



AZIENDA OSPEDALIERA SAN CAMILLO-FORLANINI

UOC Laboratorio di Genetica Medica

Medico responsabile: dr. Marco Castori - tel. 065870-4355/4622 - m.castori@scf.gov.it
Padiglione Morgagni I Piano - Circovallazione Gianicolense 87 - 00152 Roma



AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA POLICLINICO UMBERTO I

Centro Malattie Rare Displasie Scheletriche

Medico responsabile: dr. Mauro Celli - tel. 0649979251 - rare.osteodistrofie@policlinicoumberto1.it
Dipartimento di Pediatria, Edificio 36-37, Piano 1 e Piano 2 - Viale Regina Elena 324 - 00161 Roma



FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI

UOC Ortopedia

Medico responsabile: dr.ssa Raffaella Marrocco - tel. 063381344 - iclor2@rm.unicatt.it
Piano 7, Ala B - Piano 5, Ala L - Largo A. Gemelli 8 - 00168 Roma



IRCCS OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

UOC Ortopedia

Medico responsabile: dr. Leonardo Oggiano - tel. 06 68593333 - leonardo.oggiano@opbg.net
Padiglione ex Diabetarium, Ambulatorio Pediatrico - Via Torre di Palidoro snc - 00054 Fiumicino (RM)

SINDROMI DI EHLERS-DANLOS (e patologie correlate) PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di Marzo 2016 a cura di tutti i centri coinvolti)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Strumenti per la diagnosi	4
3. Terapia	8
4. Controlli di salute	11
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti	13
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali	14
7. Rapporti con le Associazioni	15
Bibliografia	16

1. Inquadramento della malattia

1.1 Introduzione

Le sindromi di Ehlers-Danlos (SED; codice di esenzione: RN0330) comprendono un gruppo eterogeneo di patologie ereditarie sistemiche 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.

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; Castori et al., 2014) 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 ipermobile e la sindrome da ipermobilità articolare dovrebbero essere intese come il risultato di una variabilità fenotipica all'interno della stessa entità patologica.

Tabella 1.1. Classificazione delle Sindromi di Ehlers-Danlos.

Variante	Eredità	Gene/i
<i>Maggiore</i>		
Classica	AD	<i>COL5A1, COL5A2</i>
Ipermobile/sindrome da ipermobilità articolare	AD ?	Sconosciuto ¹
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>
Muscolocontratturale	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.		
¹ : sono state descritte singole famiglie con mutazioni in <i>COL3A1</i> e <i>TNXB</i> .		

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 PDTA può ritenersi valida anche per queste patologie, in gran parte non incluse nel D.M. 271/2001 in materia di "malattie rare".

Tabella 1.2. Patologie Ereditarie Sistemiche del Tessuto Connettivo "Affini".

Condizione	Eredità	Gene/i
Sindrome di Loeys-Dietz	AD	TGFRB1, TGFRB2, TGFRB3, SMAD3
Sindrome di Shprintzen-Goldberg	AD	SKI
Sindrome del meningocele laterale	AD	NOTCH3
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 Bary (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 presentano una significativa sovrapposizione con una o più varianti SED.

Il triennio 2015-2017 è teatro di una iniziativa internazionale di revisione globale della nosologia e del processo diagnostico di tutte le forme attualmente note di SED. Al momento della stesura del presente documento, tale revisione non è ancora disponibile e per questo in esso è utilizzata la "vecchia" nosologia.

1.3 Epidemiologia

Le SED sono patologie largamente sottodiagnosticate, soprattutto le varianti classica ed ipermobile. Per questa ragione non sono al momento disponibili stime epidemiologiche verosimili. In passato, è stata proposta una prevalenza complessiva di circa 1/5.000 (Beighton e coll., 2012), ma la frequenza cumulativa di tutte le varianti SED è ragionevolmente più alta. Altri autori hanno proposto una frequenza di 0,75-2% per qualunque forma "sintomatica" di ipermobilità articolare generalizzata (Hakim e Sahota, 2006). Benché sia attualmente accettato che la SED ipermobile sia la forma più frequente di SED, certamente non tutti gli individui con sintomi associati o associabili all'ipermobilità articolare generalizzata ne sono affetti. Pertanto, la frequenza complessiva della SED nella popolazione generale è verosimilmente superiore a 1/5000 ma certamente inferiore a 1/133. Considerando che comunque la SED è un gruppo eterogeneo di condizioni ereditarie, la definizione di "malattia rara" è, al momento, ancora accettabile per ciascun sottotipo, incluse le varianti classica ed ipermobile.

2. Strumenti per la diagnosi

2.1 Valutazione dell'iper mobilità articolare

L'iper mobilità articolare è sicuramente la componente clinica più caratteristica, sebbene non specifica, delle SED. Investigare l'iper mobilità articolare consiste essenzialmente nel misurare l'escursione (o *range of motion* – ROM) delle articolazioni di interesse. Nelle SED l'iper mobilità 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 2.1.).

Tabella 2.1. 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° ¹
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).	
¹ : 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 "iper mobili" e "non iper mobili". 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 2.2.).

Tabella 2.2. 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
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.

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 ipermobilità articolare generalizzata. Tale limite è valido per la classificazione di Villefranche (Beighton e coll., 1998), mentre i criteri di Brighton per la sindrome da ipermobilità 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 ipermobili (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 ipermobilità articolare e disabilità correlata ai sintomi associati. Nella Tabella 4 sono state comunemente proposte alcune modifiche non ufficiali al computo dell'indice in base ad alcune di queste variabili.

2.2 Revisione della letteratura

Come riportato, gran parte delle varianti SED necessitano, dopo la formulazione dell'ipotesi diagnostica clinica, di una formale conferma di laboratorio (Meyer e coll., 2012). Benché attualmente tale conferma avvenga nella maggior parte dei casi tramite test genetico, in alcune delle varianti più comuni esistono metodiche di conferma non molecolari come riportato in Tabella 2.3. Questo discorso è ovviamente valido per tutte le varianti tranne quella ipermobile (e la SED con parodontopatia), per la quale non è ancora disponibile alcun test di laboratorio di conferma.

Tabella 2.3. Definizione della diagnosi per sottotipo.

Metodo	SEDi	SEDc ¹	SEDv	SEDcs	SEDa	SEDd	SEDDt	Altre varianti ²
Criteri diagnostici clinici	+	+	+	+	+	+	-	-
Test biochimico ³	-	+	+	+	+	+	-	-
Istologia/ultrastruttura ⁴	- ⁵	+	-	-	+	+	+	-
Analisi molecolare	-	+	+	+	+	+	+	+
Dosaggio urinario	-	-	-	+ ⁶	-	-	-	-

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: esclude la variante con parodontopatia. ³: i test biochimici vengono eseguiti con elettroforesi dei collageni 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 immunistochimica/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 2.4) (Beighton e coll., 1998).

Tabella 2.4. Criteri di Villefranche per le Varianti Maggiori di Sindrome di Ehlers-Danlos.

Variante	Criteri maggiori	Criteri minori
Classica	Cute iperelastica Cicatrici "a carta di sigaretta" Ipermobilità articolare (generalizzata) ¹	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
Ipermobile	Cute iperelastica e/o soffici e vellutate Ipermobilità articolare generalizzata	Dislocazioni articolari ricorrenti Dolore cronico agli arti/articolazioni Storia familiare positiva
Vascolare	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
Cifoscoliotica	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 <i>Habitus</i> marfanoide Microcornea Osteopenia/porosi Storia familiare positiva
Artrocalasica	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
Dermatosparassi	Fragilità cutanea marcata Ridondanza cutanea	Consistenza soffice della cute Facile formazione di ecchimosi Rottura prematura della membrana amniotica Ernie addominali di grandi dimensioni
<p>¹: indice di Beighton $\geq 5/9$.</p> <p>Nota: 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 2.5.) (Grahame e coll., 2000).

Tabella 2.5. Criteri di Brighton per la Sindrome da Ipermobilità Articolare.

Criteri maggiori
Indice di Beighton $\geq 4/9$
Artralgie per >3 mesi in >4 articolazioni
Criteri minori
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
Nota 1: il primo criterio maggiore ed il primo minore, così come il secondo maggiore ed il secondo minore sono mutualmente esclusivi.
Nota 2: 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).
Nota 3: 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).

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) Tramadolo, 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 μg 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. Controlli di salute

Ciascuna variante di SED è patologia sistemica. Pertanto, la prima valutazione dovrebbe essere eseguita da un pediatra con esperienza in ambito di patologie ereditarie (pazienti pediatrici) e/o da un medico genetista (pazienti pediatrici e/o adulti). La prima valutazione avviene in regime ambulatoriale e può 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, al paziente vengono spesso prescritti 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) comprendono (Tabella 4.1):

Tabella 4.1. Accertamenti di base successivi alla diagnosi.

Indagine	SEDi	SEDC ¹	SEDv ²	SEDcs ³	SEDA	SEDD
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 ⁴	+	+	+	+	+	+

MOC, mineralometria ossea computerizzata; 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; 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.

Per tutte le forme di SED, salvo la variante ipermobile, la diagnosi clinica deve essere confermata da test genetico con identificazione di mutazione patogena in uno dei geni associati. Una volta confermata la diagnosi, ciascun paziente, in base alle specifiche patologiche messe in evidenza dal *case manager* (pediatra o medico genetista) viene sottoposto ad una o più valutazioni specialistiche (Tabella 4.2.).

Tabella 4.2. Valutazioni Specialistiche Utili Successive alla Conferma della Diagnosi

Area pediatrica	Area adulta
Neuropsichiatra infantile/neurologo pediatra	Fisiatra/neuroriabilitatore
Ortopedico/reumatologo pediatra	Reumatologo
Cardiologo pediatra	Cardiologo/internista
Dermatologo pediatra	Dermatologo
Psicologo dell'età evolutiva	Psicologo clinico/neuropsicologo

Al confronto tra vari specialisti, che può avvenire anche in differita mediato dalla comunicazione scritta o telefonica tra gli stessi, segue (i) l'eventuale individuazione di ulteriori indagini mirate a quantificare meglio il grado di compromissione generale dello stato di salute e della funzionalità residua e (ii) la definizione di una scala personalizzata di priorità assistenziali. Le problematiche a medio e lungo termine del paziente affetto da SED possono essere spesso suddivise tra manifestazioni neurologiche e del neurosviluppo, cardiovascolari, muscolo scheletriche e viscerali/pelviche. A seconda della stratificazione dei sintomi cronici e dei rischi, per ciascun paziente, in età pediatrica ed adulta, possono essere individuati team di trattamento e/o monitoraggio come riassunti a titolo di esempio nelle Tabelle 4.3. e 4.4.

Tabella 4.3. Micro-Aree Assistenziali (Area Pediatrica).

Disturbo dello sviluppo della coordinazione ¹	Dolore cronico-ricorrente e/o fatica	Ectasia dell'aorta ²	Scarso accrescimento
Neuropsichiatra infantile	Fisiatra pediatra	Cardiologo pediatra	Gastroenterologo pediatra
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		
1: o, più raramente, ritardo globale dello sviluppo. 2: o altra anomalia ecocardiografica clinicamente rilevante.			

Tabella 4.4. Micro-Aree Assistenziali (Area Adulti).

Dolore cronico-ricorrente e/o fatica	Cefalea	Rischio cardiovascolare aumentato	Patologia funzionale viscerale
Fisiatra	Neurologo	Cardiologo	Gastroenterologo
Neurologo	Gnatologo	Cardiochirurgo ¹	Medico nutrizionista
Terapista del dolore	Otorinolaringoiatra	Chirurgo vascolare ¹	Pneumologo
Medico dello sport	Oculista	Radiologo interventista ¹	Urologo
Psicologo clinico	Fisioterapista	Neurochirurgo ¹	Ginecologo
Fisioterapista			Fisioterapista
Terapista occupazionale			Dietista
1: specialisti necessari solo in forme con fragilità dei grossi e medi vasi, principalmente SED vascolare e cifoscoliotica e sindromi di Loey-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, che da parte del singolo *case manager*. Gran parte delle necessità assistenziali dei pazienti SED può essere gestita in ambulatorio.

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

Il primo sospetto di patologia generalmente viene formulato nel territorio, per la presenza di uno o più degli elementi clinici attualmente ritenuti tipici delle SED. In ciascuna delle quattro strutture ospedaliere incluse nella rete della Regione Lazio è presente almeno uno professionista in grado di valutare la consistenza di tale sospetto ed avviare, in caso, il percorso di accertamenti necessari per una corretta diagnosi e di presa in carico ospedaliera e/o nel territorio. Attualmente, il centro regionale con maggiore esperienza è il servizio ambulatoriale della UOC Laboratorio di Genetica Medica della AO San Camillo-Forlanini. In caso di difficoltà diagnostiche o problematiche assistenziali complesse, generalmente i referenti degli altri tre centri di riferimento orientano il paziente ad una valutazione specialistica presso l'ambulatorio di Genetica Medica dell'AO San Camillo-Forlanini. In questa sede viene stabilita con certezza la diagnosi e per questo, in casi selezionati, è necessaria l'esecuzione del test genetico. Tale indagine, previo consenso informato e prelievo di sangue periferico, viene solitamente eseguita presso un laboratorio della rete regionale o ad essa convenzionata (ad es., UOC Laboratorio di Genetica Medica, IRCCS-Ospedale Pediatrico Bambino Gesù). Talvolta è necessaria la collaborazione con altri centri extraregionali come il Laboratorio di Citogenetica e Genetica Molecolare dell'Università degli Studi di Brescia o la UO Laboratorio di Genetica Medica dell'AO Papa Giovanni XXIII di Bergamo. Oltre alla definizione clinico-genetica della diagnosi, presso l'ambulatorio di Genetica Medica dell'AO San Camillo-Forlanini, al paziente ed alla famiglia vengono forniti la consulenza genetica, le indicazioni generali per la prevenzione secondaria delle più comuni complicanze, indicazioni terapeutiche di base per le problematiche mucocutanee, neurologiche (astenia e dolore muscoloscheletrico) ed osteoarticolari, le prescrizioni di accertamenti e visite specialistiche ritenute necessarie e fissato un programma di follow-up. Gli accertamenti e le visite specialistiche selezionate al momento vengono eseguite ambulatorialmente presso altri servizi e strutture. Data l'estrema eterogeneità delle indagini teoricamente necessarie, le varie strutture ospedaliere incluse nella rete regionale offrono servizi diversi utili in casi selezionati. Ad esempio, presso la AOU Policlinico Umberto I è attivo un servizio ambulatoriale e di Day Hospital per i pazienti pediatrici, un servizio di prima valutazione fisiatrica per pazienti pediatrici ed adulti con possibilità di presa in carico ed un ambulatorio gastroenterologico dedicato alle complicanze funzionali. E' in corso l'implementazione della rete regionale con l'arruolamento di un numero sempre crescente dei servizi specialistici mancanti.

L'accesso ai quattro servizi di prima valutazione avviene tramite prenotazione telefonica ai recapiti riportati in prima pagina. In particolare, per una prima visita di genetica medica presso la UOC Laboratorio di Genetica Medica dell'AO San Camillo-Forlanini sarà sufficiente chiamare i numeri 0658704355 o 0658704622 tra le 10.00 e le 12.30, dal lunedì al venerdì, e prenotare una "visita genetica specialistica" per l'ambulatorio dedicato all'ipermobilità articolare e sindromi di Ehlers-Danlos (che solitamente avviene di martedì). In sede di visita verrà stabilito il piano di accertamenti e valutazioni necessario per la definizione diagnostica prima e, successivamente, per la presa in carico.

6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

- Centro Connettivopatie Ereditarie e Sindromi di Ehlers-Danlos
U.O. di Dermatologia
Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia
Riferimenti: dr.ssa Marina Venturini, prof.ssa Marina Colombi

- The Hypermobility Unit
Hospital of St. John and St. Elizabeth
London
Riferimento: prof. Rodney Grahame

- Groupe d'Etude et de Recherche du Syndrome Ehlers-Danlos
Association UNION-FMC
Paris
Riferimento: prof. Claude Hamonet

- Center for Medical Genetics
Ghent University Hospital
Belgium
Riferimenti: dr.ssa Fransiska Malfait, prof. Paul Coucke

7. Rapporti con le Associazioni

ONLUS C.E.D.I. – Clinici Ehlers-Danlos Italia
Associazione Nazionale pazienti affetti da sindrome di Ehlers-Danlos
<http://www.cedi-onlus.org/>

EDNF – Ehlers-Danlos National Foundation
Associazione Americana pazienti affetti da sindrome di Ehlers-Danlos
<http://www.ednf.org/>
Nota: in corso di fusione con la Ehlers-Danlos Support UK nella Ehlers-Danlos Society

Bibliografia

- 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.
- 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.
- Beighton P, Grahame R, Bird H. *Hypermobility of joints. Fourth edition. Springer-Verlag: Londra, 2012.*
- Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 413-418.
- Beridze N, Frishman WH. Vascular Ehlers-Danlos syndrome: pathophysiology, diagnosis, and prevention and treatment of its complications. *Cardiol Rev* 2012; 20: 4-7.
- Bridges AJ, Smith E, Reid J. Joint hypermobility in adults referred to rheumatology clinics. *Ann Rheum Dis* 1992 Jun; 51: 793-796.
- 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.
- Burcharth J, Rosenberg J. Gastrointestinal surgery and related complications in patients with ehlers-danlos syndrome: a systematic review. *Dig Surg* 2012; 29: 349-357.
- Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 165-189.
- 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.
- Castori M, Dordoni C, Valiante M, Sperduti I, Ritelli M, Morlino S, Chiarelli N, Celletti C, Venturini M, Camerota F, Calzavara-Pinton P, Grammatico P, Colombi M. Nosology and inheritance pattern(s) of joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: a study of intrafamilial and interfamilial variability in 23 Italian pedigrees. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 3010-3020.
- 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.
- 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.
- 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.
- Castori M. Joint Hypermobility Syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type): an Updated Critique. *G Ital Dermatol Venereol* 2013 (in press).
- Cikrit DF, Miles JH, Silver D. Spontaneous arterial perforation: the Ehlers-Danlos specter. *J Vasc Surg* 1987; 5: 248-255.
- Clarkson HM. *Musculoskeletal Assessment: Joint Motion and Muscle Testing, 3rd Edition. Philadelphia (US): Lippincott Williams & Wilkins; 2012.*
- Colloca CJ, Polkinghorn BS. Chiropractic management of Ehlers-Danlos syndrome: a report of two cases. *J Manipulative Physiol Ther* 2003;26:448-59.
- 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.
- De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012; 82: 1-11.
- 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.
- 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.
- 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.
- Grahame R. Joint hypermobility syndrome pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13: 427-433.
- 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.
- 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.
- Hakim AJ, Keer R, Grahame R. *Hypermobility, fibromyalgia and chronic pain. Churchill Livingstone – Elsevier: Londra, 2010.*

- Hakim AJ, Sahota A. Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. *Clin Dermatol* 2006; 24: 521-523.
- 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.
- 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).
- 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.
- Keer R, Grahame R. *Hypermobility syndrome. Recognition and management for physiotherapists. Butterworth Heinemann: Londra, 2003.*
- Keer R, Simmonds J. Joint protection and physical rehabilitation of the adult with hypermobility syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:131-6.
- Klemp P, Williams SM, Stansfield SA. Articular mobility in Maori and European New Zealanders. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 554-557.
- 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.*
- 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.
- Lum YW, Brooke BS, Black JH 3rd. Contemporary management of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2011; 26: 494-501.
- Malfait F, De Paepe A. Bleeding in the heritable connective tissue disorders: mechanisms, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2009; 23: 191-197.
- 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.*
- Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med* 2010; 12: 597-605.
- 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.
- 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).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.*
- 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.
- 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.
- 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.
- Simmonds JV, Keer RJ. Hypermobility and the hypermobility syndrome. *Man Ther* 2007;12:298-309.
- 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.
- Soyucen E, Esen F. Benign joint hypermobility syndrome: a cause of childhood asthma? *Med Hypotheses* 2010;74:823-4.
- 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.*

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.

Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, Lavallee M, Levy HP, Silience 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.

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.

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.

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.

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.