



Original Article: SINDROME DI EHLERS-DANLOS: CARATTERISTICHE CLINICHE, IL MODERNO APPROCCIO ALLA DIAGNOSI E AL TRATTAMENTO

Citation

Andryushchenko I.V., Malinina H.V. Sollievo Sindrome di Ehlers-Danlos: caratteristiche cliniche, il moderno approccio alla diagnosi e al trattamento. *Italian Science Review*. 2013; 9. PP. 63-71.
Available at URL: <http://www.ias-journal.org/archive/2013/december/Andryushchenko.pdf>

Authors

Irina V. Andryushchenko, PhD (MD), Associate Professor, TSMU Russian Ministry of Health, Russia.
Helene V. Malinina, Senior Lecturer, TSMU Russian Ministry of Health, Russia.

Submitted: December 15, 2013; Accepted: December 27, 2013; Published: December 30, 2013

Parole chiave: sindrome di Ehlers - Danlos, caratteristiche cliniche, diagnosi, trattamento

Ehlers - Danlos (E. Ehlers - dermatologo danese, N.A. Danlos - dermatologo francese); Danlos ortografia corretta. Sinonimi: "pelle giperelastichnost" sindrome desmogenez imperfetto Chernogubova - Ehlers - Danlos) - un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie del tessuto connettivo, che si basano sullo sviluppo insufficiente di strutture di collagene nei vari sistemi del corpo. Fig. 1, Fig.2. Manifesto patologia della pelle, sistema muscolo-scheletrico, sistema cardiovascolare, gli occhi. Si riferisce alle malattie monogeniche con diversi tipi di ereditarietà: autosomica dominante, autosomica recessiva e X -linked. La base del processo patologico è una violazione delle varie fasi della biosintesi di collagene - una proteina principale del tessuto connettivo. Difetti biochimici in diversi tipi di sindrome di Ehlers - Danlos (EDS) sono differenti, ma il risultato finale di ciascuno dei meccanismi biochimici della formazione della patologia è lo stesso - ridurre la stabilità delle fibre di collagene.

I dati sulla frequenza di EDS variano notevolmente - da 1:5000 a 1:560000

[12,13]. Tuttavia, alcuni autori hanno suggerito che EDS è probabilmente la malattia ereditaria del tessuto connettivo più comune [5].

Generalizovannost manifestazioni cliniche della SED a causa del fatto che gli elementi del tessuto connettivo sono presenti in quasi tutti i tessuti e organi. Il principale sintomo clinico è la pelle giperrastyazhimost - pelle plissettata preso facilmente retratto. Allo stesso tempo skinfold disegnata ritorna rapidamente nella sua posizione originale. La pelle è sottile, delicato, vellutato al tatto, leggermente fissato ai tessuti sottostanti. Sulle palme e piante della pelle è rugosa. Migliorare l'estensibilità della pelle può essere contrassegnato con la nascita del bambino o appaiono durante l'età prescolare, l'elasticità della pelle diminuisce con l'età. EDS è anche tipico per le mucose sverhrastyazhimost (naso si ammala facilmente punta della lingua), "fragilità" della pelle, la sua facile vulnerabilità, che si manifesta in età di 2-3 anni. Con l'eventuale pregiudizio minimo di lacerazioni che guariscono lentamente, lasciando cicatrici atrofiche con superficie lucida rugosa - le cosiddette cicatrici di sigarette. E' anche possibile la formazione di cheloidi,

soprattutto postoperatoria. Gomiti, ginocchia, talloni possono essere formate a CED pseudo - un conglomerato ha distrutto le strutture del tessuto connettivo e organizza ematomi.

Sintomo caratteristico di EDS - ipermobilità delle articolazioni varia con diversi tipi di sindrome di generalizzata lassità articolare tutti i gruppi per iperestensione degli eventuali giunti particolari, come ad esempio interfalangee. Un altro sintomo cardinale è EDS ipermobilità (GMR) articolazioni. Si è determinato sulla base di una valutazione della mobilità articolare su scala Beygtona. Malattia articolare è di solito rilevato quando il bambino comincia a camminare. Giunti ipermobili possono portare a sublussazione ripetute e dislocazione. EDS sono segni comuni di lussazione congenita dell'anca e del ginocchio iperestensione (genu recurvatum). Con l'età, giunti ipermobili di solito diventa meno evidente.

Patologia del sistema cardiovascolare è caratterizzato da una varietà di malattie cardiache congenite, prolasso della valvola mitrale, aneurisma, compreso il cervello, vasi sanguigni rottura di grandi, medie e piccole vene varicose calibro. I pazienti nascono facilmente ecchimosi, lividi, ematomi della localizzazione diversa. Possibile sanguinamento delle gengive, gastrointestinale e sanguinamento uterino, con la coagulazione del sangue, di regola, non vengono modificati.

Quando EDS può verificarsi pienezza tessuto periorbitale a causa della pelle giperelastichnosti palpebre, epicanto, sclere blu, miopia, rompe bulbo oculare, cornea a seguito di traumi minimi, spontaneo distacco di retina.

Modifiche muscoloscheletriche sono la deformazione del torace (imbuto, piccione), cifosi, scoliosi, piede torto. Denti, i pazienti possono essere malformate, anormalmente trova, di dimensioni ridotte o parzialmente assente. Lo sviluppo mentale dei pazienti nella maggior parte dei casi corrisponde all'età. Inoltre, si può verificare bassa crescita, ernia, pneumotorace spontaneo,

ptosi o organi interni diverticolosi, perforazione intestinale.

La diagnosi di sindrome di Ehlers - Danlos (EDS) sulla base di criteri oggi Villfranshskih [3]. Sono assegnati 6 tipi: classica, ipermobilità, vascolari, kifoskoliotichesky, artrohalaziya, dermatosparaksis. Grandi e piccoli criteri diagnostici sono definiti per ogni tipo e completate come possibili dati di laboratorio. Qui di seguito sono sezioni della classificazione, i tipi più comuni di EDS (Tavolo 1).

Requisiti per la diagnosi di sindrome di Ehlers - Danlos

- Per la diagnosi clinica deve avere almeno una grande prova. Se possibile, la diagnosi deve essere confermata da moderne tecniche di laboratorio attraverso l'analisi istochimica di collagene I, III, di tipo V [7, 4, 9], la diagnostica del DNA al fine di individuare le mutazioni nel COL1A1 collagene, COL1A2, COL3A1 (22), COL5A1, COL5A2 [7, 8, 9], tenascin - XB (TNXB), enzimi coinvolti nella maturazione della molecola di collagene (PLOD1, ADAMTS2), che determinano il livello di tenascin - XB (11), lysyl idrossilasi - 4-one, prokolagenovoy N - proteinasi siero [5].

- Criteri minori hanno un basso livello di specificità diagnostica, la presenza di uno o più criteri minori contribuisce alla diagnosi di qualsiasi tipo di EDS.

- In assenza di criteri di grandi, piccole criteri insufficienti per la diagnosi. La presenza di criteri minori suggerisce la presenza di stato simile a EDS, la cui natura sarà chiaro ne viene a conoscenza sua base molecolare.

Così, insieme con EDS criteri Villfranshskim pienamente responsabili, ci sono molti casi in cui vi è un insieme incompleto di criteri. Tali casi dovrebbero essere indicati elersopodobnomu fenotipo. Gli sforzi della ricerca sono attualmente concentrati sulla ricerca di tecniche di ingegneria genetica per la correzione di difetti genetici alla base ereditarie del tessuto connettivo (NRCT), a cui la

sindrome di Ehlers -Danlos. Tuttavia, la vera cura per i pazienti di oggi è il campo della medicina e pratico è quello di sviluppare misure comuni per la diagnosi e il trattamento della displasia tessuto connettivo in generale e la prevenzione e il trattamento di alcune forme [2].

Approcci generali al trattamento

Trattamenti specifici per EDS da sviluppare. Mostrando limitazione dell'attività fisica, rispetto trattamento delicato e terapia sintomatica (rimozione di pseudotumori, correzione chirurgica dell'imbuto torace, trattamento malattie cardiache, occhi, ecc). Quando la chirurgia è necessaria per considerare la possibilità di EDS in complicanze come sanguinamento dovuto alla rottura della parete vascolare fragile e l'incapacità di prendere nel suo difetto, l'intestino discrepanza anastomosi, la guarigione poveri e ri- divulgazione delle suture postoperatorie.

Trattamento di pazienti con la sindrome GMR dipende dalla situazione. Cruciale nel trattamento del dolore sono espressi metodi non farmacologici, e soprattutto - l'ottimizzazione dello stile di vita. Si tratta di portare in carichi di linea e la soglia di tollerabilità determinato paziente. Riduca al minimo la possibilità di infortuni che comprende una guida professionale e di esclusione gioco di sport.

Se il dolore persistente in una o più articolazioni, stecche flessibili (ginocchio). La terapia farmacologica è applicabile per artralgia sintomatica. Poiché la sindrome di dolore HMS hanno per lo più natura non infiammatoria, spesso è possibile vedere l'effetto completo della mancanza di farmaci anti - infiammatori non steroidei. In questo caso, risultati migliori possono essere ottenuti prendendo analgesici (paracetamolo, tramadolo). Quando le lesioni periarticolari (tendiniti, entesopatia, borsite) strategia di trattamento non differisce da quella dei pazienti normali. Nei casi moderatamente gravi, questo unguento con farmaci anti -infiammatori non steroidei in forma di applicazioni o impacchi, più persistente, la

somministrazione locale di basse dosi di corticosteroidi, azione non-mestnodegenerativnym (sospensioni di cristallo metilprednisolone, betametasona).

Nonostante il basso livello di evidenza (C o D), tutti i pazienti raccomandati trucchi di corsi principali gruppi di farmaci, che interessano direttamente o indirettamente il metabolismo del tessuto connettivo [1].

Il primo gruppo - stimolatori di collagene:

- Vitamina C (acido ascorbico), tranne calciuria e kristalurii ossalato di calcio
- calcitrine
- vitreo
- L - carnitina
- cloruro di carnitina (NPK "ECHO", Russia)

- solkoseril [Solco Basilea, Svizzera]

Questi farmaci sono combinati con vitamine del gruppo B (B1, B2, B6, acido folico) e additivi microelementi contenenti ioni rame, zinco (zinco), magnesio (magnerot), (fig. 8) ecc

Il secondo gruppo - sintesi correttori violazioni e catabolismo dei glicosaminoglicani:

- solfato di condroitina
- DON (glucosamina)
- Integratori contenenti glicosaminoglicani - rumalon glucosamina

Il terzo gruppo - stabilizzatori del metabolismo minerale:

- alfa calciferolo (vitamina D)
- Calcio - D3 - Nikomed
- Vitrum calcio con vitamina D
- osteogenon
- Kaltsimaks ecc

Il quarto gruppo - correttori stato bioenergetico dell'organismo:

- fosfaden, Riboxinum, mildronat
- Lecitina ambra elisir
- Integratori contenenti complessi di aminoacidi essenziali (coenzima Q10 - kudesan)

Lo schema approssimativa di scambio di terapia metabolica.

Primo piatto:

- magnerot 2 compresse tre volte al giorno per una settimana, poi - 2-3 compresse fino a 4 mesi;

- prolina 0,5 g 3 volte al giorno per due mesi;

- acido ascorbico (in oksalaturii assenza e la storia familiare di calcolosi urinaria);

- mildronat 5 ml / su autologo numero 10, in prosieguo - 250 mg 2 volte al giorno, 12 giorni;

- poi aktovegin numero 5-10 ml / getto 10, seguita da 200 mg tre volte al giorno prima dei pasti all'interno di quattro settimane.

Secondo piatto:

- soluzione all'1 % di solfato di rame, 10 gocce per ricevere tre volte al giorno per quattro settimane;

- struktum 500 mg 2 volte al giorno con i pasti, quattro mesi;

- Calcio -forte di 500 mg / giorno, un mese o due;

- meksidol 2-4 ml / bolo di 10 ml di cloruro di sodio isotonica soluzione numero 10, poi 0,25-0,5 g al giorno in due o tre fasi fino a 2-6 settimane.

Terzo anno:

- zinco 1 compressa 2 volte al giorno, 2-4 mesi;

- prolina 0,5 g 3 volte al giorno per due mesi;

- 0.02 g preduktal compresse 1 compressa 3 volte al giorno per due mesi.

In aggiunta alle misure generali volte a migliorare il metabolismo del tessuto connettivo, è necessario utilizzare una serie di misure terapeutiche e preventive, che sono definite dai principali sindromi cliniche, le caratteristiche del flusso e la natura delle complicazioni.

Quindi, per determinare le cause e patogenesi di vari tipi di EDS devono test di genetica molecolare che è difficile ma importante compito. Esame di genetica molecolare accurata e tempestiva dei pazienti è la condizione principale per l'adozione di misure efficaci per la prevenzione basati sulla consulenza genetica, diagnosi prenatale. Ulteriori studi di genetica molecolare dei meccanismi di

eziologia e la patogenesi delle malattie ereditarie del tessuto connettivo possono permettersi di andare allo sviluppo e applicazione di procedure di terapia genica, e quindi qualitativamente nuova fase della terapia nei pazienti con EDS - terapia genica.

References:

1. Russian Scientific Society of Cardiology. 2009. Russian recommendations. Hereditary disorders of connective tissue. Cardiovascular Therapy and Prevention. 24 p.

2. Tatarkina ND, Konoreva NA, Koval VT 2006. Community-acquired pneumonia in patients with undifferentiated connective syndrome - woven dysplasia. Pacific Medical Journal. 2. pp.: 44-47.

3. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B., Tsipouras P., Wenstrup R.J. 1998. Ehlers-Danlos Syndromes: Revised Nosology, Villefranche. Am J of Med Genet. pp.: 31-37.

4. Beighton P. 1970. Ehlers-Danlos syndrome. Ann Rheum Dis. pp.: 332-335.

5. Birk D.E., Fitch J.M., Babiars J.P., Doane K.J, Linsenmayer T.F. 1990. Collagen fibrillogenesis in vitro: interaction of types I and V collagen regulates fibril diameter. J of Cell Science. pp.: 649-657.

6. Burrows N.P. 1999. The molecular genetics of the Ehlers-Danlos syndrome. Clinical and Experimental Dermatology, pp.: 99-106.

7. Burrows NP et al. 1996. The gene encoding collagen alpha-1(V) (COL5A1) is linked to mixed Ehlers-Danlos syndrome type I/II. J Invest Derm. pp.: 1273-1276 .

8. De Paepe A. et al. 1997. Mutations in the COL5A1 gene are causal in the Ehlers-Danlos syndromes I and II. Am J Hum Genet. pp.: 547-554.

9. Hamel, B. C. J.; Pals, G.; Engels, C. H. A. M.; van den Akker, E.; Boers, G. H. J.; van Dongen, P. W. J.; Steijlen, P. M. 1998. Ehlers-Danlos syndrome and type III collagen abnormalities: a variable clinical spectrum. Clin. Genet. pp.: 440-446.

10. Richards, A. J.; Lloyd, J. C.; Narcisi, P.; Ward, P. N.; Nicholls, A. C.; De Paepe, A.;

Pope, F. M. 1998. A 27-bp deletion from one allele of the type III collagen gene (COL3A1) in a large family with Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Hum. Genet.* pp.: 325-330.

11. Rudd, N. L.; Nimrod, C.; Holbrook, K. A.; Byers, P. H. 1983. Pregnancy complications in type IV Ehlers-Danlos syndrome. *Lancet I.* pp.: 50-53.

12. Schwarze U., Atkinson M., Hoffman G.G., Greenspan D.S., Byers P.H. 2000.

Null alleles of the COL5A1 gene of type V collagen are a cause of the classical forms of Ehlers-Danlos Syndrome (types I and II). *Am J Hum Genet.* pp.: 1757-1765

13. An den Berg, J. S. P., Limburg, M., Kappelle, L. J., Pals, G., Arwert, F., Westerveld, A. 1999. The role of type III collagen in spontaneous cervical arterial dissections. *Ann. Neurol.* 43: pp.: 494-498.



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6



Fig. 7



Fig. 8



Fig. 9









Fig. 10



Fig. 11

Classificazione dei più comuni tipi di EDS

criteri grandi	criteri minori	difetto molecolare
Tipo classico, BP, OMIM 130000		
1. Maggiore estensibilità pelle 2. Ampie cicatrici atrofiche (debolezza dei tessuti) 3. ipermobilità delle articolazioni 	1. Pelle liscia e vellutata 2. Mollyuskoidnye pseudotumor 3. Formazioni sferiche sottocutanee 4. Complicazioni gipermobiolnosti articolazioni (distorsione, lussazione, sublussazione, pianeggiante) 5. Ipotonia, ritardo dello sviluppo motorio 6. Contusioni e lividi con urti minori. 7. Espresa display estensibilità e la debolezza del tessuto (ernia iatale, prollasso anale durante l'infanzia, insufficienza cervicale). 8. Complicanze chirurgiche (post-operatorio ernia) 9. La predisposizione genetica alla malattia	Pro alfa 1 (V), o Pro alfa 2 (V) catena di collagene di tipo V. Struttura anomala delle fibre di collagene di tipo "cavolfiore"
Tipo Ipermobilità, OMIM 130020		
1. Proyavlniya pelle Patologica (giperrastyazhi-dipendenza e / o pelle liscia e vellutata) 2. Gipermobil Generalized completamente articolazioni	1. Spostamento periodico (sublussazione) delle articolazioni 2. Il dolore cronico alle articolazioni degli arti / 3. La predisposizione genetica alla malattia	Mutazioni nella sintesi del collagene III α , tenaskina X
Tipo vascolare, la pressione sanguigna, OMIM 130050		
1. Sottile, pelle traslucida 2. Arteriosa / YN-testinalnaya / debolezza uterina o lacune 3. Ampia lividi e ferite superficiali Aspetto del viso caratteristico	1. Akrogeriya. Ipermobilità delle piccole articolazioni 2. Rottura dei tendini e muscoli. Equino (piede torto) 3. Le vene varicose in adolescenza 4. Fistola artero-venosa carotideo-cavernosa 5. Pneumotorace / pnevmogematoraks 6. gengive malformazioni 7. La predisposizione genetica alla malattia, la morte improvvisa di parenti stretti	1. Struttura anormale del collagene III, la produzione di fibroblasti-emogomi 2. Mutatsii gene COL3A1
tipo Kifoskoliotichesky, AP, OMIM 225400		
1. Gipermobil Generalized completamente articolazioni 2. Grave ipotonia alla nascita 3. Scoliosi congenita, un percorso progressivo La debolezza della sclera del bulbo oculare e il divario	1. Fragilità della pelle, cicatrici atrofiche 2. Tendenza a ematoma 3. Arteriorrhexis 4. aspetto Marfanoidnaya 5. La riduzione delle dimensioni della cornea 6. Radiologicamente significativo osteopenia 7. Cronaca di famiglia 	Questo tipo è causato da carenza di collagene modificare enzima lysyl-guide-idrossilasi 
Artrohalaziya, BP, OMIM 130060		
Grave ipermobilità articolare generalizzata con sublussazioni ricorrenti 1. Congenita spostamento dell'anca bilaterale	1. Maggiore estensibilità pelle 2. Fragilità della pelle, cicatrici atrofiche 3. Lividi facile derivante 4. Hypomyotonia 5. cifoscoliosi	Identificare elettroforesi catene Zom pN α 1 (1) o PN α 2 (2) isolato da collagene della

	<p>6. Facile osteoporosi (esame radiologico)</p> 	<p>pelle o colture di fibroblasti della pelle. Salto totale o parziale dell'esone 6 nel DNA o COL1A2 collagene COL1A1</p>
<p>Dermatosparaxis, AP, 305200</p>		
<p>1. Grave forma di lassità cutanea 2. Cascante, pelle in eccesso</p> 	<p>1. Morbido, struttura pelle flaccida 2. Lividi facile derivante 3. Rottura prematura delle membrane 4. Grandi ernie (ombelicali, inguinali) Abbreviazioni: AD-autosomica dominante, AR - autosomiche recessive tipi di ereditarietà</p> 	<p>Insufficiente zione procollagene peptidasi attività. Catene risultati elettroforesi pN α1 (1) e pN α2 (2) di collagene tipo I, estratto dal derma in presenza di inibitori delle proteasi. Altre forme di AD 130.080, 225310,147900,13 0070</p>