

CONSIGLI DI PREVENZIONE SECONDARIA NELLE PERSONE CON SINDROME DI EHLERS-DANLOS VASCOLARE

Da condividere con il proprio Medico di Medicina Generale o, in caso di minorenni, con il Pediatra di Libera Scelta

Questo documento raccoglie consigli di buon comportamento per le persone affette da sindrome di Ehlers-Danlos vascolare (SEDv) da condividere con i medici di fiducia al fine di contenere i rischi correlati alla fragilità dei tessuti e promuoverne il riconoscimento precoce nella vita quotidiana.

*La SEDv è una collagenopatia rara, causata da mutazione del gene che produce il collagene di tipo III (COL3A1). La SEDv è una condizione silente, dal momento che solo occasionalmente si manifesta con difetti congeniti visibili alla nascita e raramente determina disturbi cronici. Questo, da una parte, la rende difficile da diagnosticare e, dall'altra, fa apparire le persone diagnosticate prive di necessità di attenzioni mediche. Al contrario, le persone con SEDv nascono con un rischio molto elevato di **rottture spontanee delle arterie e dell'aorta** a causa dell'estrema fragilità vascolare che caratterizza la patologia (da cui il nome). Questa fragilità coinvolge anche altri tessuti. Le persone con SEDv, infatti, sono a rischio aumentato di **pneumotorace spontaneo, perforazione spontanea del colon e rottura dell'utero durante il III trimestre di gravidanza**. Infine, le procedure chirurgiche sono complicate da **maggiori difficoltà di sutura delle ferite chirurgiche** e da **aumento del rischio emorragico durante o dopo gli interventi**. Negli ultimi anni, alcune evidenze scientifiche suggeriscono la possibilità che specifici farmaci, se utilizzati per lungo tempo, possano ridurre il rischio di rottture arteriose. Tuttavia, ad oggi, non esiste una cura definitiva per le persone con SEDv. Inoltre, le complicanze pericolose della SEDv si manifestano spesso improvvisamente. Per questa ragione, attualmente, la prevenzione è basata sulla promozione di comportamenti protettivi e sulla consapevolezza di dover evitare quelli potenzialmente dannosi. A questo si associa la necessità di condividere le conoscenze sulla SEDv con i medici e gli operatori sanitari che si trovano abitualmente o occasionalmente a che fare con SEDv, al fine di ridurre al minimo il rischio iatrogeno. Data la natura emergenziale di tali circostanze, la condivisione si deve basare su semplici informazioni pratiche.*

VITA DI TUTTI I GIORNI

- ❖ I bruschi aumenti della pressione intratoracica, intraddominale e intracranica possono facilitare la rottura improvvisa dei vasi e degli organi interni (polmoni, colon). Per questa ragione, si raccomanda di **evitare gli sforzi esplosivi**. Alcuni consigli in linea con questo concetto includono:
 - ✓ Evitare di sollevare pesi significativi; se inevitabile, richiedere l'aiuto di qualcuno.
 - ✓ Evitare specifiche attività sportive ad alto rischio di traumi addominali, toracici e del volto (ad es., scontri di pugilato e arti marziali, alcuni ruoli nel calcio, partite di pallavolo/rugby/basket/hockey).
 - ✓ Evitare, in generale, sport che richiedano abitualmente sforzi esplosivi nel petto e/o nell'addome (ad es., sollevamento pesi, tennis e padel, sport di lancio e salto dell'atletica).
 - ✓ Evitare la stipsi seguendo sane norme alimentari e contrastando proattivamente eventuali malattie intercorrenti che determinino una riduzione del transito intestinale.
 - ✓ In caso di malattie acute delle alte e basse vie respiratorie, trattare prontamente una tosse, soprattutto se intensa.
 - ✓ In assenza di altre controindicazioni, eseguire le vaccinazioni raccomandate per Legge e, in particolare, per la pertosse.
- ❖ **Praticare regolarmente uno sport** aerobico e sottomassimale, in linea con le considerazioni in merito al rischio di sforzi esplosivi.
- ❖ Praticare una **dieta bilanciata** e mediterranea al fine di evitare specifiche carenze che possono peggiorare la fragilità del connettivo, come il deficit di vitamina C.
- ❖ **Evitare il sovrappeso** così come il sottopeso al fine di non gravare ulteriormente sull'instabilità articolare peggiorandone le conseguenze.
- ❖ Dedicare al sonno il giusto numero di ore notturne, rispettando il **ritmo circadiano**, al fine di contenere lo stress e le sue conseguenze sulla pressione arteriosa.
- ❖ **Evitare** fattori di rischio modificabili come il **fumo**, il consumo di **alcol** e le sostanze d'abuso al fine di promuovere la salute cardiovascolare a fronte dell'innata fragilità arteriosa.

- ❖ Per gli adulti, **auto-monitorare** una volta ogni 15 giorni/1 mese la **pressione arteriosa** con il supporto del proprio Medico di Medicina Generale.
- ❖ Data la fragilità cutanea e le difficoltà di cicatrizzazione, portare sempre con sé delle **suture cutanee adesive** da poter applicare alle ferite più piccole dopo essersi assicurati un accollamento gentile dei due lembi.
- ❖ La gravidanza non è una scelta da scoraggiare a priori nelle donne con SEDv; **in caso di gravidanza**, informare tempestivamente il ginecologo curante della diagnosi di SEDv per programmare prima dell'epoca del travaglio naturale (intorno alla 35-37° settimana) un parto con **taglio cesareo** presso un **centro di terzo livello**.

SITUAZIONI DI EMERGENZA

- ❖ In caso di ferite ed ematomi, recarsi ad un Primo o Pronto Soccorso per ferite al volto o di dimensioni ≥ 1 cm e di ematomi molto dolorosi, rapidamente progressivi e/o di grandi dimensioni.
- ❖ Nella persona priva di sintomi dolorosi cronici o ricorrenti abituali, recarsi prontamente al Pronto Soccorso più vicino in caso di dolore acuto o subacuto di intensità media o elevata alla testa, al petto, all'addome o agli arti.
- ❖ Nella persona con sintomi dolorosi cronici o abituali, recarsi prontamente al Pronto Soccorso più vicino in caso di dolore diverso da quello a cui si è abituati, di intensità media o elevata alla testa, al petto, all'addome o agli arti.
- ❖ In caso di episodio di perdita parziale o completa di coscienza in ambito domestico, recarsi prontamente al Pronto Soccorso più vicino anche in caso di recupero spontaneo.
- ❖ Giunti al Pronto Soccorso, segnalare la diagnosi di SEDv al personale sanitario per porre attenzione all'aumento di rischio di rotture e dissecazioni arteriose, rotture del colon e pneumotorace, richiamando ai contenuti del documento *'Raccomandazioni per la prevenzione terziaria e del rischio iatrogeno nella sindrome di Ehlers-Danlos vascolare'*.

USO DEI FARMACI

- ❖ **FARMACI ANTIAGGREGANTI E ANTICOAGULANTI.** La SEDv può essere di fatto considerata una patologia emorragica per la presenza di ecchimosi superficiali spontanee, aumentata tendenza alla formazione di ematomi che possono raggiungere notevoli dimensioni e che si risolvono con lentezza e con la nota fragilità arteriosa. Pertanto, l'uso di antiaggreganti e/o anticoagulanti deve essere limitato e deve essere gestito solo ed esclusivamente da personale altamente qualificato e che dimostri di essere edotto in merito alla SEDv.
- ❖ **FARMACI ANTINFIAMMATORI (FANS).** L'uso degli antinfiammatori può determinare una fragilità vascolare soprattutto se assunti per lungo tempo. Nelle persone con SEDv l'uso di FANS va considerato qualora non sia sufficiente l'uso di altri antidolorifici non-FANS, come il paracetamolo. E' sempre opportuno limitare l'uso dei FANS a cicli infrequenti e di breve durata.
- ❖ **CELIPROLOLO (betabloccante).** Evidenze scientifiche suggeriscono un effetto protettivo dell'uso prolungato del celiprololo sul rischio di eventi vascolari. Ad oggi, i dati pubblicati sono disponibili solo per gli adulti ai quali è proposto un trattamento iniziale di 100 mg/giorno da aumentare progressivamente fino ad una dose ottimale di 400 mg/giorno o minore in caso di ridotta tolleranza. La tolleranza al farmaco è principalmente misurata dall'assenza di valori o sintomi di ipotensione arteriosa. Come da nota dell'Agenzia Italiana del Farmaco, in Italia non vi sono ancora sufficienti dati di sicurezza ed efficacia per l'uso del celiprololo nella popolazione pediatrica.
- ❖ **IRBESARTAN (sartanico).** Nel 2025, una pubblicazione scientifica ha dimostrato che l'uso combinato di celiprololo e irbesartan è efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare maggiormente rispetto all'uso isolato del celiprololo negli adulti. La dose utilizzata nello studio corrisponde a quella raccomandata per il trattamento dell'ipertensione arteriosa ed è di 150 mg/giorno in singola somministrazione fino ad una dose ottimale di 300 mg/giorno. La tolleranza al farmaco è principalmente misurata dall'assenza di valori o sintomi di ipotensione arteriosa. Come da nota dell'Agenzia Italiana del Farmaco, in Italia non vi sono ancora sufficienti dati di sicurezza ed efficacia per l'uso dell'irbesartan nella popolazione pediatrica.
- ❖ **FLUOROCHINOLONI (antibiotici).** Da nota dell'Agenzia Italiana del Farmaco, la somministrazione di questa tipologia di farmaci nelle persone con SEDv deve essere considerata *'solo dopo attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche'* (nota AIFA 26/10/2018). Questo perché l'uso dei fluorochinoloni espone ad una serie di possibili eventi avversi cardiovascolari e muscoloscheletrici, il cui rischio può amplificarsi se la persona è affetta da SEDv.

- ❖ **VITAMINA C.** Evidenze scientifiche dimostrano che la vitamina C promuove la sintesi ed il corretto assemblaggio delle fibre di collagene III. Si consiglia l'assunzione prolungata, eventualmente a cicli di 2-6 mesi intervallati da periodi più brevi di pausa, ad una dose di 1000-3000 milligrammi (mg) nell'adulto e frazioni in base al peso nel bambino. Per la dose pediatrica nel soggetto con SEDv non vi sono quantità pubblicate. Ad ogni modo, prendendo in considerazione le *Recommended Dietary Allowance* (RDA) per la vitamina C nella popolazione generale (1-3 anni 15 mg/giorno, 4-8 anni 25 mg/giorno, 9-13 anni 45 mg/giorno, uomini adulti 90 mg/giorno, donne adulte 75 mg/giorno) e proporzionando con la dose raccomandata per l'adulto con SEDv, le dosi giornaliere consigliate nel bambino con SEDv sono: 1-3 anni 150-450 mg, 4-8 anni 300-900 mg, 9-13 anni 500-1500 mg. La modalità di somministrazione di solito è per bocca e preferibilmente dopo i pasti, ma, in casi selezionati, è possibile la somministrazione endovenosa. Le attuali abitudini alimentari stanno determinando un aumento del deficit acquisito di vitamina C nella popolazione generale. Pertanto, se la condizione di salute generale della persona lo giustificasse, è consigliato il dosaggio ematico della vitamina C come parametro per valutare la dose iniziale e quella di mantenimento.

MONITORAGGI PERIODICI

Non esiste al momento un consenso societario, nazionale o internazionale sulle modalità più appropriate di monitoraggio del rischio cardiovascolare nella persona con SEDv che non abbia avuto alcuna complicanza (1). Su base empirica, si consigliano:

- ❖ Eseguire **ogni 12 mesi** una visita cardiologica con ecocolordoppler cardiaco a riposo con misurazione dei diametri dell'aorta intratoracica al fine, principalmente, di accertare valori pressori nella norma ed escludere la presenza di aneurisma dell'aorta intratoracica.
- ❖ Eseguire **ogni 12 mesi** ecocolordoppler dei vasi epiaortici, dei quattro arti, dell'aorta addominale e delle arterie renali, al fine di verificare la presenza di nuove lesioni (dissezioni, aneurismi) asintomatiche, che possano meritare un monitoraggio futuro più stretto e/o specifiche procedure.
- ❖ Eseguire **ogni 2-3 anni** una angio-RMN dei vasi intracranici senza mezzo di contrasto e una RMN torace-addome-pelvi senza mezzo di contrasto, oppure una RMN dalla testa ai piedi senza mezzo di contrasto, al fine di verificare la presenza di nuove lesioni (dissezioni, aneurismi) asintomatiche, che possano meritare un monitoraggio futuro più stretto e/o specifiche procedure anche nei vasi non accessibili dagli accertamenti ecografici.
- ❖ Nel **bambino e nel soggetto sportivo**, eseguire **ogni 12 mesi o su giudizio del Medico di Medicina Sportiva** un elettrocardiogramma sotto sforzo e/o un Holter pressorio al fine di escludere picchi pressori non fisiologici durante attività sportiva.

ERRORI DA EVITARE

- ❖ **Sottovalutare un dolore acuto**, intenso ed inusuale al capo, al petto, all'addome o agli arti e non recarsi subito al Pronto Soccorso.
- ❖ Giunti al Pronto Soccorso per un dolore, **dimenticarsi di comunicare la diagnosi** di SEDv.
- ❖ **Praticare gli sforzi e gli sport controindicati** nella sezione 'vita quotidiana'.
- ❖ **Assumere antinfiammatori non-steroidi** per il trattamento sintomatico di dolori abituali quando è possibile assumere altri antidolorifici (ad es., Paracetamolo).
- ❖ **Assumere anticoagulanti e/o antiaggreganti** senza la valutazione da parte di uno specialista nel settore e che sia informato su SEDv.
- ❖ **Assumere antibiotici fluorochinoloni** senza che lo specialista o il Medico di Medicina Generale abbia eseguito un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e abbia escluso la praticabilità di altre opzioni terapeutiche.

(1): van de Laar IMBH, Baas AF, De Backer J, Blankenstein JD, Duffer E, Helderma-van den Enden ATJM, Houweling AC, Kempers MJ, Loeys B, Malfait F, Robert L, Tanteles G, Frank M. Surveillance and monitoring in vascular Ehlers-Danlos syndrome in European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN). Eur J Med Genet. 2022 Sep;65(9):104557. PMID: 35779834.