

La sindrome di Ehlers-Danlos: una patologia insidiosa.

Presentazione di un gruppo familiare



Ann. Ital. Chir., 2010; 81: 31-35

Andrea Giordani, Gregorio Tugnoli, Salomone di Saverio, Silvia Villani, Andrea Biscardi,
Gianluca Senatore, Eleonora Giorgini, Franco Baldoni

U.O.C. Chirurgia d'Urgenza e del Trauma (Direttore Dr. F. Baldoni) Ospedale Maggiore, Bologna

The Ehlers-Danlos syndrome: an insidious pathology. Presentation of a family group.

INTRODUCTION: *Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) is an hereditary disease of the connective tissue, which may have clinical appearances varying in its severity from subclinical asymptomatic forms up to dramatic uncontrollable haemorrhage.*

MATERIALS AND METHODS: *We have observed three siblings who were carriers of vascular type EDS. They were otherwise healthy at the time of the disease presentation and have become symptomatic since then, developing severe and uncontrollable haemorrhage.*

RESULTS: *We have reported the clinical presentation of this syndrome, the clinical and laboratory characteristics, the treatment and the outcome.*

CONCLUSIONS: *Although the severity of this disease, Ehlers-Danlos Syndrome becomes symptomatic lately and suddenly in its course, often during emergency surgery for haemorrhagic shock. Several issues are raised such as the possibility for early diagnosis of this disease, the psychological features of a genetic counseling, the need for the patients to have adequate lifestyle and last but not least the risk of genetic transmission of the disease.*

KEY WORDS: Damage Control Surgery, Emergency Syndrome, Emergency Surgery, Ehlers-Danlos Syndrome, Genetic Diseases, Haemorrhagic shock, Vascular Diseases.

Introduzione

La Sindrome di Ehlers-Danlos (d'ora in poi: EDS) è un insieme di rare patologie ereditarie del connettivo, provocata da un difetto nella sintesi del collagene e che colpisce cute, legamenti, articolazioni, vasi sanguigni e altri organi.

A seconda della mutazione genetica, la trasmissione ereditaria può essere autosomica dominante o recessiva ¹ e si manifesta con ampia variabilità, passando da forme lievi ad altre potenzialmente fatali.

La prima descrizione relativa ad una malattia riconducibile alla EDS è di Ippocrate, nel 400 A.C. Nei primi anni del Novecento, Edvard Ehlers e Henri-Alexandre Danlos ne descrivono, separatamente, le caratteristiche e la riconoscono come entità nosologica distinta e nel 1936, Frederik Parkes-Weber conia l'eponimo Sindrome di Ehlers-Danlos ².

Dal 1997, Beighton et al hanno rivisto la precedente classificazione che individuava 11 varianti cliniche e genetiche ³, descrivendo sei forme, basate su criteri descrittivi che facilitano la diagnosi clinica ⁴.

Secondo la Ehlers-Danlos National Foundation (USA), 1 persona su 5000, negli Stati Uniti, risulta affetta da una forma di EDS ^{5,6} e colpisce uomini e donne nella stessa misura, senza distinzione di popolazione mendeliana ⁷.

La forma Classica (tipo I e II secondo la vecchia classificazione) e Ipermobilità (tipo III) sono le più frequenti, con una prevalenza di 1:20.000-1:40.000 e 1:10.000-1:15.000, rispettivamente.

Pervenuto in Redazione Gennaio 2010. Accettato per la pubblicazione Febbraio 2010.

Per corrispondenza: Dr. Gregorio Tugnoli, U.O. Chirurgia d'Urgenza e del Trauma, Lgo Nigrisoli 2, 40100 Bologna, Italy (e mail gregorio.tugnoli@ausl.bologna.it)

Le molteplici variabili fenotipiche che caratterizzano la EDS possono rendere difficile una corretta diagnosi, soprattutto in assenza di evidenti manifestazioni cliniche e, spesso, la diagnosi viene posta dopo un esordio drammatico con complicanze vascolari o gastrointestinali ⁸.

La forma Vascolare (tipo IV) è la variante ritenuta più pericolosa. Essa rappresenta meno del 4% di tutti i casi di EDS ed è quella che più frequentemente giunge all'intervento chirurgico in seguito a gravi complicanze quali rotture di arterie, intestino ed utero ^{9,10}.

La diagnosi clinica della EDS tipo IV (vascolare) viene posta sulla base di quattro segni: ecchimosi cutanee legate a traumi minori, cute sottile con vene visibili, facies caratteristica (naso affilato, guance escavate e apparente esoftalmo dovuto alla scarsa rappresentazione di tessuto adiposo) e rottura di arterie, utero o intestino.

La dimostrazione che colture di fibroblasti sintetizzano molecole aberranti di procollagene di tipo III oppure l'identificazione di una mutazione nel gene COL3A1, che codifica il procollagene di tipo III, rappresentano la conferma laboratoristica della sindrome.

La distribuzione prevalente del procollagene di tipo III nella cute, nelle pareti dei vasi sanguigni e degli organi cavi, spiega le manifestazioni cliniche tipiche di questa patologia.

La difficoltà nel porre una diagnosi pre-operatoria e l'esordio spesso drammatico rendono questa patologia particolarmente insidiosa: presentiamo tre casi di pazienti consanguinei giunti, in tempi successivi, alla nostra osservazione ed affetti da EDS forma "Vascolare" (tipo IV) che, inizialmente, erano stati classificati come "EDS Classica".

Materiali e Metodi

Tra il 2004 ed il 2009 abbiamo osservato tre casi di pazienti consanguinei affetti da EDS non nota al momento del primo caso osservato. Si tratta di 3 fratelli, due maschi ed una femmina, con anamnesi familiare incerta in cui veniva riportata la morte della madre per "perforazione intestinale" e di uno zio materno, deceduto in seguito a "grave emorragia", senza che si sia potuto risalire alla causa.

Vengono presentati i dati relativi al decorso chirurgico e all'aspetto anatomico-patologico.

Risultati

CASO N. 1

S.C., donna di 28 anni. In anamnesi, ripetuti interventi di varicectomia degli arti inferiori dall'età di 17 anni, un aborto spontaneo e un parto eutocico.

Visitata presso il P.S. del nostro Ospedale, riferiva comparsa da poche ore di improvviso dolore in fossa iliaca destra.

Gli esami di laboratorio evidenziavano una lieve leucocitosi (WBC 13.000/mm³) e Hgb 11,4 g/dl. L'ecografia eseguita in P.S. dimostrava la presenza di piccola falda liquida in fossa iliaca destra.

Quattro ore dopo l'ingresso in pronto soccorso, la paziente veniva sottoposta ad intervento chirurgico per sospetta appendicite acuta.

Alla laparotomia, iniziata con incisione sec. McBurney, si evidenziava infarcimento emorragico del m. obliquo-esterno con "tracimazione" di sangue da piani più profondi e un vasto ematoma retro peritoneale a destra che dislocava medialmente la cavità peritoneale.

Si procedeva, dunque, a laparotomia mediana e a clampaggio dell'a.iliaca comune di destra. La manovra permetteva di osservare fonti di sanguinamento sulla v. iliaca destra e, dopo clampaggio dei vasi iliaci, compresa l'a.iliaca comune controlaterale, numerose formazioni angiomatiche a carico dei vasi ipogastrici (arteria e vena) di cui molte attivamente sanguinanti.

L'a. iliaca interna si presentava non suturabile né rivascolarizzabile, pertanto si eseguivano legature del vaso, delle multiple formazioni angiomatiche ottenendo una parziale emostasi.

A causa delle gravi condizioni metaboliche (BE -10.9) si procedeva quindi a packing dello scavo pelvico. Durante l'intervento, durato 5 ore, venivano trasfuse 16 unità di emazie, 6000 ml di plasma, 2 pool piastrinici e 4250 ml di sangue da recupero. Al termine dell'operazione, si trasferiva la paziente in Terapia Intensiva con Hgb 12.4 g/dl.

In I giornata post-operatoria, persistendo un quadro di instabilità emodinamica, venivano trasfuse ulteriori 11 sacche di emazie, 4300ml di plasma, 2 pool piastrinici e 6000 UI di AT III.

A 48 ore dal primo intervento si procedeva a depacking. Rimosse le garze, si assisteva a comparsa di sanguinamento dalla vena iliaca sinistra che veniva suturata e si confezionava nuovo packing. Durante l'intervento, venivano trasfuse 12 unità di emazie, 2200 ml di plasma ed 1 pool piastrinico.

In III giornata dal secondo intervento, raggiunta la stabilità emodinamica, si procedeva a rimozione parziale del packing e prelievo di porzione muscolare per esame istologico. In V giornata, si completava il depacking e si giudicava soddisfacente l'emostasi ottenuta.

Nel post-operatorio venivano trasfuse 4 unità di emazie. Tre giorni dopo (11 giorni dopo l'ingresso in ospedale), si manifestava un improvviso peggioramento degli scambi respiratori, per cui si eseguiva in emergenza un'angioTC che, tuttavia, escludeva fenomeni tromboembolici.

Allo studio con fibroscopio flessibile, si osservava, a circa 3,5cm dal piano glottico, una vasta lacerazione della trachea non suscettibile di intervento chirurgico.

Due giorni dopo, si constatava il decesso della paziente. Complessivamente, durante la degenza durata 13 giorni, sono state trasfuse 43 unità di emazie, 4250 ml di sangue

da recupero, 12.500 ml di plasma, 5 pool piastrinici e 6000 u.i. di AT III.

Il referto dell'autopsia deponeva per "patologia primitiva dei tessuti connettivali" e quello dell'esame istologico sul muscolo inviata segnalava la presenza di "focolai di necrosi delle miofibre ed infiltrazione granulocitaria perinecrotica, congestione e trombosi dei piccoli vasi e diffusa infiltrazione emorragica interstiziale".

Solo dopo la morte della sorella, i due fratelli maschi superstiti si sottopongono ad accertamenti per sospetta patologia connettivale.

Il primo test elettroforetico per lo studio della sintesi e la secrezione dei collageni I, III e V dimostrava, una volta purificati i campioni dal medium e dallo strato cellulare, una normale mobilità dei collageni I e III secreti e un rapporto collagene III/collagene I conservato (0.15 per entrambi i fratelli con v.n. 0.09-0.15).

Il rapporto collagene V/collagene I risultava, invece, 0.08 per l'uno e 0.14 per l'altro (v.n. 0.16-0.22), dato che deponeva per una diminuzione della sintesi di collagene di tipo V e compatibile con EDS Classica (Tipo I e II sec vecchia classificazione).

Veniva quindi consegnato ai due pazienti un referto in cui risultavano in corso approfondimenti diagnostici per valutare la presenza dell'allele non funzionante (allele null) nei geni che codificano per il collagene tipo V (COL5A41 e COL5A2).

Nel 2007, l'analisi genetica viene ripetuta e completata dal test molecolare per il gene COL3A1. L'analisi della sequenza genica evidenziava la mutazione eterozigote G225D, che depone per EDS tipo vascolare.

CASO N. 2

A.S. uomo di 35 anni, giunge alla nostra osservazione due anni dopo (2006).

In anamnesi, veniva riferita allergia ad ASA, favismo, ripetuti interventi di varicectomia in età giovanile, riscontro di fragilità vascolare a seguito di microtraumi provocati da un gambaletto gessato confezionato per frattura da trauma.

Il paziente riferiva comparsa di dolore improvviso in ipocondrio sinistro mentre era alla guida della propria automobile, in assenza di recenti o pregressi episodi traumatici. Visitato presso il P.S. di un altro ospedale, veniva sottoposto a TC addome che dimostrava abbondante versamento libero, verosimilmente ematico, in sede periepatica e perisplenica; discreta ectasia dell'a.iliaca destra di calibro doppio rispetto alla controlaterale (2,5 cm vs 1 cm).

In considerazione del dato anamnestico di EDS (in quel momento ancora considerata di tipo Classico), il paziente veniva trasferito presso il nostro Ospedale dove è presente l'Unità di Terapia Intensiva.

All'arrivo, il malato presentava condizioni di discreta sta-

bilità emodinamica, Hgb 10 g/dl e BE (eccesso di basi) 0,9. Alla laparotomia, si osservava emoperitoneo da rottura spontanea di milza all'ilo e si procedeva a splenectomia d'emostasi. Durante l'intervento venivano trasfuse 2 unità di emazie.

Il decorso post-operatorio, peraltro regolare, si caratterizzava per la comparsa di TVP surale destra.

In VII giornata post-operatoria, il paziente veniva sottoposto a vaccinazione antipneumococcica e, in X giornata, veniva dimesso.

Dopo un anno, si manifestava laparocele in corrispondenza della ferita chirurgica mediana e si procedeva ad intervento di plastica con mesh.

A 2 anni dall'intervento di plastica addominale, il soggetto presentava recidiva di laparocele e, l'anno successivo, episodio di colica biliare.

Stante la pericolosità di sottoporlo ad intervento chirurgico, si decideva di trattare la sintomatologia con antibiotici ad ampio spettro, anti-infiammatori ed idratazione.

CASO N. 3

Nel 2009, giunge alla nostra osservazione anche il terzo fratello: A.S. di 42 anni. In anamnesi, piede varo congenito sinistro, ripetuti episodi di lussazione temporo-mandibolare e della spalla dx e, a 17 anni, peritonite stercoracea da perforazione spontanea del colon per cui venne confezionata una ciecostomia. A 20 anni, chiusura di ciecostomia, resezione ileale e colecistectomia. A 30 anni, in occasione di un episodio di occlusione intestinale, il paziente si sottoponeva ad intervento chirurgico di adesiolisi estesa.

Fisicamente, il Paziente manifestava un habitus tipico per EDS: ipermobilità delle piccole e grosse articolazioni, aracnodattilia, occhi prominenti come da apparente esoftalmo, pelle lucida ed elastica, dita affusolate, naso affilato, guance scavate.

Dopo aver sofferto di epigastralgia lieve per qualche giorno, all'aggravarsi della sintomatologia, essendo a conoscenza della patologia di base, chiamava il 118 e un'ambulanza lo trasportava al pronto soccorso di un Ospedale provinciale.

All'arrivo, i parametri vitali risultavano nella norma, ove si escluda una lieve ipertensione arteriosa (PA 150/100, FC 88, SO₂ 97%, FR 13, per cui veniva classificato come Codice 1 (non urgente).

Dopo circa 2 ore di attesa, il paziente veniva visitato e sottoposto a RX addome (negativo per aria libera e livelli idroaerei) e ad un'ecografia addominale che escludeva lesioni di organi parenchimatosi e versamenti liberi. L'aorta, esplorata per via ecografica, risultava normale.

All'improvviso, il paziente manifestava uno stato di shock con Hb 6.9 e veniva trasferito presso il nostro ospedale ove veniva immediatamente condotto in sala operatoria. Alla laparotomia, si osservava un emoperitoneo di circa 3000cc dovuto a una lesione del polo inferiore milza,

per cui si procedeva a splenectomia. Era inoltre presente un voluminoso ematoma retroperitoneale della retrocavità epiploica che dal fondo gastrico arrivava al mesocolon trasverso.

Le condizioni metaboliche del paziente mostravano marcata acidosi per cui si procedeva a confezionamento di packing retroperitoneale, della retrocavità epiploica e della loggia splenica con 10 garze.

Si eseguiva, inoltre, angioembolizzazione con spirali metalliche di un ramo dell'a. splenica sede di notevole sanguinamento.

In II giornata post-operatoria, il paziente veniva riportato in sala operatoria per eseguire depacking. Tuttavia, si apprezzava persistenza di sanguinamento a nappo della loggia splenica e della regione sottoepatica per cui si confezionava ulteriore packing.

In quarta giornata dal primo intervento, si eseguiva depacking, ma, rimosse le garze, si assisteva a profuso ed incontrollabile sanguinamento della superficie epatica.

Si rendeva pertanto indispensabile eseguire un nuovo packing. La sola sutura del piano cutaneo, dimostrava estrema fragilità dei tessuti.

Nonostante gli sforzi intrapresi, il paziente si aggravava progressivamente e dopo qualche ora se ne constatava il decesso.

In totale, sono state trasfuse 32 unità di sangue, 22 unità di plasma e 2 pool piastrinici.

Discussione

I casi presentati hanno avuto presentazioni tipiche della forma "vascolare", per la quale le cause principali di morte rispecchiano le usuali condizioni di manifestazione clinica della patologia: dissezione o rottura di arterie, rottura di intestino e organi cavi, sepsi.

Gli eventi citati, si verificano nell'80% dei quarantenni affetti da EDS vascolare, sebbene la prima complicanza si osservi, generalmente, intorno ai 25 anni ¹¹.

Per quanto riguarda l'intestino, la maggior parte delle complicanze, legate alla fragilità tissutale, si verifica a carico del colon, soprattutto nei pazienti che sono stati sottoposti ad interventi chirurgici (deiscenze di ferita, eviscerazione, emorragie da vasi addominali, fistole).

Particolarmente frequenti, nelle donne, sono le complicanze legate al parto come la rottura di utero, lacerazioni dissanguanti del perineo e della vagina o rottura di vasi al momento del parto o nel periodo immediatamente successivo con una mortalità descritta tra 11,5% e 25% ^{12,13}.

Sono inoltre descritti numerosi casi in cui i genitori di bambini affetti da EDS vengono sospettati di maltrattamenti e abusi sui minori, quando in occasioni di visite mediche, vengono riscontrate numerose ecchimosi cutanee ¹⁴.

Mentre l'aspettativa media di vita per i portatori di EDS "non-vascolare" non si discosta da quella dei soggetti sani,

per gli individui affetti da EDS vascolare di tipo IV, la vita media è di 48 anni e, generalmente, sopravvivono più a lungo i pazienti che hanno manifestazioni cliniche diverse dalle complicanze vascolari ¹⁵.

Per quanto la presentazione clinica della forma vascolare della EDS sia ben conosciuta, la presentazione del gruppo familiare in oggetto presenta alcuni spunti di discussione. Nonostante fosse proprio il fratello maggiore quello che presentava sia l'habitus più caratteristico, sia evidenti manifestazioni cliniche (tra cui una perforazione spontanea del colon a 17 anni!), questo non ha portato ad alcun sospetto e i primi accertamenti volti a determinare la presenza di alterazioni del connettivo su base genetica, sono stati eseguiti solo dopo la morte della sorella.

Fino a quel momento i due maschi hanno condotto una vita attiva assolutamente normale, tanto che il più giovane è stato skipper professionista e l'altro un attivo giocatore di calcio.

Inoltre, la ragazza ed il fratello maggiore hanno avuto una figlia ciascuno.

La figlia della donna presenta la caratteristica lassità cutanea e l'ipermotilità articolare degli affetti da EDS, tanto da apparire, a detta del suo istruttore di ginnastica artistica, estremamente agile e flessuosa. Sottoposta nel 2009 agli opportuni accertamenti, è risultata portatrice di EDS tipo vascolare. La figlia del fratello deceduto è sana.

È evidente che il non aver saputo della possibilità di trasmissione della malattia, ha portato ad avere figli in modo non del tutto consapevole in quanto la probabilità che il nascituro sia affetto da EDS di tipo IV è del 50%. Studi recenti dimostrano una trasmissione autosomica dominante, in contrasto con precedenti studi che stabilivano si trattasse di una trasmissione autosomica recessiva ¹¹.

Pertanto, diventa fondamentale la figura del consulente genetico cosicché i pazienti ed i loro familiari possano essere adeguatamente informati circa la gravità, la frequenza delle complicanze e la prognosi. La stessa diagnosi molecolare prenatale richiede procedure ostetriche che possono essere molto rischiose per queste pazienti.

Le abitudini vengono notevolmente influenzate dalla consapevolezza di essere portatori di EDS: dopo gli eventi drammatici dei propri consanguinei, il maschio superstite ha rinunciato alla attività sportiva e ad avere figli. Infine, un aspetto tecnico che emerge dai casi presentati e che ci sembra opportuno sottolineare, è l'impiego del packing anche in chirurgia d'urgenza non traumatica: nonostante l'esito infausto, il ricorso al packing si è dimostrato l'unico strumento efficace nel controllo locale del sanguinamento.

Conclusioni

I tre casi da noi osservati confermano che i pazienti affetti da EDS forma vascolare (tipo IV secondo la precedente classificazione), sono soggetti ad altissimo rischio.

Benchè non esista terapia che possa ritardare le manifestazioni della sindrome, il rilievo anamnestico influenza notevolmente l'atteggiamento terapeutico in caso di una complicanza maggiore, mentre alcune patologie normalmente trattate per via chirurgica (colecistite, appendicite, chirurgia plastica) meritano tentativi di terapia medica conservativa.

Pur considerando che gli eventi catastrofici cui sono andati incontro i nostri Pazienti si sono verificati in condizioni di assoluto riposo, è opportuno che i soggetti affetti da EDS vascolare seguano uno stile di vita adeguato e che programmino un'eventuale gravidanza in piena consapevolezza, avvalendosi della professionalità di un consulente genetico esperto.

Riassunto

INTRODUZIONE: La sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) è una patologia ereditaria del connettivo che si può presentare con manifestazioni cliniche di diversa gravità fino a drammatici episodi emorragici.

MATERIALI E METODI: Presentiamo tre casi di fratelli portatori di EDS di tipo vascolare non nota al momento del primo esordio e giunti alla nostra osservazione in tempi successivi per gravissimi quadri emorragici.

RISULTATI: Vengono descritte le modalità di esordio, i parametri rilevati, il trattamento eseguito e il decorso clinico.

DISCUSSIONE: Nonostante la gravità della patologia questa spesso giunge all'intervento in modo improvviso. Vengono discussi gli aspetti relativi alla diagnostica precoce e l'importanza di questa per adeguare le abitudini di vita e l'eventuale decisione di avere figli.

Bibliografia

- 1) Jansen LH: *Le mode de transmission de la malarie d'Ehlers-Danlos*. Journal de genetique humaine, 1995; 4:204-18.
- 2) Scully C, Langdon J, Evans J: *Marathon of eponyms : 5 Ehlers-Danlos syndrome*. Oral Diseases, 2009; 15:517-18.
- 3) Liakat A: *Ehlers-Danlos syndrome – a historical review*. British Journal of Haematology, 1997; 141:32-35.
- 4) Beighton P, De Paepe A, Danks D, et al.: *International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue*. Am J Med Genet, 1988; 29(3):581-94.
- 5) Beighton P, De Paepe AD, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ.: *Ehlers-Danlos syndrome: Revised nosology. Villefranche 1997*. Am J Med Genet. 1998; 77:31-37.
- 6) *Ehlers-Danlos National Foundation*: <http://www.ednf.org>
- 7) Pyeritz RE: *Ehlers-Danlos syndrome*. In: *Cecil Textbook of Medicine* 21st edn (eds) 2000; W.B. Saunders, Philadelphia, PA. Vol 1:1119-120.
- 8) Ceccolini E, Schwartz R: (2005) *Ehlers-Danlos syndrome* (online article). <http://www.eMedicine.com> Updated 10 February 2005. Available at: <http://www.emedicine.com/derm/topic696.htm> (accessed 23 June 2005).
- 9) Boutouyrie P, Germain DP, Fiessinger JN, et al.: *Increased carotid wall stress in vascular Ehlers-Danlos syndrome*. Circulation, 2004; 30(12):1530-535.
- 10) Maltz SB, Fantus RJ, Mellet MM, Kirby JP: *Surgical complications of Ehlers-Danlos syndrome Type IV: Case report and review of the literature*. J Trauma, 2001; 51:387-90.
- 11) Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH: *Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type*. N Engl J Med. 2000; 42(10):673-80. Erratum in N Engl J Med 2001; 344(5):392.
- 12) Rudd NL, Nimrod C, Holbrook KA, Byers PH: *Pregnancy complications in type IV Ehlers-Danlos syndrome*. Lancet 1983; i:50-53.
- 13) Walsh CA, Foley ME: *Ehlers-danlos syndrome in pregnancy*. Fetal Diagn Ther, 2008; 24(1):79. Epub 2008; May 27; commento su Fetal Diagn Ther 2008; 23(1):7-9.
- 14) Berglund B, Nordstrom G, Lutzén K: *Living a restricted life with Ehlers-Danlos syndrome* (eds). 2000; 37:111-18.
- 15) Oderich GS: *The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: A 30-year experience*. Journal of Vascular Surgery, 2005; 42(1):98-106.