screening arterioso ecocolor Doppler periodico in assenza di tali anomalie è discutibile. Nelle sindromi da fragilità vascolare l'uso alternativo di arteriografia tradizionale e angio-TC è proibitivo in considerazione del rischio di rottura iatrogena di vasi a seguito dell'iniezione del mezzo di contrasto (Cikrit e coll., 1987). Una possibile alternativa al controllo ecocolor Doppler, che comunque presenta limiti maggiori, è l'esecuzione di una angio-RMN total-body senza gadolinio. A causa degli attuali costi di tale accertamento e dell'essenza di dati *evidence-based* che dimostrino una sua effettiva utilità in questi sottotipi di SED, l'applicazione dell'angio-RMN come accertamento di I livello è dibattuta.

**Figura 1. Flow-chart diagnostico-terapeutica**



### **Gestione della Multidisciplinarietà**

La gestione della multidisciplinarietà è un problema di primo piano nel trattamento di alcune problematiche connesse alle SED, in particolare, dolore muscoloscheletrico diffuso, fatica cronica e cefalea. Questo deriva essenzialmente dall'assenza di adeguati strumenti interpretativi e dalla mancata comprensione delle loro basi fisiopatologiche. Dal momento che non sono ad oggi disponibili dati basati sull'evidenza per trattamenti specifici, la gestione di tali sintomi segue solitamente il protocollo standard. In specifiche condizioni, l'approccio specialistico ma non orientato per patologia (SED) può non mostrare gli effetti attesi o, persino, peggiorare la sintomatologia. Per questa ragione, in presenza di uno o più di questi sintomi in forma particolarmente manifesta (e disabling), prima di qualunque scelta terapeutica è bene eseguire una valutazione globale in ambito multispecialistico. In considerazione dell'elevato numero di specialisti coinvolti nel trattamento dei vari aspetti delle SED, la valutazione globale (Tabella 11) ed il trattamento dei singoli aspetti (Tabelle 12 e 13) vengono svolti in momenti diversi, da personale con mansioni distinte. E' sempre bene, quindi, che i *case manager* dei due team valutativi (pediatrico e dell'adulto) e quelli degli otto team terapeutici si confrontino periodicamente discutendo, all'occorrenza, dei casi specifici.

Punto nodale nel coordinamento dei vari team valutativi e terapeutici e degli operatori del territorio (pediatri di libera scelta, medici di base, personale di pronto e primo soccorso, ecc) è la **comunicazione**. Per questa ragione è fortemente raccomandato che ciascun passaggio fondamentale (in particolare, al termine della prima valutazione ambulatoriale, dell'incontro iniziale con il team valutativo, alla fine di ogni ciclo terapeutico e di ciascun follow-up) venga sancito dalla stesura di una **breve relazione** che riassume quanto eseguito, si esprima in termini di conclusioni (diagnostiche e/o terapeutiche) e, quando necessario, ribadisca l'intervallo di tempo per una successiva rivalutazione. Di estrema utilità è altresì fornire ai pazienti, oltre a copia delle relazioni, anche **informative** redatte *ad hoc* per specifiche problematiche di vita quotidiana quali, ad es. alimentazione, attività sportiva, vita scolastica ed interventi chirurgici.

### **Transizione Pediatrico-Adulto**

Per patologie cronic-degenerative ad insorgenza (solitamente) precoce come le SED, un punto nodale è sicuramente il passaggio di consegne al superamento della fascia di età di interesse pediatrico (14-16 anni). In accordo con il modello proposto, il passaggio può avvenire senza il diretto coinvolgimento dei pazienti attraverso incontri periodici tra *case manager* e/o team valutativi e terapeutici coinvolti nella rete. In considerazione dell'omogeneità di approccio e di conoscenze, la transizione acquisisce i connotati di un passaggio obbligato ma naturale nel percorso assistenziale che accompagna il paziente per tutta la vita.

### **Gestione delle Urgenze**

Tranne rare eccezioni (ad es. la SED vascolare), le SED non rappresentano patologie genetiche che espongono gli affetti ad aumentato rischio di morte. Pur tuttavia, alcune circostanze possono richiedere l'intervento di specialisti dell'urgenza, anche solo per consulenza. Gli scenari principali comprendono:

- Riacutizzazione non tollerabile del dolore muscoloscheletrico e/o della cefalea, anche dopo somministrazione di farmaci antidolorifici, per tutte le varianti di SED.
- Dolori improvvisi ed acuti in qualunque regione anatomica (soprattutto se in sede toracica ed addominale) e/o perdita di coscienza in pazienti affetti da SED vascolare, classica (variante con rotture vascolari) e cifoscoliotica, nonché sindromi di Loeys-Dietz, sindrome delle arterie tortuose e *cutis laxae* ereditarie.
- Dolore acuto oculare con o senza perdita del *visus* nei pazienti con SED cifoscoliotica e *brittle cornea syndrome*.
- Necessità di intervento chirurgico non differibile per qualunque ragione anche non correlata alla patologia di base per, potenzialmente, tutte le varianti di SED.
- Parto per tutte le varianti di SED.

In tutte queste circostanze è bene che il paziente ritenuto ad elevato rischio abbia a disposizione dei recapiti telefonici per contattare la struttura di riferimento, reperibile h24, al fine di fornire le adeguate informazioni ed indicazioni al personale sanitario in azione. Qualora le circostanze dell'evento lo permettano, è auspicabile che la struttura ospedaliera di riferimento sia in grado di accogliere prontamente il paziente. Gli specialisti dell'urgenza da includere nel pannello delle reperibilità sono: Cardiochirurgo/chirurgo vascolare, Neurochirurgo, Ortopedico, Chirurgo addominale, Oculista, Terapista del dolore, Ginecologo-ostetrico. Le competenze richieste in area pediatrica ed adulta sono diverse.

I recapiti dei centri di riferimento attivi nella regione Lazio sono riportati in dettaglio nella sezione "Implementazione del PDTA".

## 3. Terapia

### 3.1 Revisione della letteratura

Al momento, non sono disponibili linee-guida terapeutiche, nazionali e/o internazionali, per alcuna variante di SED. Gran parte delle informazioni disponibili sul trattamento di questi pazienti è raccolto in monografie dedicate (Keer e Grahame, 2003; Hakim e coll., 2010; Tinkle, 2010; Beighton e coll., 2012) e capitoli di libri (Steinmann e coll., 2002; Tinkle e Atzinger, 2010). Nella sezione *GeneReviews* del sito *GeneTests* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/>) sono attualmente consultabili specifiche pagine dedicate alle SED classica (Malfait e coll., 2011), ipermobile (Levy, 2012), vascolare (Pepin e Byers, 2011) e cifoscoliotica (Yeowell e Steinmann, 2008). Questi documenti, focalizzati sulla fase diagnostica e di accertamento molecolare, comprendono anche una piccola sezione sulle possibilità di trattamento e di prevenzione primaria e secondaria delle eventuali complicanze. Recentemente, sono stati pubblicati alcuni articoli di revisione che includono anche aspetti preventivi e terapeutici per la SED classica (Malfait e coll., 2010), ipermobile (Castori, 2012; Castori e coll., 2012; Castori, 2013) e vascolare (Lum e coll., 2011; Beridze e Frishman, 2012).

### 3.2 Trattamento del dolore

Il dolore cronico (spesso di origine muscoloscheletrica) è uno dei maggiori determinanti per il deterioramento della qualità di vita nella SED. Tale evidenza è al momento confermata per le varianti più comuni (classica, ipermobile e vascolare), ma si può presumere valida anche per le forme più rare. Sebbene il dolore spesso inizi in sede articolare in modo occasionale/ricorrente - facilitato/causato da instabilità articolare (dislocazioni, distorsioni, ecc), successivamente assume connotati eziopatogenetici più eterogenei, manifestandosi in forma di mialgie ed artralgie diffuse combinate a caratteristiche neuropatiche. La cronicizzazione del dolore e la resistenza al trattamento sono le componenti più rilevanti che influenzano la prognosi. Un programma di trattamento adeguato dovrebbe includere farmaci, terapia fisica (Simmonds e Keer, 2007, 2008; Keer e Simmonds, 2011), terapia occupazionale e terapia cognitivo-comportamentale (Grahame, 2009). Accanto a pratiche puramente terapeutiche, la prevenzione sta emergendo come uno strumento estremamente valido con ottimo rapporto costo/beneficio e dovrebbe includere quantomeno l'aderenza ad una serie di raccomandazioni sullo stile di vita (Castori e coll., 2012) ed esercizio fisico adattato. Per questa ragione, mentre il dolore occasionale di intensità bassa/moderata può essere trattato ambulatorialmente dal singolo specialista (fisiatra, pediatra specialista, reumatologo, neurologo, genetista clinico, ecc), dal pediatra di libera scelta o dal medico di base, la gestione del dolore cronicizzato e quindi ad alto potenziale disabilitante necessita inevitabilmente un approccio multidisciplinare.

#### **L'uso sistemico dei farmaci**

Nell'esperienza comune, la monoterapia ha successo solo nel trattamento del dolore occasionale/ricorrente di bassa-moderata intensità. Le alternative seguenti sono potenzialmente efficaci nel soggetto adulto in assenza di co-morbilità (aggiustamenti sono necessari per i bambini ed i soggetti con altre patologie croniche) ed il loro uso può essere adeguatamente gestito anche da personale non specificamente preparato:

- Ibuprofene 200-1.800 mg/die (media: 1.200 mg/die) in una o più dosi con una singola dose massima di 600 mg;
- Naprossene 1.000 mg/die in due dosi giornaliere;
- Paracetamolo 1.000-3.000 mg/die in una o tre dosi divise da 500-1.000 mg ciascuna; il paracetamolo può essere somministrato in associazione con codeina fosfato (con un rapporto di 30 mg di codeina fosfato per ogni 500 mg di paracetamolo), per una dose massima giornaliera di 3.000 mg per il primo e 180 mg per il secondo.

Nel caso la monoterapia fosse inefficace, altri farmaci possono essere usati alternativamente o in associazione con i sovramentzionati:

- a) Tramadol, fino a 400 mg/die in una o due dosi giornaliere con dose singola massima di 200 mg; da evitare l'associazione con codeina fosfato;
- b) Celecoxib (COX-2 inibitore) 200-400 mg in una o due dosi giornaliere in presenza di artrosi;
- c) Farmaci modulatori del dolore, tra cui antidepressivi triciclici ed inibitori di ricaptazione della serotonina, in presenza di dolore neuropatico documentato o presunto; tra questi, l'amitriptilina è considerata al momento la scelta migliore nella sindrome da ipermobilità articolare (Grahame, 2009), con una dose iniziale di 10 mg/die ed un incremento di 10 mg/settimana (max 100 mg/die; dose media raccomandata 30-50 mg/die); la duloxetina è un altro farmaco promettente; i benefici di questi farmaci includono anche il trattamento di altri sintomi satellite, come la depressione, i disturbi del sonno e la sindrome dell'intestino irritabile;
- d) Gli oppioidi maggiori possono essere efficaci per il trattamento del dolore cronico muscoloscheletrico di moderata/alta intensità; tuttavia, la loro somministrazione di solito ha successo a breve termine.

### **Trattamenti non farmacologici**

Nell'episodio doloroso acuto di origine muscoloscheletrica, da dislocazione o sublussazione è corretto utilizzare l'approccio terapeutico classico con elettroterapia antalgica, ghiaccio, contenzione e riposo a cui debbono immediatamente seguire mobilizzazioni attive al fine di prevenire il decondizionamento motorio. Negli episodi ricorrenti o nella serie di episodi dolorosi in differenti siti che caratterizzano una fase intermedia, le modalità terapeutiche da adottare servono a determinare un recupero della funzione; in questa fase è utile un approccio riabilitativo finalizzato al miglioramento del controllo motorio e dell'allineamento posturale. Nelle fasi croniche un dolore di elevata intensità e non remittente associato ad un decondizionamento fisico, può richiedere una gestione multidisciplinare del dolore; i pazienti che lamentano tale sintomatologia cronica hanno sintomi che durano da molto tempo e che si associano ad un grave decondizionamento motorio con paura del movimento (cinesiofobia) e compromissione psicologica.

Il solo uso sistemico dei farmaci ha scarsa efficacia per il trattamento della sintomatologia cronica associata a disabilità. In questi casi, è sempre essenziale valutare opzioni terapeutiche integrative non farmacologiche nell'ambito di un approccio multidisciplinare. Tra questi vengono inclusi:

1. La stesura di un piano riabilitativo individuale da parte del medico fisiatra nell'ambito di un approccio multidisciplinare della patologia che tenga conto dello specifico patologico ma che valuti globalmente le autonomie e la funzione del paziente al fine di individuare un programma riabilitativo idoneo mirato soprattutto al recupero delle autonomie e della funzione articolare (Hakim e coll., 2010);
2. Il supporto coadiuvante della terapia cognitivo-comportamentale è risultato efficace per molte delle manifestazioni dolorose osservate nelle SED, tra cui dolore muscoloscheletrico diffuso, sindrome dell'intestino irritabile e cefalea cronico-ricorrente; per questo motivo, un intervento di questo tipo è irrinunciabile in caso di disabilità associata a dolore.
3. L'applicazione di tutori può essere considerata per brevi periodi al fine di aumentare la stabilità articolare in caso di distorsioni ricorrenti; il loro uso necessita sempre di consulto specialistico (fisiatra, ortopedico);
4. Collari morbidi, materassi ad acqua e ad aria, materassi e cuscini viscoelastici possono migliorare la qualità di vita, soprattutto se influenzata da cefalea e disturbi del sonno;
5. Può essere indicato l'utilizzo di ausili nei casi di limitazione delle autonomie nella deambulazione; il loro utilizzo non deve comunque limitare o abolire l'attività motoria che il paziente deve poter conservare al fine di evitare il decondizionamento motorio;
6. E' utile considerare una valutazione delle autonomie in ambiente domiciliare e lavorativo e l'utilizzo di supporti specifici che caratterizzano la valutazione di terapia occupazionale, nell'ambito di un progetto riabilitativo;
7. Al momento, il dolore pelvico e quello funzionale gastrointestinale vengono trattati secondo indicazioni standard (Camilleri e coll., 2006; Levy e coll., 2006; Nelson e coll., 2012);
8. La lidocaina ad uso topico in creme o impacchi, le iniezioni di anestetici locali e steroidi ed il blocco nervoso mediante anestetici sono opzioni terapeutiche non o mini-invasive che possono ridurre o prevenire l'uso sistemico di farmaci e, conseguentemente, il rischio di effetti avversi; non esistono al momento evidenze che dimostrino l'efficacia di queste pratiche nelle SED;
9. Recentemente, la proloterapia con destrosio al 10% ha dimostrato buoni risultati nel ridurre il dolore indotto da pressione all'articolazione temporomandibolare in soggetti ipermobili (Refai e coll., 2011); il suo uso potrebbe essere considerato con estrema cautela anche per altre articolazioni;
10. La chiropratica con l'applicazione di manipolazione di intensità controllata può generare beneficio (Colloca e Polkinghorn, 2003); tuttavia, il rischio di generare dislocazioni acute è una complicanza temibile, pertanto la sua applicazione deve sempre essere valutata con molta cautela.
11. Terapia del calore, idroterapia, agopuntura e TENS sono alternative percorribili in apparente assenza di significative controindicazioni; la loro efficacia rimane non testata.

### **Accortezze**

Alcune alternative terapeutiche possono associarsi ad un aumento di effetti avversi, o essere caratterizzati da presunta o documentata inefficacia. Tra le pratiche da considerare con molta cautela vengono incluse:

1. La maggior parte degli interventi chirurgici ortopedici finalizzati alla stabilizzazione articolare, tra cui l'artroscopia, la revisione dei tendini, la capsuloraffia, l'artroplastica e la riduzione dell'*annulus* di ernie discali (aumento del rischio di ricorrenza dell'instabilità articolare, sanguinamento e aderenze eccessive ed amplificazione della sintomatologia dolorosa); in generale, la chirurgia dovrebbe essere sempre postposta ad approcci più conservativi (Burcharth e Rosenberg, 2012); in caso di intervento non differibile è necessario pianificare con accuratezza l'operazione considerando la fragilità tissutale e comunicare al paziente i rischi connessi;
2. La prescrizione generosa di lunghi periodi di inattività ed astensione dalla regolare attività sportiva (aumento del rischio di decondizionamento muscolare);



3. Uso di miorilassanti (amplificazione dell'instabilità articolare con dislocazioni multiple, a cui consegue esacerbazione del dolore e della fatica);
4. Uso cronico locale e sistemico di steroidi (danno del tessuto connettivo indotto da steroidi);
5. Uso di farmaci antiaggreganti, come l'acido acetilsalicilico (aumento del rischio di ecchimosi superficiali ed emorragie); anche gli anticoagulanti dovrebbero essere utilizzati con estrema accortezza;
6. Uso di farmaci antiepilettici (esacerbazione dei sintomi disautonomici).

### 3.3 Trattamento della fatica e della disautonomia cardiovascolare

Nelle SED, la fatica cronica ha una patogenesi multifattoriale. Sebbene possano essere identificate numerose concause, tra cui debolezza muscolare, disautonomia cardiovascolare, disturbi del sonno, malassorbimento, disfunzione respiratoria ed abuso di analgesici, il peso di ciascuna di esse non è stato ancora analizzato con sistematicità. In base al grado di disabilità associato alla variante di SED ed alle peculiarità generali del paziente, è opportuno indagare la presenza di una o più concause tramite valutazioni specialistiche (videat gastroenterologico, pneumologico, neurologico, cardiologico) ed accertamenti specifici (Tabella 10, tilt-test e polisonnografia). E' altresì essenziale escludere le comuni co-morbilità associate a fatica cronica come indicato in Baker e coll. (2007).

Il management della fatica cronica e della disautonomia cardiovascolare è innanzitutto non farmacologico e le raccomandazioni sullo stile di vita sono riassunte in Mathias e coll. (2011) e Castori e coll. (2012). Nei pazienti nei quali queste procedure risultano inefficaci, può essere considerata la terapia farmacologica. Il fludrocortisone in dose giornaliera di  $\leq 300$   $\mu\text{g}$  è considerato la terapia di prima scelta. I vasocostrittori, in particolare la midodrina (alla dose iniziale di 2,5 mg/die che può essere aumentata settimanalmente fino ad un massimo di 30 mg/die), sono le alternative di seconda linea e potrebbero rappresentare una scelta preferenziale nella SED (ipermobile, cifoscoliotica, artrocalasi, ecc) con aumentata incidenza di osteopenia/osteoporosi. Sia il fludrocortisone che i vasocostrittori sono controindicati nei pazienti con ipertensione sistemica. In questo caso, betabloccanti e clonidina possono essere utilizzati per aumentare la pressione sistemica e la frequenza cardiaca. I betabloccanti devono essere evitati nei pazienti con asma, condizione di frequente riscontro nei pazienti con SED ipermobile (Soyucen e Esen, 2010). Nei soggetti con marcato senso di sazietà post-prandiale, una opzione terapeutica è l'octreotide a basso dosaggio (25-50  $\mu\text{g}$  in tre somministrazioni giornaliere prima dei pasti principali). Recentemente, Kanjwal e coll. (2011) hanno identificato nel modalafil una risorsa terapeutica alternativa per la gestione della fatica cronica associata ad intolleranza ortostatica.

### 3.4 Trattamento della patologia vascolare

Non esiste al momento un programma standardizzato di efficacia comprovata di prevenzione e trattamento del rischio cardiovascolare nelle forme di SED con fragilità dei medi e grandi vasi. E' stato ad oggi pubblicato un singolo studio su 25 pazienti adulti con SED vascolare (Ong e coll., 2010) che ha dimostrato che la somministrazione cronica di betabloccanti (celiprololo) in dosaggi ad incremento progressivo semestrale di 100 mg/die (per un massimo di due somministrazioni giornaliere da 400 mg) è in grado di ridurre di oltre il 50% il rischio di rottura vascolare a 5 anni. Sebbene non esistano al momento studi della stessa tipologia, in soggetti asmatici il betabloccante potrebbe essere sostituito da ACE-inibitori o calcio-antagonisti. L'approccio chirurgico in ambito cardiovascolare nelle forme di SED con fragilità dei grandi e medi vasi è ricco di insidie e presenta un alto rischio operatorio. Un recente studio ha presentato dati più ottimistici (Brooke e coll., 2010), che, se replicati, potrebbero aumentare l'uso di pratiche invasive anche a scopo preventivo in presenza di aneurismi non dissecati e pseudoaneurismi. La terapia endovascolare rappresenta, in questo senso, una valida alternativa alla chirurgia classica (Lum e coll., 2011).

## 4. Implementazione del PDTA

### 4.1 Modalità di accesso

Attualmente, il percorso diagnostico-terapeutico è dislocato in due strutture ospedaliere distinte: AO San Camillo-Forlanini ed AOU Policlinico Umberto I. Nella prima avviene l'accertamento diagnostico, in termini di diagnosi differenziale e prelievo ematico per eventuale test genetico (che, generalmente, viene eseguito, tramite spedizione di campione biologico, presso la Sezione di Biologia e Genetica, Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale dell'Università degli Studi di Brescia, prof.ssa Marina Colombi - è in programma l'allestimento di prestazioni diagnostiche analoghe o integrative nell'ambito della Regione Lazio), il follow-up generale e la valutazione neurologica e neuropsicologica. Nella seconda si realizza la fase terapeutica che al momento vede coinvolte principalmente la fisiatria e la cardiologia. Le modalità di accesso alle due strutture sono:

Ambulatorio di Genetica Medica, UOC Laboratorio di Genetica Medica, AO San Camillo-Forlanini (medico di riferimento: dott. Marco Castori, per appuntamenti: 06-5870-4355/4622, dal lunedì al venerdì dalle 8.00 alle 10.30, email: [mcastori@scamilloforlanini.rm.it](mailto:mcastori@scamilloforlanini.rm.it), [marco.castori1977@gmail.com](mailto:marco.castori1977@gmail.com)).

Ambulatorio di Medicina Fisica e Riabilitazione, Sportello Malattie Rare, Policlinico Umberto I (medici di riferimento: dott. Filippo Camerota e dott.ssa Claudia Celletti, per appuntamenti: 06-4997-6914, email: [f.camerota@libero.it](mailto:f.camerota@libero.it); [c.celletti@libero.it](mailto:c.celletti@libero.it)).

### 4.2 Percorso

Il paziente, dopo il primo sospetto formulato nel territorio o da altro specialista coinvolto o meno nella rete, viene generalmente indirizzato in genetica medica per la definizione della diagnosi, per la richiesta degli accertamenti necessari alla diagnosi differenziale e alla valutazione dello stato di salute generale (tabella 10), nonché per la stesura di una relazione di prima visita. Nella relazione vengono riportati: (i) riassunto di anamnesi, esame obiettivo e risultato degli accertamenti eseguiti per la definizione diagnostica, (ii) counselling genetico, (iii) indicazioni per ottenimento dell'esenzione dalla spesa sanitaria secondo indicazioni regionali, (iv) descrizione dello stato di salute attuale e prospettico ai fini previdenziali, (v) elenco degli accertamenti supplementari richiesti incluse valutazioni specialistiche e, se disponibili, indicazioni sulla modalità di accesso ad essi, (vi) indicazioni per la tempistica e la prenotazione del follow-up generale. Oltre a tale relazione, vengono rilasciate informative circa alcuni aspetti cruciali quali stili di vita, interventi chirurgici e trattamento della disautonomia. Successivamente, il paziente viene indirizzato alle altre valutazioni collegiali che, attualmente, sono principalmente rappresentate dal fisiatra, pediatra, neurologo e cardiologo e, se necessario, con il coinvolgimento di altri specialisti (tabelle 11-13). Ciascuno professionista rilascia una relazione o un referto degli interventi eseguiti. Da questo segue eventuale presa in carico presso la UOC Medicina Fisica e Riabilitazione della AOU Policlinico Umberto I o nel territorio tramite prescrizione da parte del fisiatra.

E' auspicato che nel prossimo futuro in Regione Lazio sarà possibile colmare la maggior parte dei passaggi presentati in questo PDTA e considerati ottimali per la gestione delle SED. Tra i progetti da considerare nel prossimo futuro esiste quello di integrare anche il terzo polo ospedaliero che ha partecipato alla stesura del presente documento, ovvero l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Al momento i pazienti affetti da SED che desiderano rivolgersi a questa struttura possono far riferimento a:

Struttura Semplice di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (medici di riferimento: Dott.ssa Maria Cristina Digilio, Dott.ssa Rossella Capolino, per contatti: 06-6859-2227, email: [psp.genetica@opbg.net](mailto:psp.genetica@opbg.net)).

Unità Operativa di Dermatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (medici di riferimento: Dott.ssa May Chebl El Hachem, dott. Andrea Diociaiuti, per contatti: 06-6859-2020, email: [psp.dermatologia@opbg.net](mailto:psp.dermatologia@opbg.net)).

## 5. Aspetti socio-assistenziali

I pazienti in cui esiste un valido sospetto di SED o siano stati diagnosticati come affetti da SED, hanno diritto ad eseguire qualunque prestazione sanitaria in regime di esenzione totale dal ticket sanitario. Tale esenzione avviene tramite codice specifico che è R99 (senza necessità di esibire un tesserino di esenzione) durante tutta la fase di accertamenti e RN0330, dopo la definizione diagnostica e rilascio di apposita scheda di malattia rara ad opera dei centri e/o presidi autorizzati dalla Regione. La stessa esenzione può essere applicata al consumo di farmaci ed all'uso di ausili tramite la compilazione di apposito piano terapeutico ad opera degli stessi centri e presidi. In relazione al grado di funzionalità residua, un paziente affetto da SED può aver diritto ad invalidità civile o indennità integrativa (in epoca pediatrica) ed alla possibilità di usufruire dei diritti correlati alla legge 104/1992.

## 6. Le Associazioni dei malati

Le associazioni attualmente attive in Italia per le SED sono:

- AFaDOC - Associazione di Famiglie di soggetti con Deficit dell'Ormone della Crescita ed altre patologie (onlus).  
Telefono: 0444-301570 - e-mail: [info@afadoc.it](mailto:info@afadoc.it) - sito web: [www.afadoc.it](http://www.afadoc.it)
- AISED - Associazione Italiana Sindrome di Ehlers-Danlos (onlus)  
Telefono: 02-55032653 - e-mail: [info@aised.it](mailto:info@aised.it) - sito web: [www.aised.it](http://www.aised.it)
- Pazienti Italiani Ehlers-Danlos In-Formazione (onlus)  
e-mail: [info.ehlersdanlos@voicemedia.it](mailto:info.ehlersdanlos@voicemedia.it), [supporto.ehlersdanlos@voicemedia.it](mailto:supporto.ehlersdanlos@voicemedia.it)

Orientarsi nella realtà associativa italiana è tutt'altro che facile.

Per questa ragione, da anni, è attiva la UNIAMO (Federazione Italiana Malattia Rare, [www.uniamo.org](http://www.uniamo.org)) che incarna una iniziativa permanente di censimento, coagulazione e coordinamento delle varie associazioni di pazienti italiani con patologie rare.

Essa rappresenta un ulteriore punto di riferimento essenziale per ciascun operatore e paziente.

***Hanno inoltre collaborato alla stesura del PDTA:***

**Dott. Andrea Bartuli**

U.O.C. Malattie Rare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

**Dott. Carlo Blundo, Dott.ssa Michela Bruschini**

U.O.S. Neurologia Cognitiva e Comportamentale, U.O.C. Neurologia e Neurofisiopatologia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma.

**Dott. Filippo Camerota, Dott.ssa Claudia Celletti**

U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione, Clinica Ortopedica, Policlinico Umberto I, Roma.

**Dott. Mauro Celli**

U.O.C. Reparto Lattanti I, Clinica Pediatrica, Policlinico Umberto I, Roma.

**Prof.ssa Paola Grammatico, Dott.ssa Silvia Morlino**

U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica, Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma.

**Dott. Giovanni Minisola, Dott.ssa Laura Pascoli**

Ambulatorio per le Malattie Reumatologiche Rare, U.O.C. Reumatologia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma.

**Prof.ssa Marina Colombi**

Sezione di Biologia e Genetica, Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, Università degli Studi di Brescia, Brescia.

**Bibliografia**

1. Baker R, Shaw EJ. Diagnosis and management of chronic fatigue syndrome or myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): summary of NICE guidance. *BMJ* 2007;335:446-8.
2. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77: 31-37.
3. Beighton P, Grahame R, Bird H. *Hypermobility of joints. Fourth edition. Springer-Verlag: Londra, 2012.*
4. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 413-418.
5. Beridze N, Frishman WH. Vascular Ehlers-Danlos syndrome: pathophysiology, diagnosis, and prevention and treatment of its complications. *Cardiol Rev* 2012; 20: 4-7.
6. Bridges AJ, Smith E, Reid J. Joint hypermobility in adults referred to rheumatology clinics. *Ann Rheum Dis* 1992 Jun; 51: 793-796.
7. Brooke BS, Arnaoutakis G, McDonnell NB, Black JH 3rd. Contemporary management of vascular complications associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Vasc Surg* 2010; 51: 131-138.
8. Burcharth J, Rosenberg J. Gastrointestinal surgery and related complications in patients with ehlers-danlos syndrome: a systematic review. *Dig Surg* 2012; 29: 349-357.
9. Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 165-189.
10. Camilleri M, Bueno L, de Ponti F, Fioramonti J, Lydiard RB, Tack J. Pharmacological and pharmacokinetic aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1421-34.
11. Castori M, Morlino S, Celletti C, Celli M, Morrone A, Colombi M, Camerota F, Grammatico P. Management of Pain and Fatigue in the Joint Hypermobility Syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type): Principles and Proposal for a Multidisciplinary Approach. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 2055-2070.
12. Castori M, Sperduti I, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Symptom and joint mobility progression in the joint hypermobility syndrome (Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type). *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 998-1005.
13. Castori M. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type (a.k.a. Joint Hypermobility Syndrome): an Underdiagnosed Hereditary Connective Tissue Disorder with Mucocutaneous, Articular and Systemic Manifestations. *IRSN Dermatol* 2012; 2012: 751768.
14. Castori M. Joint Hypermobility Syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type): an Updated Critique. *G Ital Dermatol Venereol* 2013 (in press).
15. Cikrit DF, Miles JH, Silver D. Spontaneous arterial perforation: the Ehlers-Danlos specter. *J Vasc Surg* 1987; 5: 248-255.
16. Clarkson HM. *Musculoskeletal Assessment: Joint Motion and Muscle Testing, 3rd Edition. Philadelphia (US): Lippincott Williams & Wilkins; 2012.*
17. Colloca CJ, Polkinghorn BS. Chiropractic management of Ehlers-Danlos syndrome: a report of two cases. *J Manipulative Physiol Ther* 2003;26:448-59.
18. Danese C, Castori M, Celletti C, Amato S, Lo Russo C, Grammatico P, Camerota F. Screening for celiac disease in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 2314-2316.
19. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012; 82: 1-11.
20. Gharbiya M, Moramarco A, Castori M, Parisi F, Celletti C, Marengo M, Mariani I, Grammatico P, Camerota F. Ocular features in joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type: a clinical and in vivo confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol.* 2012 Sep;154(3):593-600.
21. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000; 27: 1777-1779.
22. Grahame R. A method for measuring human skin elasticity in vivo with observations of the effects of age, sex and pregnancy. *Clin Sci* 1970; 39: 223-229.
23. Grahame R. Joint hypermobility syndrome pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13: 427-433.
24. Gulbahar S, Sahin E, Baydar M, Bircan C, Kizil R, Manisali M, Akalin E, Peker O. Hypermobility syndrome increases the risk for low bone mass. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 511-514.
25. Hakim AJ, 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: 163-166.
26. Hakim AJ, Keer R, Grahame R. *Hypermobility, fibromyalgia and chronic pain. Churchill Livingstone – Elsevier: Londra, 2010.*

27. Hakim AJ, Sahota A. Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. *Clin Dermatol* 2006; 24: 521-523.
28. Hendriks AG, Voermans NC, Schalkwijk J, Hamel BC, van Rossum MM. Well-defined clinical presentation of Ehlers-Danlos syndrome in patients with tenascin-X deficiency: a report of four cases. *Clin Dysmorphol* 2012; 21: 15-18.
29. Jackson SC, Odiaman L, Card RT, van der Bom JG, Poon MC. Suspected collagen disorders in the bleeding disorder clinic: A case-control study. *Haemophilia* 2012 (in press).
30. Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Preliminary observations suggesting that treatment with modafinil improves fatigue in patients with orthostatic intolerance. *Am J Ther* 2011;18:449-52.
31. Keer R, Grahame R. *Hypermobility syndrome. Recognition and management for physiotherapists*. Butterworth Heinemann: Londra, 2003.
32. Keer R, Simmonds J. Joint protection and physical rehabilitation of the adult with hypermobility syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:131-6.
33. Klemp P, Williams SM, Stansfield SA. Articular mobility in Maori and European New Zealanders. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 554-557.
34. Levy HP. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (editori). *GeneReviews™ [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Ultimo aggiornamento: 22-10-2012.
35. Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, Bradley LA, Francisconi C, Drossman DA, Creed F. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1447-58.
36. Lum YW, Brooke BS, Black JH 3rd. Contemporary management of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2011; 26: 494-501.
37. Malfait F, De Paepe A. Bleeding in the heritable connective tissue disorders: mechanisms, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2009; 23: 191-197.
38. Malfait F, Wenstrup R, De Paepe A. Ehlers-Danlos Syndrome, Classic Type. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (editori). *GeneReviews™ [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Ultimo aggiornamento: 18-08-2011.
39. Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med* 2010; 12: 597-605.
40. Mathias CJ, Low DA, Iodice V, Owens AP, Kirbis M, Grahame R. Postural tachycardia syndrome--current experience and concepts. *Nat Rev Neurol* 2011;8:22-34.
41. Mayer K, Kennerknecht I, Steinmann B. Clinical utility gene card for: Ehlers-Danlos syndrome types I-VII and variants - update 2012. *Eur J Hum Genet* 2012 (in press).
42. McDonnell NB, Gorman BL, Mandel KW, Schurman SH, Assanah-Carroll A, Mayer SA, Najjar SS, Francomano CA. Echocardiographic findings in classical and hypermobile Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 129-136.
43. Nelson P, Apte G, Justiz R 3rd, Brismée JM, Dedrick G, Sizer PS Jr. Chronic female pelvic pain--part 2: differential diagnosis and management. *Pain Pract* 2012;12:111-41.
44. Ong KT, Perdu J, De Backer J, Bozec E, Collignon P, Emmerich J, Fauret AL, Fiessinger JN, Germain DP, Georgesco G, Hulot JS, De Paepe A, Plauchu H, Jeunemaitre X, Laurent S, Boutouyrie P. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2010; 376: 1476-1484.
45. Pepin MG, Byers PH. Ehlers-Danlos Syndrome Type IV. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (editori). *GeneReviews™ [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Ultimo aggiornamento: 03-05-2011.
46. Refai H, Altahhan O, Elsharkawy R. The efficacy of dextrose prolotherapy for temporomandibular joint hypermobility: a preliminary prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:2962-70.
47. Remvig L, Engelbert RH, Berglund B, Bulbena A, Byers PH, Grahame R, Juul-Kristensen B, Lindgren KA, Uitto J, Wekre LL. Need for a consensus on the methods by which to measure joint mobility and the definition of norms for hypermobility that reflect age, gender and ethnic-dependent variation: is revision of criteria for joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type indicated? *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1169-71.
48. Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, Dean WB, Taylor G, van Vlijmen IM, van Haren B, Miller WL, Bristow J. A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Engl J Med* 2001; 345: 1167-1175.
49. Simmonds JV, Keer RJ. Hypermobility and the hypermobility syndrome. *Man Ther* 2007;12:298-309.



50. Simmonds JV, Keer RJ. *Hypermobility and the hypermobility syndrome, part 2: assessment and management of hypermobility syndrome: illustrated via case studies*. *Man Ther* 2008;13:e1-11.
51. Soyucen E, Esen F. *Benign joint hypermobility syndrome: a cause of childhood asthma?* *Med Hypotheses* 2010;74:823-4.
52. Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A. *The Ehlers-Danlos syndrome*. In: Royce PM, Steinmann B (editori). *Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic and medical aspects. Second edition*. Wiley-Liss: New-York, 2002. pp 431-523.
53. Tinkle BT, Atzinger CL. *Ehlers-Danlos syndromes*. In: Cassidy SB, Allanson JE (editori). *Management of genetic syndromes. Third edition*. Wiley-Blackwell: New Jersey, 2010. pp 337-361.
54. Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, Lavalley M, Levy HP, Sillence D. *The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome)*. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 2368-2370.
55. Tinkle BT. *Joint hypermobility handbook. A guide for the issues & management of Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the hypermobility syndrome*. Left Paw Press: Greens Folk, 2010.
56. Voermans NC, van Alfen N, Pillen S, Lammens M, Schalkwijk J, Zwarts MJ, van Rooij IA, Hamel BC, van Engelen BG. *Neuromuscular involvement in various types of Ehlers-Danlos syndrome*. *Ann Neurol* 2009; 65: 687-697.
57. Yeowell HN, Steinmann B. *Ehlers-Danlos Syndrome, Kyphoscoliotic Form*. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (editori). *GeneReviews™ [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Ultimo aggiornamento: 19-02-2008.
58. Zweers MC, Bristow J, Steijlen PM, Dean WB, Hamel BC, Otero M, Kucharekova M, Boezeman JB, Schalkwijk J. *Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome*. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 214-217.