

Sindrome di Ehlers-Danlos

La sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) rappresenta un gruppo eterogeneo di condizioni che condividono manifestazioni quali la fragilità del tessuto connettivo molle, correlato alla possibile insorgenza di sintomi diffusi a livello della cute, dei legamenti, delle articolazioni, dei vasi sanguigni e/o degli organi interni. Sono condizioni caratterizzate da una variabilità del quadro clinico, che può andare da condizioni di lieve iperlassità cutanea e articolare a condizioni più severe con grave disabilità fisica e gravi complicanze cliniche anche vascolari. Può essere presente una sovrapposizione della malattia con l'osteogenesi imperfetta nell'ambito di un quadro clinico misto [EDS/osteogenesi imperfetta].

In questo gruppo di malattie possiamo includere, oltre alla EDS classica, altre condizioni quali la EDS ipermobile, la EDS vascolare, la EDS muscolo-contratturale, la EDS artrocalasia, la EDS dermatosparassi, la EDS periodontale, la EDS legata all'X, la sindrome della cornea fragile, la EDS cardio-valvolare, la EDS spondilodisplastica, la EDS miopatica e la EDS cifoscoliotica.

Le diverse condizioni sono caratterizzate da differenze relativamente alla prevalenza, alla modalità di trasmissione e ai geni associati.

Ehlers-Danlos classica

La EDS classica (tipo 1 e 2), caratterizzata da una prevalenza stimata di 1:30.000, è caratterizzata dalla presenza di criteri maggiori nella diagnosi quali iperestensibilità della cute, cicatrici cutanee atrofiche da fragilità del tessuto e iperlassità articolare, cui si può aggiungere, tra i sintomi minori, la presenza di tumori molluscoidi, sferoidi sottocutanei, sublussazioni articolari, ipotonia muscolare. La EDS classica rappresenta una condizione, nella maggior parte dei casi, a trasmissione autosomica dominante. In circa il 35% dei casi si associa a difetti nella sintesi del collagene V (costituito dall'associazione di due catene alfa1 e alfa2). Tale condizione è stata infatti, nella maggior parte dei casi, associata a varianti patogenetiche nei geni COL5A1 e COL5A2, che codificano le catene alfa1 e alfa2 del collagene V. In casi rari è descritta una trasmissione autosomica recessiva, associata alla presenza di mutazioni nel gene che codifica la tenascina X, una proteina della matrice extracellulare.

Ehlers-Danlos vascolare

La EDS vascolare (tipo 4) è caratterizzata spesso dalla presenza di aspetti facciali caratteristici (acrogeria), da cute translucida e vasi sottocutanei visibili a livello del torace e della parte inferiore della schiena e gravi complicazioni uterine, intestinali e arteriose. Sono tipiche le dissezioni delle arterie vertebrali e delle carotidi nei loro segmenti extra- e intracranici (fistole carotido-cavernose). Esiste un elevato rischio di ricorrenza delle perforazioni dell'intestino. La gravidanza aumenta la probabilità di una rottura vascolare o uterina. Ha una prevalenza di 1:50.000-200.000. Tale condizione è trasmessa in modo autosomico dominante ed è associata a mutazioni nel gene COL3A1, codificante la catena alfa1 del collagene III.

Ehlers-Danlos ipermobile

La EDS ipermobile (tipo 3) è generalmente considerata il tipo meno grave di EDS, sebbene non si possa escludere l'eventuale presenza di complicanze cliniche principalmente muscolo-scheletriche. È una condizione geneticamente eterogenea caratterizzata da una prevalenza di 1-5:10.000.

Altri tipi di Ehlers-Danlos

Gli altri tipi di EDS inclusi nel gruppo delle sindromi di Ehlers-Danlos sono condizioni più rare (prevalenza <1:1.000.000).

Diagnosi e Diagnosi differenziale

La diagnosi si basa sulla valutazione delle manifestazioni cliniche e della storia familiare. Sulla base della estrema variabilità del quadro clinico e della diagnosi differenziale con altri disordini ereditari del tessuto connettivo, la diagnosi può essere difficile da stabilire. A tal fine, la disponibilità di criteri classificativi (Beighton e coll. 1998; Malfait F e coll. 2020; Byers e coll. 2017) sono di supporto nella valutazione del quadro clinico.

La caratterizzazione genetica ha un ruolo molto importante nella definizione della diagnosi nei quadri clinici in cui questa non sia raggiunta sulla base delle sole manifestazioni cliniche. L'analisi genetica può essere focalizzata ai soli geni associati allo specifico tipo di EDS sospettato o estendersi a un pannello più ampio di geni associati ai quadri clinici in diagnosi differenziale (COL5A1, COL5A2, COL3A1, C1R, C1S, PLOD1, B4GALT7, CHST14, FN1, COL1A1, COL1A2, ADAMTS2, TNXB, SLC39A13, FKBP14, B3GALT6, FLNA, AEBP1). Quest'ultima possibilità è consentita dalla disponibilità di tecnologie di sequenziamento ad elevata produttività (next generation sequencing) sulla base della valutazione clinica.

La diagnosi genetica prenatale o presintomatica è possibile nelle famiglie nelle quali è stata identificata la mutazione responsabile della malattia.

Per le caratteristiche della malattia, la gestione del paziente è multidisciplinare e si avvale della consulenza di diversi specialisti: cardiologo, genetista, reumatologo, oculista, ginecologo, internista, chirurgo, pediatra.

Una corretta diagnosi di sindrome di Ehlers-Danlos è fondamentale per la gestione clinica e terapeutica del paziente che ne consenta una migliore qualità e aspettativa di vita.