

Articoli/Articles

LA SINDROME DI EHLERS-DANLOS:
STORIA DI UN'ENDIADI CLINICA DA IPPOCRATE
A PAGANINI

CRISTINA BRAZZAVENTRE, CLAUDIA CELLETTI, PAOLO GOBATTONI,
VALTER SANTILLI, FILIPPO CAMEROTA

Dipartimento di Medicina Fisica e Riabilitativa, Policlinico Umberto I,
"La Sapienza" Università di Roma, I

SUMMARY

*THE EHLERS-DANLOS SYNDROME:
HISTORY OF A CLINICAL HENDIADYS*

Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is a clinically and genetically heterogeneous group of inherited connective tissue disorders characterized by joint hypermobility, skin hyperextensibility and tissue fragility, which results in easy bruising and abnormal scarring¹. The condition shows a phenotypic variance from milder to serious presentations.

Complaints related to activity (hypermobility, dislocations, impaired balance), to pain (general pain, headache, jaw and tooth pain) and to skin (bruises, fragility, impaired wound healing) are frequent.

It was first noted by Hippocrates in 400 BC in his writing 'Airs Water and Places' that the nomads Scythians had lax joints and multiple scars.

Whereas the additional flexibility can give benefits in term of mobility and agility, adverse effects of tissue laxity and fragility can give rise to clinical consequences.

We recognize that it is important that, in those hypermobility patients, who develop potentially debilitating symptoms of chronic fatigue or widespread pain, there should be prompt an appropriate intervention.

Key words: Ehlers-Danlos syndrome – Hypermobility - Scythians

Introduzione

Occupandoci da tempo di sindrome di Ehlers-Danlos, in particolare della variante ipermobile, è capitato spesso di imbattersi nella storia di pazienti che, ancora oggi, presentano un passato di ripetuti fallimenti e scarsi benefici terapeutici da mancato riconoscimento della loro condizione clinica.

Una recente indagine dell'organizzazione europea per le malattie rare (EURORDIS) evidenzia come tra le 18 maggiori malattie rare, la sindrome di Ehlers-Danlos presenti il più lungo ritardo alla diagnosi². La difficoltà nella diagnosi risiede nell'ampia varietà di presentazione clinica³. In letteratura, l'occorrenza di caratteri fenotipici di ipermobilità associati a manifestazioni sistemiche, quali dolore muscoloscheletrico cronico e fragilità tissutali, definisce la sindrome da ipermobilità articolare⁴; se da una parte essa è definita benigna, in quanto non compromette l'aspettativa di vita, è però gravata da una potenziale invalidità.

La sindrome da ipermobilità articolare è in realtà un'entità patologica, fa parte della famiglia dei disordini ereditari del tessuto connettivo (HDCTs)⁵, è da riferire ad un disordine connettivale e vi è evidenza, clinica ed epidemiologica che vi sia una sovrapposizione di caratteristiche tra la lassità familiare, la sindrome da ipermobilità (JHS) e la forma ipermobile di sindrome di Ehlers-Danlos (EDS-HT); è opinione condivisa che si tratti di un fenotipo comune, con uno spettro continuo di sintomi, la cui natura e gravità, si correla ad età, ambiente, fattori genetici ed ormonali.

È importante andare a riconoscere i caratteri fenotipici dell'ipermobilità ed attuare un programma di interventi appropriati, per evitare lo sviluppo di sintomi disabilitanti come fatica e dolore, con ripercussioni importanti sulla qualità di vita⁶. È ormai noto come il ritardo della diagnosi e terapie inappropriate, da mancato riconoscimento, portino ad un peggioramento dello stato di salute e della percezione

di malattia. L'ottenimento della diagnosi e l'inclusione in programmi personalizzati, di valutazione e cura, influenzano positivamente il pattern emozionale del paziente⁷.

Il significato dell'iper mobilità

Già dal primo mese di vita, i pazienti dimostrano marcata lassità legamentosa, che permette loro di assumere pose da contorsionista e di eccellere in sport quali ginnastica artistica e danza. Segno clinico tipico di questa fase è l'instabilità articolare, con lussazioni ricorrenti⁸; ci si trova perciò di fronte ad una diacronia tra possibilità e limite, che confonde spesso il clinico nel valutare la gravità dello stato di salute del paziente affetto.

L'iper mobilità rientra tra i criteri maggiori per la diagnosi; più correttamente, potremmo parlare di iper mobilità-iper lassità-iper estensibilità. Nell'ambito della sindrome di Ehlers-Danlos, lì dove la lassità è il maggior predittore di instabilità articolare⁹ con tendenza alle lussazioni, l'iper mobilità e la ridotta propriocezione, sono i principali determinanti di sintomi generalizzati quali dolore cronico e fatica.

Il metodo convenzionalmente scelto per porre diagnosi di iper mobilità è il sistema a nove punti di Beighton, proposto nel 1973 ed ancora oggi adottato¹⁰. Il test di Beighton può essere considerato un ottimo test di screening per definire le sindromi da iper mobilità articolare e dovrebbe essere integrato con la valutazione di articolazioni non incluse nel test, come l'articolazione temporomandibolare, la colonna, il polso, le articolazioni interfalangee distali, la prima articolazione metacarpo-falangea, l'anca e la caviglia; il test potrebbe inoltre ottimamente rivestire un ruolo di tipo epidemiologico, ma deficiata nel considerare la gravità.

Il risultato è che ad oggi la reale prevalenza della malattia non è nota, nel circolo medico l'iper mobilità è poco indagata e lì dove riconosciuta, le si affida poca importanza¹¹. Non bisogna dimenticare il significato clinico dell'iper mobilità: molti tra i pazienti che richiedono un con-

sulto per sintomi muscolo scheletrici sono ipermobili, ma una larga proporzione di questi lamentano sintomi relativi a organi e sistemi diversi, come alterazione dell'acuità propriocettiva, con compromissione dell'equilibrio e della coordinazione ed alterazioni autonome¹². Un crescente numero di disfunzione muscoloscheletriche, viscerali e cognitive sono ritenute associate ad una sindrome da ipermobilità generalizzata¹³. Spesso tali sintomi quali il dolore, la fatica, i disordini funzionali dell'intestino o i caratteri della fibromialgia, rimangono nel paziente anche con l'avanzare dell'età, mentre l'ipermobilità tende ad essere generalmente persa o ridotta¹⁴; riteniamo che la conoscenza dell'ampio spettro di sintomi associati possa aiutare nel corretto inquadramento diagnostico del paziente ipermobile.

L'ipermobilità è un tratto relativamente comune nella popolazione, con un'incidenza che varia dal 5% al 25% nella popolazione sana¹⁵, è maggiore nei bambini e nelle donne, è massima alla nascita, declinando rapidamente durante l'infanzia, meno rapidamente durante l'adolescenza e più lentamente durante l'età adulta¹⁶. Si rivela perciò un carattere ambiguo ed il gruppo di disordini, in cui è ritrovata, assumono il significato di *endiadi*, un fenotipo unico espresso da sintomi diversi eppure associati¹⁷.

Andare a narrare l'ipermobilità permette di comprenderla e soprattutto diventa una traccia per capire come questo carattere invalidante, nei suoi aspetti evolutivi si è invece conservato, innovato nella trasmissione, trovando le sue innate e naturali strategie di gestione. Per creare nuovi spunti di riflessione e trovare nuove vie d'indagine, non si poteva non rivolgersi ad un grande osservatore medico dell'antichità come Ippocrate.

Ricordiamo che l'ipermobilità è un carattere che varia nelle varie etnie, è maggiore nei popoli di origine indiana e africana, minore nei popoli europei¹⁸; un recente studio su studenti iracheni rivela la più alta frequenza di ipermobilità articolare nel mondo: il 38% per le donne, il 25 % per gli uomini¹⁹.

Gli Sciti, antichi progenitori dell'Homo Ehleri

Degli antichi discendenti iracheni ci parla Ippocrate nel trattato medico-etnografico *Aria, Acqua e luoghi*, trattando della popolazione dei nomadi Sauromati, posti lungo le coste del Mar Nero.

Diverse le risposdenze ritrovate con i nostri pazienti affetti da sindrome da ipermobilità/variante ipermobile della sindrome di Ehlers-Danlos.

Si racconta della lassità dei nomadi sciti, dall'aspetto ricurvo e con forme grasse, carnose, con assenza di tono, mancanza di tensione muscolare; è noto che i pazienti affetti da sindrome di Ehlers-Danlos spesso presentino ipotonia, ritardo nello sviluppo motorio ed un movimento poco articolato e goffo che li rende suscettibili a cadute²⁰.

Ippocrate si sofferma soprattutto sulle donne, oggi è risaputo come l'ipermobilità sia più comune tra le donne, descritte dal mostruoso aspetto incurvato e flaccido²¹, in effetti il diffuso coinvolgimento muscoloscheletrico e l'alterato senso della propriocezione portano ad anomalie posturali, ed il ridotto controllo posturale è responsabile delle complicanze ortopediche e della predisposizione al danno²².

Il ridotto controllo posturale come causa di disabilità è il punto centrale dell'osservazione ippocratica, che rintraccia le anomalie degli Sciti nell'abitudine al lungo cavalcare senza sella, ed al rifiuto della fasciatura, che invece tenterebbe un sostegno al tono muscolare e, per contatto, un segnale di natura propriocettiva. Il lungo cavalcare esita nella comparsa di dolore, infiammazione agli arti, sciatiche, podagra; oggi in letteratura medica è noto come il progredire della malattia porti ad una fase di dolore²³, in cui l'ipermobilità tende a ridursi e compaiono i dolori articolari e muscolari diffusi²⁴. La progressiva limitazione della mobilità articolare esita in rigidità, che caratterizza le fasi successive, in cui la qualità di vita è gravemente compromessa.

Gli uomini sciti, come soggetti dolenti cronici, diventano non più in grado di muoversi a cavallo, passando la maggior parte del tempo seduti sui carri; il dolore e l'astenia cronica limitano progressiva-

mente le attività della vita quotidiana, determinando una riduzione del movimento con conseguente decondizionamento motorio sino alla kinesiophobia, influenzando in maniera disabilitante sulla qualità della vita. Il paziente si ferma per evitare l'insorgenza di fatica; essa è descritta come un problema frequente e rilevante per i pazienti con sindrome di Ehlers-Danlos, è in genere accompagnata da disturbi del sonno e problemi di concentrazione²⁵. Inoltre, il coinvolgimento muscolare si associa a sintomi quali faticabilità muscolare, mialgia, intolleranza all'esercizio fisico, crampi, evidenza di ipotonia²⁶.

La capacità di Ippocrate, che il medico moderno dovrebbe recuperare per aumentare l'efficacia diagnostica, è osservare l'aspetto con cui il paziente si presenta ed indagare le strategie messe in atto.

Il problema scita, antichi progenitori dell'*homo elheri*, è per Ippocrate l'umidità in eccesso, per la quale ricorrono al processo medico di cauterizzazione, risultandone un corpo coperto di cicatrici. La cute è stata sin dalle prime descrizioni (la malattia ha come padri due dermatologi) un interessante spunto clinico: morbida e vellutata, è fragile, in particolare nelle aree sottoposte a trauma o in quelle sottoposte a pressione. Tra i criteri classificativi della sindrome di Ehlers-Danlos rientra la presenza di cute sottile, elastica, con smagliature e cicatrici evidenti; è noto infatti che vi sia un'anomalia nel processo di guarigione delle ferite, con lo sviluppo di ampie cicatrici atrofiche. Un corpo lasso la cui pelle presenta marezzature violacee, con una importante reazione al freddo, appare ad una prima vista il paziente; è forse lo stesso colorito rossiccio della stirpe scitica? Dice Ippocrate che per azione del freddo il biancore della pelle si brucia e diventa color rosso. Sappiamo oggi noi che nei pazienti affetti da sindrome di Ehlers-Danlos, si hanno segni di fragilità capillare, con alterazione della risposta vasomotoria al freddo, e sovente fenomeno di Raynaud ed acrocianosi.

La natura somatica degli Sciti è talmente umida, flaccida e debole che essi non riescono neppure a tendere le braccia quando usano l'arco o

a far forza per scagliare il giavellotto. Eppure, gli Sciti sono rimasti famosi nella storia come straordinari combattenti, per la capacità di destreggiare il cavallo e l'arco, combattendo al galoppo, con le spalle girate e così rivolti verso l'inseguitore, dimostrando un'estrema flessuosità del corpo. Nel mondo antico il nome *scita* sarà comunque sinonimo di arciere, abilità resa forse possibile dall'ingegno di utilizzare un arco a sigma, corto e flessibile, che si tende da ambedue le parti. Le loro donne sono poi Amazzoni, abituate alla guerra, non hanno la mammella destra, che in tenera età viene cauterizzata attraverso uno strumento di bronzo arroventato, così che la forza ed il volume vadano alla spalla ed al braccio destri, rinforzandoli e rendendoli atti a tirar d'arco o giavellotto.

Rinforzo muscolare, esercizio controllato, strumenti idonei alla presa, un mondo costruito sul loro corpo permetterebbe di tirar fuori da questi pazienti le straordinarie doti, che li fa essere eccellenti ballerini, atleti, ginnasti, cavallerizzi. Basti ad esempio il virtuoso Paganini, tra le cui mani l'arco scita è diventato archetto di violino e su cui diversi spunti di riflessione medica sono stati già fatti²⁷: l'elasticità dei suoi tendini raddoppiava l'estensione della mano sull'archetto, si dice che fosse proprio l'anomala postura della mano a far intuire una certa lassità dei legamenti, era aiutato nella manualità anche dall'estrema sensibilità della pelle, descritta dalla grana sottile. La natura straordinaria dei pazienti ipermobili è da rintracciare nell'origine mitica degli Sciti, dall'eroe greco Eracle unitosi ad un essere serpentiniforme l'Echidna, dal corpo mobilissimo. In effetti la letteratura recente scopre un elegante legame tra Paganini e l'Idra²⁸, questo essere d'aspetto serpentino deve la sua mobilità ad un rivestimento epiteliale ricco in una matrice extracellulare, di cui analisi molecolari e biomeccaniche hanno rivelato una composizione simile a quella ritrovata in alcuni vertebrati superiori come l'uomo, in particolare alcuni aspetti strutturali sono del tutto simili nei pazienti con sindrome di Ehlers-Danlos.

Conclusione

In questo studio abbiamo combinato le fonti antiche con la più recente letteratura medica, per tracciare il profilo del soggetto con caratteri di ipermobilità e potenzialmente suscettibile di andare incontro alle complicanze correlate. Il nostro lavoro è nato dall'aver ritrovato descritti i caratteri di ipermobilità con le annesse disfunzioni in trattati medici antichi, come *Aria Acque* e *Luoghi di Ippocrate*. Speculiamo che la trasmissione del carattere genico si sia mantenuta in virtù di opportune strategie di adattamento; ne deriva che la conoscenza degli aspetti suscettibili di potenziamento possa permettere una più adeguata gestione di malattia, con miglioramento della qualità di vita e prevenzione delle complicanze.

Quando un difetto genico si manifesta in modo variabile all'interno della popolazione, parliamo di diversa espressività del determinante genetico; in realtà ciò spesso dimostra la nostra scarsa conoscenza dei meccanismi che ne modulano l'espressione; se la genetica di base ha fornito una vasta classificazione nosografica delle sindromi da ipermobilità articolare, ancora la genetica molecolare cerca di rispondere ai numerosi interrogativi che sorgono dall'osservazione di una tanto grande eterogeneità di quadri clinici.

E chissà se l'inquietante nome dell'avo scita Colaxai, che sembra rimandare alle varie sigle dei collagene coinvolti, non possa divenire un indizio mitico per la ricerca biomolecolare.

Ricavando dalle ipotesi delle conseguenze, quello che proponiamo, attendendo più ampie delucidazioni molecolari, è almeno un percorso conoscitivo che passi per la destrutturazione della patologia nei suoi reali aspetti negativi, ma anche nelle potenzialità su cui investire. Nel caso della sindrome di Ehlers-Danlos, variante ipermobile, essa può identificarsi come disordine potenzialmente invalidante: il rischio di andare incontro a lussazioni e alla comparsa di dolore è vissuto dal paziente come stigmatizzante²⁹ e lo portano ad evitare o ridurre le

attività sociali e le relazioni personali³⁰. Far comprendere al paziente che è il movimento la chiave di salute e che l'ipermobilità può divenire il vantaggio da potenziare, permette di impedire il declino psicosociale del paziente di cui è responsabile la paura dei sintomi, per la perdita di una chiara correlazione causa-effetto tra gli eventi ed il dolore che ne segue. Ne deriva che è necessario, per il successo terapeutico, che il paziente sviluppi un senso interno di controllo³¹. Dall'altra parte il medico nell'investigare l'ipermobilità deve focalizzare l'attenzione sui sintomi associati e spesso meno eclatanti, ma più invalidanti, come il dolore, la fatica e la kinesiophobia, che possono non essere conciliabili con le attività della vita quotidiana e con le normali funzioni sociali e lavorative³².

BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. CALLEWAERT B., MALFAIT F., LOEYS B., DE PAEPE A., *EHLERS-Danlos syndromes and Marfan syndrome*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22(1):165-89.
2. KOLE A., FAURISSON F., *The Voice of 12,000 Patients. Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe*. EURORDIS. Rare Diseases Eu, 2009, p.324.
3. HAKIM A., GRAHAME R., *Joint hypermobility*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003; 17(6): 989-1004.
4. TOFTS L.J., ELLIOTT E.J., MUNNS C., PACEY V., SILLENCE D.O., *The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature*. Pediatric Rheumatology 2009; 5: 7-1.
5. GRAHAME R., *Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related?* Arch Dis Child 1999; 80(2): 188-91.
6. VOERMANS N.C., KNOOP H., VAN DE KAMP N., HAMEL B.C., BLEIJENBERG G., VAN ENGELEN B.G., *Fatigue is a frequent and clinically relevant problem in Ehlers-Danlos syndrome*. Semin Arthritis Reum 2009; 40(3): 267-74.
7. CASTORI M., CAMEROTA F., CELLETTI C., GRAMMATICO P., PADUA L., *Quality of life in the classic and hypermobility types of Ehlers-Danlos syndrome*. Ann Neurol 2010; 67(1):145-6.

8. CASTORI M., CAMEROTA F., CELLETTI C., DANESE C., SANTILLI V., SARACENI V.M., GRAMMATICO P., *Natural History and manifestations of the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: a pilot study on 21 patients*. Am J Med Genet A. 2010; 152A(3):556-64.
9. CELLETTI C., GALLI M., CIMOLIN V., CASTORI M., ALBERTINI G., CAMEROTA F., *Relationship between fatigue and gait abnormality in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility type*. Res Dev Disabil 2012; 33(6):1914-8.
10. BEIGHTON P., SOLOMON L., SOSKOLNE C.L., *Articular mobility in an African population*. Ann Rheum Dis 1973; 32(5):413-8.
11. GRAHAME R., *Time to take hypermobility seriously (in adults and children)*. Rheumatology (Oxford). 2001; 40(5):485-7.
12. KEER R, GRAHAME R., *Hypermobility Syndrome: Recognition and Management for Physiotherapists*. Elsevier Health Sciences, 2003, p.176
13. CASTORI M., CELLETTI C., CAMEROTA F., *Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type: a possible unifying concept for various functional somatic syndromes*. Rheumatol Int. 2011 Dec 23
14. 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(6):998-1005.
15. GRAHAME R., *Joint hypermobility and the performing musician*. N Engl J Med 1993; 329(15):1120-1.
16. VAN DONGEN P.W., DE BOER M., LEMMENS W.A., THERON G.B. *Hypermobility and peripartum pelvic pain syndrome in pregnant South African women*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999; 84(1):77-82.
17. CURI U., *Endiadi. Figure della duplicità*. Milano, Feltrinelli editore, 2002.
18. LEVY H.P., *Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility type*. In: PAGON R.A., *GeneReview*. Seattle (WA), University of Washington, 2010.
19. AL-RAWI Z.S., *Joint mobility among università students in Iraq*. Br J Rheumatol, 1985; 24(4): 326-31
20. GALLI M., CIMOLIN V., *Gait strategy in patients with Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type: a kinematic and kinetic evaluation using 3D gait analysis*. Res Dev Disabil 2011; 32(5): 1663-8.
21. CASTORI M., CAMEROTA F., CELLETTI C., GRAMMATICO P., PADUA L., *Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females: possible mechanisms and perspectives*. Am J Med Genet A 2010; 152A(9):2406-8.

La sindrome di Ehlers-Danlos

22. GALLI M., RIGOLDI C., *Postural analysis in time and frequency domains in patients with Ehlers-Danlos Syndrome*. Res Dev Disabil 2011; 32(1):. 322-5.
23. CAMEROTA F., CELLETTI C., CASTORI M., GRAMMATICO P., PADUA L., *Neuropathic Pain is a Common Feature in Ehlers-Danlos Syndrome*. J Pain Symptom Manage 2010 Dec 7.
24. GRAHAME R., *Heritable disorders of connective tissue*. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol. 2000; 14(2), 345-61.
25. CASTORI M., CELLETTI C., CAMEROTA F., GRAMMATICO P., *Chronic fatigue syndrome is commonly diagnosed in patients with Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type/joint hypermobility syndrome*. Clin Exp Rheumatol 2011; 29(3):597-8. Epub 2011 Jun 30.
26. GALLI M., CIMOLIN V., VISMARA L., GRUGNI G., CAMEROTA F., CELLETTI C., ALBERTINI G., RIGOLDI C., CAPODAGLIO P., *The effects of muscle hypotonia and weakness on balance: a study on Prader-Willi and Ehlers-Danlos syndrome patients*. Res Dev Disabil 2011; 32(3):1117-21.
27. YÜCEL D., *Was Paganini born with Ehlers-Danlos syndrome phenotype 4 or 3?* Clin Chem 1995; 41(1):124-5.
28. SARRAS MP JR, DEUTZMANN R., *Hydra and Niccolò Paganini (1782–1840)—two peas in a pod? The molecular basis of extracellular matrix structure in the invertebrate Hydra* Bioessays 2001; 23(8):716-24.
29. BERGLUND B., NORDSTRÖM G., LÜTZÉN K., *Living a restricted life with Ehlers-Danlos syndrome*. Int J Nurs Stud 2000; 37(2):111-8.
30. LUMLEY MA., JORDAN M., RUBENSTEIN R., TSIPOURAS P., EVANS MI., *Psychosocial functioning in the Ehlers-Danlos syndrome*. Am J Med Genet 1994; 53(2):149-52.
31. GURLEY-GREEN S., *Living with the hypermobility syndrome*. Rheumatology (Oxford). 2001; 40(5): 487-9.
32. 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(8):2055-70.

Correspondence should be addressed to:

Filippo Camerota, Dipartimento di Medicina Fisica e Riabilitativa, Università degli Studi di Roma “La Sapienza”, piazzale Aldo Moro n.5, 00185, Roma, Italia.

