



## :: Sindrome di Ehlers-Danlos tipo IV

- Questo documento è una traduzione delle raccomandazioni francesi redatte dal Dr. Franck, revisionate e pubblicate da Orphanet nel 2009.
- Alcune delle procedure menzionate, in particolare nella sezione dedicata ai trattamenti farmacologici, potrebbero non essere disponibili in uno specifico paese.

### Sinonimi :

Sindrome di Ehlers-Danlos tipo vascolare (EDS vascolare), EDS IV, sindrome di Sack-Barabas

### Definizione :

Malattia genetica a trasmissione autosomica dominante, secondaria a una mutazione del gene COL3A1, che codifica il collagene tipo 3. Determina una **fragilità** strutturale **degli organi ricchi di collagene tipo 3: arterie, vene, intestino, polmoni, cute, fegato e milza.**

### Ulteriori informazioni :

[Consultare la scheda in Orphanet](#)

Menu	
Scheda di regolamentazione in regime d'urgenza ed emergenza	Raccomandazioni per le emergenze ospedaliere
<a href="#">Sinonimi</a>	<a href="#">Raccomandazioni in urgenza</a>
<a href="#">Meccanismi</a>	<a href="#">Interazioni farmacologiche</a>
<a href="#">Rischi particolari in situazioni di urgenza</a>	<a href="#">Anestesia</a>
<a href="#">Terapie a lungo termine prescritte di frequente</a>	<a href="#">Misure preventive</a>
<a href="#">Insidie</a>	<a href="#">Misure terapeutiche complementari e ricovero</a>
<a href="#">Caratteristiche della presa in carico medica pre-ospedaliera</a>	<a href="#">Donazione di organi</a>
<a href="#">Ulteriori informazioni</a>	<a href="#">Numeri in caso di urgenza</a>
	<a href="#">Riferimenti bibliografici</a>

# Scheda di regolamentazione in regime d'urgenza ed emergenza

## Informazioni per il paziente affetto da sindrome di Ehlers-Danlos tipo 4

### Sinonimi

- ▶ Sindrome di Ehlers-Danlos tipo vascolare (EDS vascolare), EDS IV, sindrome di Sack-Barabas

### Meccanismi

- ▶ malattia genetica a trasmissione autosomica dominante che causa un'anomalia strutturale del collagene tipo 3 e fragilità in determinati tessuti: arterie, vene, intestino, polmoni, cute, fegato e milza.

### Rischi particolari in situazioni di urgenza

- ▶ dissezione o rottura arteriosa spontanea (prima causa di mortalità)
- ▶ pneumotorace, pneumomediastino: spontanei o iatrogeni, legati a ventilazione meccanica o approccio alla vena cava superiore centrale
- ▶ rottura intestinale
- ▶ esoftalmo pulsatile dovuto alla formazione di una fistola carotido-cavernosa
- ▶ rottura dell'utero durante la gravidanza, il parto o il post-parto

### Terapie a lungo termine prescritte di frequente

- ▶ beta-bloccanti
- ▶ trattamento preventivo in corso di validazione: celiprololo

### Insidie

- prestare attenzione a eventuale dolore toracico o addominale
-  - prestare attenzione a eventuali esami vascolari invasivi
- assenza di familiarità con conseguente ritardo nella diagnosi delle complicanze

### Caratteristiche della presa in carico medica pre-ospedaliera

- ▶ evitare l'ipertensione in caso di lesioni vascolari: PAS target < 120mmHg
- ▶ evitare approcci arteriosi e l'approccio della succlavia
- ▶ le iniezioni intramuscolari sono controindicate
- ▶ l'intubazione tracheale deve essere atraumatica
- ▶ la misurazione della temperatura per via rettale è controindicata
- ▶ laddove si sospetti una complicanza associata alla sindrome di Ehlers-Danlos tipo vascolare, indirizzare il paziente a un centro analisi in grado di eseguire un'angio-TAC o RM.

### Ulteriori informazioni

- ▶ [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

## Raccomandazioni per le emergenze ospedaliere

- **Chiedere al paziente la documentazione clinica**, essenziale per la presa in carico in una situazione d'urgenza (resoconto delle lesioni preesistenti, medici referenti, consigli specifici sulla presa in carico).
-  - Quando si sospetta una complicanza acuta, si raccomanda ai medici di **contattare telefonicamente il Centro di riferimento o uno dei Centri di trattamento specialistico prima di proporre trattamenti o esami chirurgici**. È meglio che tali trattamenti o esami siano eseguiti presso un centro specializzato dove il personale è ben consapevole dell'estrema difficoltà della presa in carico di questi pazienti.

### Raccomandazioni in urgenza

#### Situazioni di emergenza:

- ▶ Accidenti arteriosi
- ▶ Episodi gastrointestinali
- ▶ Complicazioni ostetriche
- ▶ Accidenti respiratori
- ▶ Fistola carotido-cavernosa spontanea

#### 1. Accidenti arteriosi

Possibilità di **rottura e dissezione arteriosa, nella maggior parte dei casi senza fattore scatenante. La rottura arteriosa spontanea è la prima causa di mortalità** tra i pazienti affetti da EDS vascolare (78,5% dei casi). Tali accidenti arteriosi sono rari durante l'infanzia. Il 25% dei pazienti subisce un evento iniziale prima dei 20 anni di età e l'80% entro i 40 anni.

-  - Si deve sospettare di qualsiasi sindrome dolorosa insolita, in particolar modo di tipo toracico e addominale, che deve essere considerata un'emergenza con pericolo di vita.

#### ▶ Misure diagnostiche d'urgenza

- **Angio-TAC o RM**: si tratta di **esami di prima elezione** che devono essere svolti anche se il quadro clinico migliora o i sintomi sembrano essere meno significativi. Le **iniezioni con il mezzo di contrasto** devono essere praticate a **bassa pressione** (vedere sotto).

#### ▶ Misure terapeutiche immediate

- **Se si sospetta o è confermata** la presenza di **un accidente arterioso, fornire sempre il trattamento medico** di prima elezione: riposo, analgesia, compressione esterna di un ematoma o trasfusione sanguigna.
- **Controllo ottimale della pressione arteriosa (PAS < 120 mmHg)** con l'utilizzo di calcio-antagonisti, che non rallentano il ritmo cardiaco, e di beta-bloccanti (a meno che il paziente non sia in stato di shock).
- **Esami vascolari invasivi**, possibile causa di complicanze arteriose: **solo per le emergenze con pericolo di vita** (embolizzazione selettiva), eseguiti preferibilmente in un **contesto specialistico**.
- Data la fragilità vascolare, **la chirurgia è l'ultima opzione** (mortalità: 19-44%). In tal caso, occorre eseguire preferibilmente una procedura diretta (legatura arteriosa con clip) rispetto alla chirurgia ricostruttiva.

## 2. Episodi gastrointestinali

Complicanze gastrointestinali comuni: **rottura spontanea** del colon sigmoideo (80%), meno frequentemente rottura dell'intestino tenue e dello stomaco. Sono stati descritti casi di rottura spontanea della milza o del fegato.

### ▶ Misure diagnostiche d'urgenza

- **TAC addominale:** in presenza di addome acuto, che può essere compatibile con un quadro di perforazione gastrointestinale o di rottura di un vaso sanguigno.
- A causa del rischio di rottura del tratto gastrointestinale, **la colonscopia è controindicata.**

### ▶ Misure terapeutiche immediate

- In caso di peritonite da perforazione, l'intervento chirurgico è il trattamento di prima linea:
  - ai fini dell'anestesia occorre sempre tenere presente la fragilità dei tessuti (vedere sotto)
  - colectomia secondo Hartmann, che permette di limitare le complicanze post-operatorie (allentamento delle suture, perdite anastomotiche, fistole, accidenti arteriosi).

## 3. Complicazioni ostetriche

La gravidanza è una situazione a rischio: si registra **un'elevata mortalità materna**, stimata all'11,5%, dovuta alla **rottura arteriosa o dell'utero durante la gravidanza, il parto e il post-parto**; l'esordio può essere tardivo.

### ▶ Misure terapeutiche immediate

- **Il parto cesareo** è preferibile al parto per via vaginale. È necessario tenere sotto osservazione la paziente in ospedale per un periodo prolungato.
- **L'anestesia peridurale è controindicata.**
- **In caso di parto per via vaginale**, occorre prendere delle misure per **rafforzare il perineo.**
- L'uso del **forcipe non è permesso.**

## 4. Accidenti respiratori

Possibile insorgenza di **pneumotorace** e **pneumomediastino** spontaneo. Tali eventi sono anche favoriti dalla ventilazione meccanica a pressione positiva e dal posizionamento di accessi venosi centrali per via succlavia.

### ▶ Misure diagnostiche d'urgenza

- La presenza di dolore toracico, anche atipico, deve suggerire la diagnosi, giustificando ulteriori **indagini radiologiche.**

### ▶ Misure terapeutiche immediate

- Pneumotorace incompleto: semplice osservazione in un contesto specialistico.
- **Pneumotorace completo: accurato drenaggio pleurico.** Evitare bruschi cambiamenti di pressione durante il drenaggio.
- **Analgesia**

## 5. Fistola carotido-cavernosa

**Complicanza relativamente comune**, con la particolarità di essere **spontanea nella maggior parte dei casi.** È necessario un **trattamento urgente** poiché si tratta di una complicanza potenzialmente fatale che potrebbe compromettere la vista.

### ▶ Misure diagnostiche d'urgenza

- **Possibili sintomi:** esoftalmo pulsatile, pulsazione percepita dal paziente, dilatazione delle vene episclerali con chemosi.

### ▶ Misure terapeutiche immediate

- Tali casi devono essere **presi in carico da un centro specializzato**, tenendo presente **la morbilità e la mortalità associate a una procedura di embolizzazione**, anche se programmata.

## Interazioni farmacologiche

- ▶ Occorre tenere presente la terapia abituale del paziente, in genere spesso sottoposto a una terapia con beta-bloccanti a lungo termine.

## Anestesia

- ▶ **Evitare l'intubazione orotracheale per non ferire il tratto orotracheale** e, laddove possibile, **preferire la ventilazione con maschera o la maschera laringeale**. Se è necessario intubare, occorre farlo con l'assistenza di un medico esperto.
- ▶ **Dato l'elevato rischio di pneumotorace, evitare**, laddove possibile, **la ventilazione a pressione positiva**.
- ▶ **Prevenire e trattare gli episodi ipertensivi** durante l'induzione, l'intubazione e al risveglio.
- ▶ **In linea di principio, l'applicazione di cateteri venosi centrali per via succlavia è controindicata**. L'accesso centrale è possibile in caso di emergenza con rischio di vita, usando la via femorale e giugulare interna, ma la procedura deve essere eseguita sotto controllo ecografico. Un'alternativa meno rischiosa potrebbe consistere in un accesso venoso centrale attraverso una vena periferica del braccio o la vena giugulare esterna.
- ▶ **L'anestesia peridurale è controindicata**.
- ▶ **In linea di principio, l'uso perioperatorio dei beta-bloccanti deve essere discusso in caso di procedure chirurgiche programmate**.

## Misure preventive

- ▶ **Gli sforzi tesi a contrastare il ritardo nella diagnosi delle lesioni** potenzialmente fatali devono avere la priorità nel caso di pazienti affetti da EDS vascolare, soprattutto **in assenza di un trattamento preventivo convalidato**.
- ▶ È essenziale limitare i rischi iatrogenici **evitando la puntura arteriosa e l'iniezione con mezzo di contrasto ad alta pressione (TC)**.
- ▶ Quando è confermata la presenza di una lesione arteriosa, **è fondamentale un controllo ottimale della pressione arteriosa (PAS <120 mmHg)**.
- ▶ **Discutere l'eventualità di un parto cesareo** pretermine.

## Misure terapeutiche complementari e ricovero

- ▶ **L'emogasanalisi e la raccolta di campioni arteriosi sono controindicate**.
- ▶ Le **iniezioni intramuscolari sono controindicate**.
- ▶ La **misurazione della temperatura per via rettale e i wash-out non sono permessi**.
- ▶ **Evitare la stipsi** (lassativi blandi a base di glicole polietilenico).

## Donazione di organi

A fronte delle attuali conoscenze, non vi sono dati sulla donazione di organi per il trapianto. Ciò nonostante, tenendo presente la fragilità dei tessuti secondaria all'anomalia del collagene tipo 3, oltre alla possibilità di rottura arteriosa e degli organi, **la donazione di organi a scopo di trapianto è controindicata**.

## Numeri in caso di urgenza

Centri ed unità di riferimento regionali e nazionali accreditati dal Ministero della Salute per la presa in carico della sindrome di Ehlers-Danlos tipo IV:

### ▶ LAZIO

#### ■ **Policlinico di Tor Vergata**

Cattedra di Cardiocirurgia

Viale Oxford 81 – 00133 ROMA

Telefono 39 06 20903537 – email segreteria cardiocirurgia@uniroma2.it

Pr CHIARIELLO Luigi - email [lchiariello@tiscali.it](mailto:lchiariello@tiscali.it)

### ▶ LOMBARDIA

#### ■ **Azienda Ospedaliera «Luigi Sacco»**

Centro Malattie Rare Cardiologiche

Via Giovan Battista Grassi 74 – 20154 MILANO

Telefono 39 02 39042279 – fax 39 02 390422571  
Dr PINI Alessandro - Email [centromalattierare@hsacco.it](mailto:centromalattierare@hsacco.it)

- **Fondazione IRCSS Policlinico «San Matteo»**  
Centro Malattie Genetiche Cardiovascolari  
Piazzale Golgi 19 – 27100 PAVIA  
Telefono 39 0382 501206 – fax 39 0382 501893  
Pr ARBUSTINI Eloisa - email [e.arbustini@smatteo.pv.it](mailto:e.arbustini@smatteo.pv.it)

#### ▶ PUGLIA

- **IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza**  
Poliambulatorio «Giovanni Paolo II»  
U.O. di Emostasi e Trombosi  
Viale Padre Pio – 71013 SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)  
Telefono/fax 39 0882 416273  
Dr.ssa GRANDONE Elvira - email [e.grandone@operapadrepio.it](mailto:e.grandone@operapadrepio.it)

### Riferimenti bibliografici

- ▶ Perdu J, Boutouyrie P, Lahlou-Laforet K, Khau Van Kien P, Denarie N, Mousseaux E et al. **Vascular Ehlers-Danlos syndrome**. Presse Med 2006;35:1864-1875.
- ▶ Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. Orphanet J Rare Dis 2007;2:32 -
- ▶ Beighton P, of 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.
- ▶ 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;342:673-680.

*Queste raccomandazioni sono state elaborate in collaborazione con il Dr. Michael Frank, Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares, Hôpital Européen Georges Pompidou, Parigi e del Dr. Gilles Bagou SAMU-69 Lione, e convalidate da un Comitato di lettura composto da: Prof. Jeunemaître (Génétique, Centre de Référence des Maladies Vasculaire Rares), Prof. Fiessinger (Médecine Vasculaire/HTA), Prof. Emmerich (Médecine Vasculaire/HTA), Dr. Messas (Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares), HEGP, Parigi e dal Dr. Boucand, rappresentante dell'Association Française des Syndromes d'Ehlers-Danlos [Associazione francese delle sindromi di Ehlers-Danlos, AFSED].*

Data di realizzazione: 07 dicembre 2009

*Queste linee guida sono state validate e adattate alla situazione italiana grazie alla collaborazione della Dr.ssa Maria Cristina Digilio, Ospedale Pediatrico «Bambino Gesù», Roma.*

Data di traduzione : luglio 2012

Queste raccomandazioni sono state tradotte grazie al sostegno finanziario di Shire. 