REGIONE PIEMONTE

AZIENDA ZERO

PSDTA

SINDROMI DI EHLERS DANLOS

Settembre 2026

Regione Piemonte – Assessorato alla Sanità
Settore "Programmazione dei servizi sanitari e socio-sanitari"
Azienda Zero
SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia

PREMESSA

L'articolo 1 della legge regionale (LR) 26 ottobre 2021, n. 26 (in seguito parzialmente modificata dall'art. 1 della L.R. n. 2 del 25 marzo 2022) ha previsto l'istituzione dell'Azienda Sanitaria Zero, quale Ente del Servizio Sanitario Regionale dotato di personalità giuridica pubblica e di autonomia amministrativa, patrimoniale, organizzativa, contabile, gestionale e tecnica.

Con Decreto del Presidente della Giunta Regionale (DPGR) n. 9 del 18/2/2022 è stata costituita, ai sensi e per gli effetti della citata legge regionale 26 ottobre 2021, n. 26, l'Azienda Zero.

Con Deliberazione della Giunta Regionale (DGR) 28 giugno 2022, n. 4-5268 sono state attribuite ad Azienda Zero le prime funzioni, tra cui "coordinamento in materia di medicina territoriale, con particolare riferimento ai percorsi di presa in carico e gestione dei pazienti fragili-cronici e di continuità ospedale-territorio, nonché delle attività relative all'assistenza primaria".

La DGR n. 6-5905 del 04.11.2022 avente ad oggetto: "L.R. n. 26 del 26/10/2021 – Azienda Sanitaria Zero - Approvazione del Piano di Attività annuale 2022", ha disposto testualmente che: "L'Azienda Zero attiva e coordina, di concerto con il Settore Programmazione dei servizi sanitari e sociosanitari dell'Assessorato alla Sanità, i tavoli aventi per tematica lo sviluppo e il monitoraggio delle Reti di Patologia".

La Deliberazione del Consiglio Regionale (DCR) n. 272-9734 del 12 aprile 2023, recante "Individuazione, ai sensi dell'articolo 23, comma 3, della legge regionale 6 agosto 2007, n. 18, di ulteriori servizi amministrativi e di supporto da attribuire all'Azienda Sanitaria Zero istituita dalla legge regionale 26 ottobre 2021, n. 26", fra gli ulteriori servizi amministrativi e di supporto da attribuire all'Azienda Sanitaria Zero ha previsto il coordinamento reti di patologia.

SOMMARIO

1.	INTRODUZIONE E PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO	3
2.	REDAZIONE	4
3.	DESTINATARI E LISTA DISTRIBUZIONE	4
4.	GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO	5
5.	GLOSSARIO, TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI	7
6.	FINALITÁ	10
7.	ANALISI DEL PROBLEMA DI SALUTE/PATOLOGIA OGGETTO DEL PSDTA	11
8.	LETTERATURA SCIENTIFICA E NORMATIVA	13
9.	CONTESTO ORGANIZZATIVO IN CUI SI SVILUPPA IL PSDTA	14
10.	CRITERI DI INGRESSO/ELEGGIBILITÁ	18
11.	DESCRIZIONE DELLO SVILUPPO COMPLESSIVO DEL PSDTA	19
12.	RAPPRESENTAZIONE IN FORMA SINTETICA DEL PSDTA	45
13.	DIFFUSIONE ED IMPLEMENTAZIONE DEL PSDTA	49
14.	MONITORAGGIO, VERIFICA DELL'APPLICAZIONE ED INDICATORI	50
15.	PIANO DI MIGLIORAMENTO	52
16.	AGGIORNAMENTO	52
17.	ARCHIVIAZIONE	52
18.	VALUTAZIONE DI QUALITÁ PSDTA	53
19.	RIFERIMENTI	54
20.	ALLEGATI	57
	ALLEGATO 1	57
	ALLEGATO 2	58
	ALLEGATO 3	59
	ALLEGATO 4	60
	ALLEGATO 5	61
	ALLEGATO 6	62

1. INTRODUZIONE E PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO

Il presente documento è stato elaborato per fornire al Personale Sanitario, Amministrativo e di Direzione un'analisi delle sindromi di Ehlers Danlos (EDS) e dei procedimenti diagnostico-terapeutici ad esse correlati. Esso propone un Percorso di Salute e Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PSDTA) finalizzato a razionalizzare e standardizzare le procedure cliniche, riducendo i tempi tra l'insorgenza dei sintomi e la presa in carico del paziente. Tale approccio è coerente con gli obiettivi dell'Health Technology Assessment (HTA), permettendo di valutare la congruenza tra le attività svolte, le linee guida di riferimento e le risorse disponibili.

L'adozione del PSDTA consente il confronto e la misura delle attività e degli esiti, in particolare degli outcomes, mediante indicatori specifici, favorendo il miglioramento della qualità. Il PSDTA per le sindromi di Ehlers Danlos può essere inteso come strumento di governance, in quanto ideato e progettato attraverso l'individuazione e la valorizzazione delle figure coinvolte nel percorso clinico-assistenziale, valorizzandone il contributo apportato.

La redazione del presente PSDTA per le sindromi di Ehlers Danlos si colloca nel quadro di riordino strategico della rete nazionale delle malattie rare, così come definito dall'Accordo n. 121/CSR del 24 maggio 2023, che recepisce il "Piano nazionale malattie rare 2023-2026" e il documento sul "Riordino della rete nazionale delle malattie rare". Tale accordo, in attuazione della legge 10 novembre 2021, n. 175, punta a rafforzare la tutela assistenziale delle persone affette da malattie rare attraverso una più efficace allocazione e ottimizzazione delle risorse, a ridurre il carico della malattia sulla persona e sul contesto familiare e sociale, e a migliorare l'efficacia e l'efficienza dei servizi sanitari in termini di prevenzione, diagnosi, trattamento e presa in carico, garantendo equità di accesso e riducendo le disuguaglianze. A livello regionale, tale norma viene tradotta nel D.G.R. 18 novembre 2024, n. 21-380.

2. REDAZIONE

Il committente del PSDTA è rappresentato dalla Rete Regionale delle Malattie Rare istituita in Azienda Sanitaria Zero. Le Aziende Sanitarie contestualizzano i contenuti del presente documento e delle linee guida di riferimento a livello locale.

I riferimenti per la redazione sono definiti secondo i punti di seguito elencati, ai fini di una corretta identificazione dei documenti e della formulazione dei necessari aggiornamenti.

Data di stesura del primo documento	Settembre 2026
Numero della revisione	0
Data di revisione	
Numero della revisione	

Il presente PSDTA è da intendersi come un documento dinamico, soggetto a periodica revisione e aggiornamento in funzione dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche, della disponibilità di nuove evidenze, documenti di consenso e raccomandazioni nazionali e internazionali, nonché dell'esperienza maturata nell'applicazione del percorso assistenziale regionale.

3. DESTINATARI E LISTA DISTRIBUZIONE

Il PSDTA deve prevedere una modalità di diffusione interna ed esterna (intese rispettivamente come Azienda/Regione e popolazione generale). Per la diffusione a livello di popolazione, il documento andrà veicolato (prevalentemente attraverso le forme digitali) attraverso le associazioni dei pazienti e la promozione di campagne di comunicazione alla popolazione.

Affinché un PSDTA possa entrare pienamente nella pratica clinica quotidiana di tutti i soggetti coinvolti viene predisposta la seguente lista di distribuzione.

Direzioni strategiche delle Aziende Sanitarie Regionali (ASR)
Direzioni mediche di Presidio Ospedaliero
Direzioni di Distretto delle ASL
Direttori e responsabili dei Dipartimenti
Responsabili Strutture territoriali
Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS)
Direttori sanitari di strutture cliniche accreditate delle Regione Piemonte
Associazioni di pazienti e/o famigliari

4. GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO

Il presente PSDTA è stato elaborato su mandato del Gruppo Tecnico Regionale (GTR) Malattie Rare istituito in Azienda Sanitaria Zero.

Il documento è approvato dal coordinatore del GTR di seguito indicato.

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa	Azienda	Approvazione
ROCCATELLO Dario	Coordinatore	CMID - Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare - ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco	ASL Città di Torino	Agli atti

Nello specifico, il GTR si è avvalso per la realizzazione del PSDTA in oggetto del seguente Gruppo di Lavoro (GdL), con il coordinamento e supporto di Azienda Sanitaria Zero.

GRUPPO DI LAVORO

Cognome Nome	Ruolo	Unità Operativa	Azienda
ALPA Mirella	Referente	CMID - Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare - ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco	ASL Città di Torino
BONVICINO Ambra	Componenti	S.C. Dermatologia U	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
CORSI Daniela		SSD Integrazione Ospedale e Territorio	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
FENOGLIO Roberta		S.C. Nefrologia e Dialisi 1 ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco	ASL Città di Torino

Cognome Nome	Ruolo	Unità Operativa	Azienda
ROCCATELLO Dario	Componenti	CMID - Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare – ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco	ASL Città di Torino
SCIASCIA Savino		CMID - Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare - ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco	ASL Città di Torino

Per la stesura definitiva del PSDTA ci si è avvalsi della revisione del dott. Pappaccogli Marco (Dirigente medico Medicina Interna – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino) e della dott.ssa Crosasso Paola (Direttore delle farmacie ospedaliere – ASL Città di Torino).

COORDINAMENTO E SUPPORTO AZIENDA SANITARIA ZERO

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa
RICCIO Federica	Componenti	SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia
PICCIONI Daniela		SC Farmaceutica
SARACINO Marlene		SC Farmaceutica
CIOFFI Michele		SC. Epidemiologia
MUSCIO Elisa		SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia
UGONIA Andrea Piercarlo		SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia

Nel PSDTA il coinvolgimento dei rappresentanti dei pazienti e del volontariato garantiscono:

- il supporto alle attività di costruzione e di sviluppo del PSDTA
- l'attività di informazione e affiancamento di pazienti e delle loro famiglie attraverso l'organizzazione di contatti e auto-aiuto
- l'informazione, educazione del paziente affinché possa individuare i percorsi e gli interlocutori e accedere ai servizi sociosanitari, mantenendo uno stretto rapporto con i singoli componenti dell'equipe interdisciplinare sanitaria
- la formazione teorico pratica dei volontari impegnati, seminari su problematiche specifiche della malattia
- la promozione di iniziative teorico-pratiche e di aggiornamento (anche nell'ambito di eventi accreditati ECM) rivolte agli operatori sanitari coinvolti nella diagnosi, nella presa in carico e nella gestione multidisciplinare delle persone con EDS

5. GLOSSARIO, TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

ACRONIMO	DESCRIZIONE
aEDS	Sindrome di Ehlers Danlos tipo artrocalasico
AIFA/EMA	Agenzia Italiana del Farmaco / European Medicines Agency
ASR	Azienda Sanitaria Regionale
ATM	Articolazione temporo-mandibolare
BCS	Sindrome di Ehlers Danlos tipo brittle cornea
CBD	Cannabidiolo
cEDS	Sindrome di Ehlers Danlos tipo classico
clEDS	Sindrome di Ehlers Danlos tipo classical-like
CPMS	Clinical Patient Management System
CvEDS	Sindrome di Ehlers Danlos tipo cardiaco-valvolare
dEDS	Sindrome di Ehlers Danlos tipo dermatosparassi
EBM / EBN	Evidence Based Medicine / Evidence Based Nrsing
ECG	Elettrocardiogramma
EDS	Sindromi di Ehlers Danlos
FAD	Formazione a Distanza
FANS	Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei
FKT	Fisiokinesiterapia
FOP	Forame Ovale Pervio
GdL	Gruppo di Lavoro
GTR	Gruppo Tecnico Regionale
hEDS	Sindrome di Ehlers Danlos tipo ipermobile
kEDS	Sindrome di Ehlers Danlos tipo cifoscoliotico
MALS	Sindrome del Legamento Arcuato Mediano
MAP	Pressione Arteriosa Media
MCAS	Sindrome da Attivazione dei Mastociti (Mast Cell Activation Syndrome)
mcEDS	Sindrome di Ehlers Danlos tipo muscolocontratturale
mEDS	Sindrome di Ehlers Danlos tipo miopatico
MMG	Medico Medicina Generale
MOC-DEXA	Densitometria Ossea

ACRONIMO	DESCRIZIONE
NRS	Numeric Rating Scale
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
PAI	Piano Assistenziale Individualizzato
PEA	Palmitoiletanolamide
pEDS	Sindrome di Ehlers Danlos tipo periodontale
POTS	Sindrome da Tachicardia Posturale Ortostatica
PRI	Progetto Riabilitativo Individuale
PSDTA	Percorso di Salute e Diagnostico Terapeutico Assistenziale
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
ROM	Range Of Motion
RX	Radiografia
spEDS	Sindrome di Ehlers Danlos tipo spondilodisplastico
TC	Tomografia Computerizzata
TEM	Microscopia Elettronica a Trasmissione
TSA	Tronchi Sovraortici
vEDS	Sindrome di Ehlers Danlos tipo vascolare

LINEE GUIDA

Le linee guida sono raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche (Institute of Medicine, 1990).

PDTA/PSDTA

Il Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) è una sequenza predefinita, articolata e coordinata di prestazioni erogate a livello ambulatoriale e/o di ricovero e/o territoriale, che prevede la partecipazione integrata di diversi specialisti e professionisti (oltre al paziente stesso), a livello ospedaliero e/o territoriale, al fine di realizzare la diagnosi e la terapia più adeguate per una specifica situazione patologica o anche l'assistenza sanitaria necessaria in particolari condizioni della vita, come ad esempio la gravidanza e il parto (PNGLA 2025-2027). Il Percorso di salute e diagnostico terapeutico assistenziale (PSDTA) rafforza il concetto sull'attenzione agli aspetti della prevenzione e della presa in carico proattiva della persona assistita, di seguito le tipologie esistenti.

- PSDTA ideale: il "Percorso ideale" è relativo alle migliori pratiche professionali e gestionali sulla base di EBM/EBN e delle linee guida a supporto, per disegnare un

modello che serva da indirizzo a cui tendere progressivamente

- PSDTA effettivo: il “Percorso effettivo” rappresenta che cosa effettivamente accade ad un paziente tipo nel suo Percorso di prevenzione, diagnosi, terapia, assistenza nello specifico contesto organizzativo in analisi
- PSDTA di riferimento: il “Percorso di riferimento” rappresenta, in relazione al Percorso ideale, la migliore sequenza temporale e spaziale possibile delle attività da svolgere nel contesto di quella determinata situazione organizzativa e di risorse

PIANO ASSISTENZIALE INDIVIDUALIZZATO

Il Piano Assistenziale Individualizzato (PAI) è il documento di sintesi che raccoglie e descrive in ottica multidisciplinare le informazioni relative ai soggetti in condizioni di bisogno con l’intento di formulare ed attuare un progetto di cura e assistenza che possa favorire la migliore condizione di salute e benessere raggiungibile per il paziente; all’interno del PAI trovano spazio elementi di valutazione clinica, assistenziale, sociale, psicologica e linguistico-comunicativa, tutti integrati e condivisi con il nucleo familiare e/o con i caregivers del paziente, in modo da garantirne quanto più possibile l’empowerment.

APPROPRIATEZZA

L’appropriatezza definisce un intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo) correlato al bisogno del paziente (o della collettività), fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi (“Manuale di formazione per il governo clinico: Appropriatezza” Ministero della Salute, luglio 2012).

6. FINALITÁ

Il PSDTA è uno strumento per definire lo scopo, le fasi e gli ambiti di intervento, i ruoli e le modalità di valutazione e di miglioramento per quanto concerne la gestione di uno specifico bisogno di salute e della relativa patologia in ambito di acuzie, cronicità e riacutizzazione della patologia.

L'obiettivo del PSDTA è quello di rendere omogenee le pratiche cliniche e assistenziali sul territorio regionale, ridurre la variabilità ingiustificata nelle cure, favorire l'accesso tempestivo alle competenze specialistiche e alle risorse disponibili, e contribuire al miglioramento degli esiti di salute e della qualità di vita delle persone con sindromi di Ehlers Danlos (EDS) e delle loro famiglie, in un'ottica di rete regionale integrata e pienamente raccordata con gli indirizzi nazionali.

Il PSDTA in generale viene sviluppato per raggiungere gli obiettivi di salute e gestionali e, nello specifico per:

- descrivere il processo e le specifiche attività nella organizzazione di riferimento
- informare e formare il personale, gli utenti e le persone assistite
- ridurre la variabilità nei comportamenti professionali
- incrementare l'appropriatezza clinica ed organizzativa
- valutare e migliorare la gestione complessiva e la qualità del processo del paziente
- documentare le attività effettuate e i risultati raggiunti
- monitorare gli indicatori di qualità del percorso [Capitolo 14]

7. ANALISI DEL PROBLEMA DI SALUTE/PATOLOGIA OGGETTO DEL PSDTA

Le sindromi di Ehlers Danlos sono un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie rare del tessuto connettivo che hanno in comune ipermobilità articolare, estensibilità cutanea e fragilità generalizzata dei tessuti.

Le forme più comuni di EDS sono il tipo:

- ipermobile
- classico
- cifoscoliotico
- vascolare

Attualmente non sono disponibili linee guida internazionali evidence-based e universalmente condivise per tutte le EDS. La gestione clinico-terapeutica del paziente si basa su documenti di consenso e raccomandazione di esperti. Non esistono, ad oggi, terapie risolutive per le EDS.

Il trattamento è multidisciplinare, personalizzato e orientato alla gestione delle manifestazioni cliniche, alla prevenzione delle complicanze, al mantenimento della funzione e al miglioramento della qualità di vita della persona. In assenza di terapie risolutive, gli interventi sono finalizzati al controllo dei sintomi, alla riabilitazione, all'educazione terapeutica e al supporto della persona nei diversi ambiti assistenziali.

L'EDS nella popolazione generale ha una prevalenza complessiva stimata pari a 1:5.000-10.000, senza distinzione di sesso o di gruppo etnico. Al 1° gennaio 2025 sul Registro del Piemonte vi sono 158 segnalazioni di persone con EDS. La distribuzione per sesso vede una prevalenza della patologia tra le femmine, con un rapporto F:M 2,3:1. L'incidenza media è stimata in 2:1.000.000 abitanti residenti. La prevalenza nella popolazione è invece stimata in 3,5:100.000 abitanti.

Di seguito viene riportata la distribuzione delle segnalazioni da parte delle ASR piemontesi [Tabella 1].

	Antecedente 2022	2022	2023	2024	*TOT*
AOU CITTÀ DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO	57	3	3	2	65
ASL CITTA' DI TORINO	43	7	2	7	59
AZIENDA OSP. S. CROCE E CARLE CUNEO	6	1	0	0	7

	Antecedente 2022	2022	2023	2024	*TOT*
AOU S. LUIGI ORBASSANO	5	1	0	0	6
ASL BI	5	1	0	0	6
AOU MAGGIORE DELLA CARITA' NOVARA	2	0	0	2	4
ASL AL	3	0	0	0	3
ASL AT	3	0	0	0	3
ASL CN2	2	0	0	0	2
ASL TO3	0	1	0	0	1
ASL TO5	1	0	0	0	1
ASL VC	1	0	0	0	1
TOT	128	14	5	11	158

Tabella 1. Distribuzione delle segnalazioni di EDS da parte delle ASR.

La tabella seguente [Tabella 2] riporta la distribuzione delle persone con EDS.

AREE	CLASSI D'ETA										
	0 - 9	10 - 19	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80 - 89	>90	TOT
AREA OMOGENEA TORINO	0	13	9	15	11	12	6	3	1	0	69
AREA OMOGENEA TORINO OVEST	1	2	2	3	3	5	2	3	0	0	21
AREA OMOGENEA PIEMONTE SUD-OVEST	0	1	4	1	3	3	2	2	2	1	19
AREA OMOGENEA PIEMONTE NORD-EST	1	3	4	9	9	6	2	0	0	0	34
AREA OMOGENEA PIEMONTE SUD-EST	0	2	3	2	2	2	0	0	0	0	11
TOT	2	21	22	30	28	28	12	8	3	1	154

Tabella 2. Distribuzione per Area Omogenea e classi di età delle persone con EDS in Regione Piemonte

8. LETTERATURA SCIENTIFICA E NORMATIVA

La ricerca delle fonti di letteratura EBM/EBN, relative al problema individuato oggetto del PSDTA, ha lo scopo di definire le migliori pratiche professionali, gestionali e disegnare un Percorso “ideale” che serva da riferimento e confronto per valutare incongruenze e punti critici del Percorso “effettivo” oggetto di modifica e monitoraggio.

Il PSDTA corrente è stato redatto dopo valutazione delle principali e più recenti fonti bibliografiche nazionali ed internazionali.

Di seguito è riportata la letteratura scientifica più rilevante e recente.

- Aziz Q, Harris LA, Goodman BP, Simrén M, Shin A. AGA Clinical Practice Update on GI Manifestations and Autonomic or Immune Dysfunction in Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025 Jul;23(8):1291-1302. doi: 10.1016/j.cgh.2025.02.015. Epub 2025 May 19. PMID: 40387691
- Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):8-26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552. PMID: 28306229
- Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers PH. The Ehlers-Danlos syndromes. Nat Rev Dis Primers. 2020 Jul 30;6(1):64. doi: 10.1038/s41572-020-0194-9. PMID: 32732924

9. CONTESTO ORGANIZZATIVO IN CUI SI SVILUPPA IL PSDTA

Nella figura seguente [Figura 1] viene presentata la piramide di età della popolazione della Regione, con riferimento 2022.

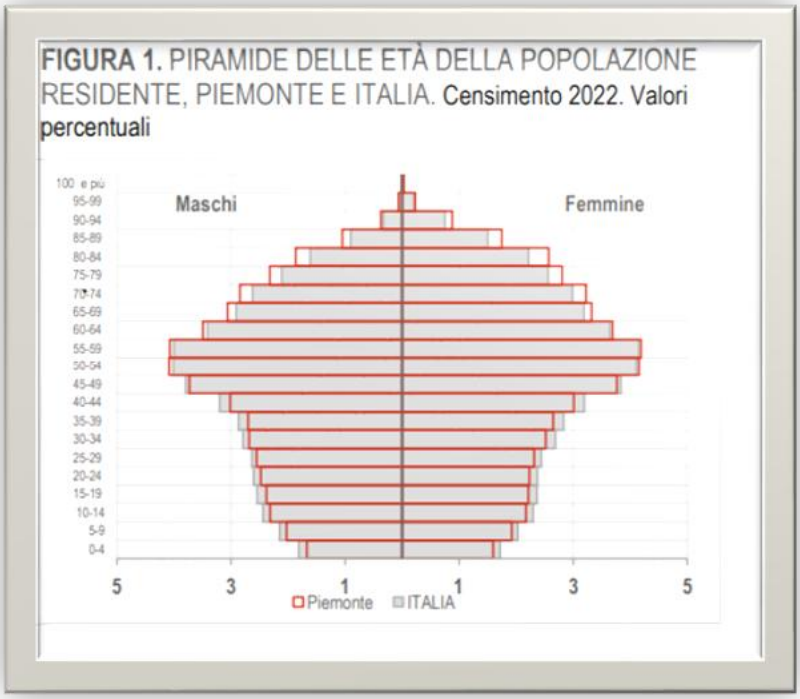


Figura 1. Piramide di età della popolazione della Regione Piemonte 2022

La risultante dell'aumento della speranza di vita, della riduzione della mortalità e della costante riduzione dei tassi di natalità, è rappresentata dall'aumento dell'indice di vecchiaia, ovvero dal rapporto percentuale tra gli over 65 e gli under 14. Pertanto, il Piemonte, al pari del resto di Italia, sta gradualmente cambiando il proprio profilo sociodemografico verso un futuro caratterizzato da una maggior prevalenza di popolazione anziana rispetto alla popolazione attiva, un cambiamento epidemiologico che risulta impattante nei diversi scenari di cura.

Il modello della rete sanitaria e sociosanitaria prevede l'organizzazione in aree funzionali omogenee, come di seguito illustrato:

- Area Omogenea Torino: ASL Città di Torino, ASL TO4, ASL TO5, AOU Città della Salute di Torino
- Area Omogenea Torino Ovest: ASL TO3, AOU S. Luigi di Orbassano, AO Ordine Mauriziano di Torino
- Area Omogenea Piemonte Sud Ovest: ASL CN 1, ASL CN 2, AO S.Croce e Carle di Cuneo

- Area Omogenea Piemonte Nord Est: ASL NO, ASL VCO, ASL VC, ASL BI, AOU Maggiore della Carità di Novara
- Area Omogenea Piemonte Sud Est: ASL AL, ASL AT, IRCCS - AOU SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo di Alessandria

Nello specifico l'attuale rete sanitaria di erogazione è così configurata:

- 12 Aziende Sanitarie Locali (ASL)
- Azienda Zero, costituita con D.P.G.R. n. 9 del 18.02.2022, ai sensi e per gli effetti della citata legge regionale 26 ottobre 2021, n. 26
- 2 Aziende Ospedaliere e 4 Aziende Ospedaliere Universitarie (di cui 1 IRCCS)
- Distretti
- Dipartimenti di Prevenzione e Servizi di Igiene e Sanità Pubblica
- Ospedali a gestione diretta ed ex Sperimentazioni Gestionali
- IRCCS pubblici e non pubblici
- Case di Cura private

Fondamentale è quindi la descrizione del contesto di riferimento locale in cui il PSDTA si sviluppa, in modo particolare riguardo agli aspetti epidemiologici e al sistema di offerta sanitario e sociosanitario.

A partire dall'analisi dei bisogni e dei flussi informativi regionali e con metodologia standardizzata sono riportate le principali informazioni relative:

- agli aspetti di natura epidemiologica, con i dati epidemiologici più rilevanti (incidenza, prevalenza, ecc.)
- al sistema di offerta a livello regionale/aziendale, con le Unità Operative sanitarie e sociosanitarie coinvolte nella gestione dei pazienti, le modalità delle loro interconnessioni e i principali dati di attività

Affinché PSDTA si concretizzi è opportuno configurare una rete strutturata che preveda, all'interno dei due poli, territoriale e ospedaliero, l'intero ventaglio dei servizi destinati ai pazienti cronici:

- **Dipartimenti di Prevenzione:** sviluppano, in modo proattivo, le attività di Promozione della Salute e di Prevenzione, integrandosi con gli altri Servizi dei Distretti
- **Distretti:** attivano, governano e valutano i PSDTA nel territorio di propria competenza, garantendo l'opportuna integrazione tra i professionisti
- **Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS):** primo contatto dei cittadini con il Servizio Sanitario Nazionale, collaborano alla fase diagnostica e alla presa in carico, partecipano al follow up garantendo la continuità clinico assistenziale
- **Cure domiciliari:** prendono in carico, assistono e curano le persone al proprio domicilio
- **Centri specialistici competenti per patologia:** prendono in carico i pazienti e

programmano il follow up in collaborazione con le cure primarie

- **Strutture semiresidenziali territoriali:** accolgono i pazienti nelle ore diurne e permettono la loro permanenza al domicilio
- **Strutture residenziali territoriali:** forniscono interventi integrati sanitari e sociosanitari a soggetti non autosufficienti, non assistibili al domicilio
- **Strutture/Attività riabilitative:** forniscono interventi riabilitativi con finalità di recupero e/o mantenimento
- **Rete Ospedaliera (Strutture ospedaliere Hub, Spoke, Base e Area disagiata):** gestiscono l'acuzie (cronici acutizzati con polimorbilità), in collegamento con l'assistenza territoriale. Occorre modulare la rete assistenziale per ciascun paziente sulla base del grado di complessità della patologia e dei relativi bisogni. L'integrazione tra cure primarie e specialistiche, tra ospedale e territorio e tra attività sanitarie e sociali rappresenta il presupposto per il buon funzionamento della rete
- **Servizi sociali delle Aziende Sanitarie e Enti Gestori dei Servizi socioassistenziali:** valutano e soddisfano i bisogni sociali e assistenziali dei pazienti e dei loro familiari
- **Rete Informali:** si attivano per collaborare con i servizi sanitari, sociosanitari e sociali per ottimizzare le risposte ai pazienti e alle loro famiglie

La Rete delle malattie rare in Piemonte si organizza, secondo quanto disposto dalla normativa regionale DGR n. 21-380 del 18 novembre 2024 (aggiornamento della DGR n. 22-11870 del 2 marzo 2004).

Vengono di seguito dettagliate le funzioni attribuite ai nodi della rete.

CENTRI DI PRESIDI OSPEDALIERI DI PRIMO LIVELLO

- Presa in carico territoriale: si occupano direttamente della gestione dei pazienti sul territorio, coordinando l'accesso ai servizi sanitari e sociali necessari
- Continuità assistenziale: i nodi assicurano la continuità delle cure anche per i pazienti che necessitano di trattamenti specifici a livello territoriale, come terapie infusionali, esami di follow-up, fisioterapia o supporto psicologico
- Transizione: facilitano il passaggio dei pazienti a minore complessità dai centri pediatrici o dalle neuropsichiatrie infantili verso strutture più appropriate all'età adulta, garantendo una continuità assistenziale senza interruzioni
- Modelli, PSDTA e protocolli: procedure definite per la gestione delle patologie rare seguite e della transizione dei pazienti dall'età evolutiva all'età adulta
- Dotazioni strumentali e strutturali ed organizzative adeguate, in relazione ai pazienti trattati

CENTRI DI PRESIDI OSPEDALIERI DI SECONDO LIVELLO

- Presa in carico di pazienti con patologie complesse: grazie alla presenza di équipe multidisciplinari, questi centri sono in grado di gestire pazienti con quadri clinici complessi, garantendo una valutazione e un trattamento completo e personalizzato

- Gestione della transizione: facilitano il passaggio dei pazienti dalle strutture pediatriche a quelle per adulti, seguendo un modello regionale già definito, per assicurare una continuità assistenziale senza interruzioni
- Modelli, PSDTA e protocolli: procedure definite per la gestione delle patologie rare seguite e della transizione dei pazienti dall'età evolutiva all'età adulta
- Formazione e ricerca: questi centri possono svolgere un ruolo attivo nella formazione di professionisti e nella promozione della ricerca sulle malattie rare
- Dotazioni strumentali e strutturali ed organizzative adeguate, in relazione ai pazienti trattati

CENTRI DI RIFERIMENTO REGIONALI

- Presa in carico di pazienti con patologie complesse: come i nodi di secondo livello, gestiscono pazienti con quadri clinici complessi, garantendo una valutazione e un trattamento completo e personalizzato grazie a équipe multidisciplinari
- Gestione della transizione: facilitano il passaggio dei pazienti dalle strutture pediatriche a quelle per adulti, seguendo un modello regionale definito
- Modelli, PSDTA e protocolli: procedure definite per la gestione delle patologie rare seguite e della transizione dei pazienti dall'età evolutiva all'età adulta
- Riferimento per altre ASR di area: forniscono consulenza specialistica, supporto diagnostico avanzato e accesso a procedure specifiche ad altre Aziende Sanitarie di area
- Formazione e ricerca: svolgono un ruolo attivo nella formazione di professionisti e nella promozione della ricerca sulle malattie rare

CENTRI DI ECCELLENZA (CENTRI ERN)

- Condivisione delle conoscenze: i Centri di eccellenza hanno il compito di trasferire le conoscenze acquisite a livello europeo, attraverso la loro partecipazione alle Reti ERN, agli altri Centri della rete regionale. Questo avviene attraverso la predisposizione e il coordinamento di PSDTA e di raccomandazioni regionali
- Formazione: i Centri di Eccellenza organizzano e partecipano ad attività di formazione specifica per gli operatori sanitari coinvolti nella gestione dei malati rari, migliorando le competenze e l'aggiornamento professionale di tutti gli attori della rete
- Consulenza specialistica: i Centri di Eccellenza facilitano l'accesso a consulenze specialistiche per i casi complessi, utilizzando piattaforme di telemedicina come il Clinical Patient Management System (CPMS)
- Coordinamento della ricerca: in collaborazione con gli altri nodi della rete, i Centri di Eccellenza coordinano le attività di ricerca sulle malattie rare afferenti all'ERN di appartenenza. Questo ruolo favorisce la partecipazione attiva della Regione a progetti di ricerca internazionali e l'accesso a nuove terapie e trattamenti innovativi

10. CRITERI DI INGRESSO/ELEGGIBILITÁ

Sono inclusi tutti i soggetti con sospetto diagnostico o diagnosi accertata di EDS.

I criteri di ingresso/eleggibilità sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Si tratta delle condizioni cliniche in cui applicare il codice R99 oppure il codice di esenzione temporaneo per sindromi di Ehlers Danlos.

Il sospetto diagnostico di una sindrome di Ehlers Danlos deve essere posto nei casi di seguito elencati.

- Nei soggetti con sospetto clinico e familiarità per la malattia
- Nei casi sporadici in cui si è in presenza di uno o più dei seguenti elementi:

    - ✓ ipermobilità articolare generalizzata, con frequenti sublussazioni o lussazioni articolari e valutazione positiva dello score di Beighton, secondo i criteri applicabili all'età
    - ✓ alterazioni cutanee quali iperelasticità, fragilità cutanea, cicatrici atrofiche o diastasate e aumentata predisposizione alla formazione di ematomi
    - ✓ alterazioni dello sviluppo dello scheletro o del tessuto connettivo, tra cui scoliosi precoce non malformativa, ipotonia, pectus excavatum, valgismo delle ginocchia, piede torto congenito e pes planus/valgus
    - ✓ manifestazioni vascolari o viscerali suggestive, comprese dissezioni o aneurismi arteriosi, rottura spontanea di organi o visceri e, nei sottotipi in cui è caratteristica, rottura uterina
    - ✓ nell'adulto, dolore muscoloscheletrico cronico o invalidante, prolassi viscerali, alterazioni vascolari o anamnesi positiva per eventi cerebrovascolari

Poiché l'espressività clinica delle EDS può modificarsi nel corso della vita, nei soggetti con manifestazioni suggestive ma non ancora sufficienti a soddisfare i criteri diagnostici è opportuno prevedere un follow-up clinico con rivalutazioni periodiche, orientativamente ogni 1-2 anni, al fine di cogliere l'eventuale evoluzione del quadro clinico e confermare o escludere la diagnosi.

11. DESCRIZIONE DELLO SVILUPPO COMPLESSIVO DEL PSDTA

11.1 CRITERI DIAGNOSTICI

11.1.1 Elementi clinici

Le EDS sono un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie rare del tessuto connettivo che hanno in comune ipermobilità articolare, estensibilità cutanea e fragilità generalizzata dei tessuti.

Le EDS sono attualmente divise in tredici tipi e la diagnosi rimane fondamentalmente clinica e viene formulata secondo i criteri diagnostici minori e maggiori descritti all'interno della classificazione internazionale di Malfait del 2017.

Le principali caratteristiche cliniche delle sindromi di Ehlers Danlos sono a livello mucocutaneo, articolare e neuromuscolare.

Il coinvolgimento mucocutaneo è caratteristico delle sindromi. La cute è solitamente liscia, vellutata, talvolta pastosa ed iper-elastica. La combinazione di queste caratteristiche è molto variabile. La cicatrizzazione deficitaria e la fragilità dei piccoli vasi causano la presenza di ematomi, anche spontanei, ecchimosi organizzate, cicatrici allargate e atrofiche, definite a "carta di sigaretta", talvolta con accumuli di emosiderina. Sul versante mucoso possono essere evidenziate sclere blu, frequenti sanguinamenti gengivali in assenza di patologia del cavo orale e frequenti epistassi.

L'ipermobilità articolare è sicuramente un aspetto molto caratteristico della EDS, sebbene non sia specifico. Investigare l'ipermobilità articolare consiste essenzialmente nel misurare l'escursione (range of motion – ROM) delle articolazioni. Nelle sindromi di Ehlers Danlos l'ipermobilità articolare è spesso congenita (e quindi non associata a traumi) e generalizzata, sebbene in alcune forme sia più evidente alle estremità, come nella forma vascolare. Tra i vari indici disponibili per valutare la mobilità articolare, quello di Beighton è sicuramente il più noto e facile da utilizzare [Capitolo 20 – Allegato 4]. Un valore uguale o superiore a 5 è indicativo di ipermobilità articolare generalizzata.

Gli aspetti neuromuscolari delle sindromi di Ehlers Danlos hanno recentemente acquisito crescente rilevanza. L'ipotonia muscolare, generalmente di lieve entità, è un riscontro frequente e, considerando la sua probabile origine congenita o prenatale, può essere associata, almeno in parte, a diverse anomalie ortopediche caratteristiche, quali piede piatto flessibile, alluci valghi, ginocchia e gomiti valghi, scoliosi lieve e palato ogivale.

11.1.2 Segni e sintomi

I principali sintomi, divisi per apparati, frequentemente riportati dai pazienti con EDS sono di seguito elencati.

- Apparato muscolo scheletrico: distorsioni e dislocazioni ricorrenti, tendiniti, sinoviti e tenosinoviti ricorrenti, artralgie cronico-ricorrenti, mialgie cronico-ricorrenti anche di tipo crampiforme, rotture di muscoli e tendini, lenta guarigione dei traumi articolari
- Organi di senso: ipoacusia, vertigini, acufeni/tinnito, miopia, fragilità corneale e della sclera (rottura di cornea e di globo oculare), ipo/iperosmia
- Sistema nervoso: dolore neuropatico, iperalgesia, allodinia, parestesie, disestesie, resistenza agli anestetici locali, cefalea mista cronico-ricorrente, disfagia orofaringea, disfonia ricorrente, disturbi del tono dell'umore, d'ansia, di personalità, depressione e deficit cognitivi selettivi
- Cute e mucose: facile formazione di ecchimosi, fragilità cutanea e gengivale, rinorragie, cicatrizzazione lenta e deficitaria, ipoidrosi, diaforesi/iperidrosi palmoplantare, secchezza vaginale
- Apparato cardiovascolare: intolleranza ortostatica, al freddo e/o ai bruschi cambiamenti di temperatura, tachicardie e palpitazioni ricorrenti, fenomeno di Raynaud, acrocianosi, rotture di vasi, aneurismi e dissecazioni
- Apparato respiratorio: pneumotorace spontaneo
- Apparato gastrointestinale: sintomi da reflusso gastro-esofageo, pirosi gastrica, gonfiore e/o pienezza addominale, dolori addominali ricorrenti, alterazioni dell'alvo, rotture di colon e di milza
- Apparato genitourinario: sintomi da incontinenza urinaria da sforzo, sintomi da vescica neurologica, alterazioni del ciclo mestruale, meno/metrorragie, dismenorrea, dispareunia, vulvodinia, prolassi pelvici

Per ciascuna delle 13 forme descritte all'interno della classificazione di Malfait è necessario specificare i criteri maggiori e minori per poter porre la diagnosi, che rimane fondamentalmente clinica [Tabella 3].

Tabella 3. Descrizione dei criteri diagnostici delle 13 forme di Ehlers Danlos secondo la classificazione di Malfait

Tipo EDS	Criteri maggiori	Criteri minori	Criteri minimi suggestivi per diagnosi	Conferma diagnosi e/o test genetico
Tipo classico (cEDS) autosomico dominante	1) Iperestensibilità cutanea e cicatrici atrofiche 2) Ipermobilità articolare generalizzata secondo i criteri di Beighton tenendo conto dell'età (la lassità diminuisce con l'età)	• Cute liscia e pastosa • Cute fragile • Cute con propensione alla formazione di ecchimosi anche per traumatismi lievi • Pseudotumori molluscoidi in corrispondenza delle prominenze ossee o soggette a pressione • Sferoidi sottocutanei evidenziabili alla palpazione della cute dell'avambraccio e degli stinchi • Ernie iatali • Pieghe epicantiche (più frequenti nei bambini) • Complicazioni dell'ipermobilità articolare (lussazioni, sublussazioni, dislocazioni, piede piatto) • Storia familiare positiva	Criterio maggiore (1) + criterio maggiore (2) oppure, criterio maggiore (1) + almeno tre criteri minori	La diagnosi può essere confermata mediante test genetico (COL5A1 e COL5A2) e tramite TEM (microscopia elettronica a trasmissione) della biopsia cutanea, che evidenzia la tipica disposizione "a fiore" delle fibre collagene

Tipo EDS	Criteri	Criteri minimi suggestivi per diagnosi	Conferma diagnosi e/o test genetico
Tipo ipermobile (hEDS) autosomico dominante	**<u>Criterio 1</u>** Ipermobilità articolare generalizzata secondo i criteri di Beighton. Oltre al punteggio ottenuto secondo Beighton, è tuttavia indispensabile tenere conto di età, sesso, attività sportiva, interventi chirurgici. In alcuni casi deve essere presa in considerazione la valutazione di altre articolazioni (temporo-mandibolare, della spalla, dell'anca, dei piedi, di altre dita) **<u>Criterio 2</u>** Devono essere contemporaneamente presenti due o più dei seguenti quadri clinici (A, B, C), per esempio A e B; A e C; B e C; A e B e C A) Presenza di almeno cinque tra queste caratteristiche: • pelle liscia e vellutata • pelle moderatamente iperestensibile • strie cutanee inspiegabili (distese o rosacee su schiena, petto, addome in adolescenti, uomini o donne in prepubertà senza perdite di peso significative) • papule piezogeniche bilaterali nei talloni • ernie addominali multiple o ricorrenti • cicatrici atrofiche in almeno due punti comportanti segni papirecei o emosiderici • prolasso rettale, del pavimento pelvico, uterino in bimbi, uomini o donne nullipare senza storia di obesità o altre condizioni correlate • affollamento dentale e palato alto o stretto • aracnodattilia • span delle braccia (apertura) ≥ 1.05 m • prolasso della valvola mitrale • dilatazione della radice della aorta con Z score > + 2 B) Storia familiare positiva per uno o più parenti di primo grado	Per la diagnosi clinica devono essere soddisfatti i tre criteri elencati	Non applicabile test genetico

Tipo EDS	Criteri	Criteri minimi suggestivi per diagnosi	Conferma diagnosi e/o test genetico
	C) Complicazioni muscolo scheletriche (deve essere presente almeno un elemento): • dolore muscoloscheletrico in due o più arti, giornaliero e ricorrente per almeno tre mesi • dolore cronico diffuso per almeno tre mesi o più • dislocazioni articolari ricorrenti o instabilità articolare franca in assenza di trauma (a o b) a) tre o più dislocazioni atraumatiche nella stessa articolazione o due o più dislocazioni atraumatiche in due differenti articolazioni in tempi diversi b) conferma medica di instabilità articolare in due o più articolazioni non collegate a traumi **Criterio 3** Deve comprendere tutti i seguenti requisiti: • assenza di fragilità della cute • esclusione di altri disordini connettivali ereditati o acquisiti, incluse condizioni reumatologiche autoimmuni. In pazienti con disordini del connettivo acquisiti, per raggiungere anche la diagnosi di hEDS, il Criterio 2 deve comprendere contemporaneamente A e B in quanto C può essere legato all'altra patologia • diagnosi differenziali per altre patologie che presentano iperlassità articolare (come altri tipi di EDS, Loyes- Dietz, sindrome di Marfan - codice di esenzione RN1320, Osteogenesis Imperfecta - codice di esenzione RNG060)		

Tipo EDS	Criteri maggiori	Criteri minori	Criteri minimi suggestivi per diagnosi	Conferma diagnosi e/o test genetico
Tipo vascolare (vEDS) autosomico dominante	• Storia familiare per vEDS con variante causativa genetica documentata (mutazione in eterozigosi COL3A1); la mutazione in COL1A1 (c.934C>T, p.Arg312Cys; c1720C>T, p.Arg574Cys e c.3277C>T, p.Arg1093Cys) è associata a fragilità vascolare e mima il COL3A1 - vEDS • Rottura arteriosa in giovane età • Perforazione sigmoide intestinale spontanea in assenza di diverticolite o altre patologie intestinali • Rottura uterina durante il terzo trimestre di gravidanza in assenza di precedenti cesarei o severe perdite perineali peripartum • Fistola cavernosa del seno carotideo in assenza di trauma	• Ematomi spontanei e/o in zone inusuali (guance, schiena) • Pelle traslucida e sottile con reticolo venoso evidente • Facies tipica • Pneumotorace spontaneo • Acrogeria • Piede torto • Displasia congenita dell'anca • Ipermobilità delle piccole articolazioni • Rottura muscoli e tendini • Cheratoconi • Recessione gengivale e fragilità gengivale • Insorgenza precoce di vene varicose (sotto i 30 anni e nullipare se femmine)	La presenza di due o più criteri maggiori suggerisce la diagnosi clinica, i criteri minori rafforzano il sospetto clinico, ma da soli non bastano a fare diagnosi Sono criteri minimi suggestivi di vEDS e meritevoli di ulteriori approfondimenti diagnostici: • familiarità per la patologia • rottura o dissezione arteriosa in soggetti di età inferiore ai 40 anni • rottura spontanea del colon sigmoideo non altrimenti spiegabile • pneumotorace spontaneo associato ad altre caratteristiche compatibili con vEDS	Il test genetico deve essere preso in considerazione in presenza di uno o più criteri maggiori o di combinazioni dei criteri minori

Tipo EDS	Criteri maggiori	Criteri minori	Criteri minimi suggestivi per diagnosi	Conferma diagnosi e/o test genetico
Tipo classical-like (clEDS) autosomico recessivo	• Iper-estensibilità cutanea con pelle vellutata e assenza di cicatrici atrofiche • Ipermobilità articolare generalizzata con o senza dislocazioni (più comunemente spalle e anche) • Facili ecchimosi ed ematomi spontanei	• Deformità dei piedi: avampiede largo e paffuto, brachidattilia con cute ridondante, piede piatto, alluce valgo, papule piezogeniche • Edema nelle gambe in assenza di insufficenza cardiaca • Media debolezza muscolare a livello distale e prossimale • Polineuropatia degli assoni • Atrofia muscolare in mani e piedi • Acrogeria delle mani, dita a martello, clinodattilia, brachidattilia • Prolasso rettale/vaginale/uterino	• I tre criteri maggiori e storia familiare compatibile con ereditarietà autosomica recessiva • I criteri minori rafforzano il sospetto clinico, ma da soli non bastano a fare diagnosi	Obbligatorio il test genetico per TNXB per confermare la diagnosi

Tipo EDS	Criteri maggiori	Criteri minori	Criteri minimi suggestivi per diagnosi	Conferma diagnosi e/o test genetico
Tipo artrocalasico (aEDS) autosomico dominante	1) Lussazione bilaterale congenita delle anche 2) Severa ipermobilità articolare, con multiple lussazioni e sublussazioni 3) Iper-estensibilità cutanea	• Ipotonia muscolare • Cifoscoliosi • Lieve osteopenia all'esame radiologico • Cute fragile, incluse cicatrici atrofiche • Cute con propensione alla formazione di ecchimosi	Criteri maggiori (1) e (3) oppure, criteri maggiori (1) e (2) ed almeno due dei criteri minori	Obbligatorio test molecolare di conferma (mutazione in eterozigosi di COL1A1 oppure COL1A2, delezione parziale o completa dell'esone 6 su uno dei geni) per stesura di diagnosi finale

Tipo EDS	Criteri maggiori	Criteri minori	Criteri minimi suggestivi per diagnosi	Conferma diagnosi e/o test genetico
Tipo dermatosparassi (dEDS) autosomico recessivo	1) Estrema fragilità cutanea con cicatrici congenite o postnatali 2) Caratteristici aspetti craniofacciali evidenti alla nascita o nella prima infanzia, o che si sviluppano più tardi nell'età infantile (occhi prominenti con palpebre edematose e pelle periorbitale in eccesso, epicanto, rima palpebrale orientata verso il basso, sclere blu, fontanelle ampie, mento ipoplastico) 3) Cute ridondante, lassa, con eccessive pieghe della pelle a polsi e caviglie 4) Aumentata rugosità palmare 5) Aumentata tendenza alla formazione di ecchimosi, con rischio di ematomi sottocutanei ed emorragie 6) Ernia ombelicale 7) Ritardo della crescita postnatale 8) Arti, mani e piedi corti 9) Complicazioni perinatali a causa della fragilità del tessuto connettivo (fratture congenite del cranio, emorragia intracerebrale, cordone ombelicale fragile, pneumotorace neonatale)	• Consistenza della cute morbida e pastosa • Iperestensibilità della cute • Cicatrici atrofiche • Generalizzata ipermobilità articolare • Complicazioni dovute alla fragilità tissutale (ad es., rottura della vescica, rottura diaframmatica, prolasso rettale) • Ritardato sviluppo motorio • Osteopenia, • Irsutismo • Anomalie dentarie • Difetti di rifrazione (miopia, astigmatismo) • Strabismo	Criteri maggiori (1) e (2) più un altro criterio maggiore e/o tre criteri minori	Obbligatorio test molecolare di conferma (mutazione biallelica su ADAMTS-2) per stesura di diagnosi finale L'assenza della mutazione non esclude la diagnosi

Tipo EDS	Criteri maggiori	Criteri minori	Criteri minimi suggestivi per diagnosi	Conferma diagnosi e/o test genetico
Tipo cifoscoliotico (kEDS) autosomico recessivo	1) Ipotonia muscolare congenita 2) Cifoscoliosi congenita o precoce (progressiva o non progressiva) 3) Ipermobilità articolare generalizzata con lussazioni/sublussazioni (spalle, fianchi e ginocchia in particolare)	<u>Criteri minori generali</u> • Iper-estensibilità cutanea • Cute facilmente soggetta ad ecchimosi • Rottura/aneurisma di arterie di medio calibro • Osteopenia/osteoporosi • Sclere blu • Ernia (ombelicale o inguinale) • Deformità del torace • Aspetto marfanoide • Piede torto • Difetti di rifrazione (miopia, ipermetropia) <u>Criteri minori specifici del gene PLOD 1</u> • Fragilità della cute (cute facilmente soggetta ad ecchimosi, cute fragile, lenta cicatrizzazione delle ferite, estese cicatrici atrofiche, fragilità cutanea) • Fragilità/rottura oculare/sclerale • Micro-cornea • Dismorfismi facciali (impianto auricolare basso, epicanto, rima palpebrale obliqua, sinofria, palato alto) <u>Criteri minori specifici del gene FKBP14</u> • Ipoacusia congenita (neurosensoriale, di conduzione o misto) • Ipercheratosi follicolare • Atrofia muscolare • Diverticoli della vescica	Criteri maggiori (1) e (2) più criterio maggiore (3) o almeno tre dei criteri minori (generali o gene specifici)	Obbligatorio test molecolare di conferma (PLOD1 e FKBP14) per diagnosi finale L'assenza della mutazione non esclude la diagnosi, ma deve fare pensare a diagnosi differenziali

Tipo EDS	Criteri maggiori	Criteri minori	Criteri minimi suggestivi per diagnosi	Conferma diagnosi e/o test genetico
Tipo brittle cornea (cornea fragile) (BCS) autosomico recessivo	1) Cornea sottile, con o senza rottura (spessore della cornea centrale < 400mm) 2) Cheratocono progressivo ad esordio precoce 3) Cheratoglobo progressivo ad esordio precoce 4) Sclere blu	• Enucleazione o cicatrizzazione corneale a conseguenza di precedente rottura • Perdita progressiva dello spessore dello stroma corneale, specialmente nella cornea centrale • Miopia elevata, con lunghezza assiale normale o moderatamente aumentata • Distacco della retina • Sordità progressiva, spesso con conduttività mista e componenti neurosensoriali, frequenze più alte spesso più gravemente colpite (tono "in pendenza" puro in audiogramma) • Disturbi delle membrane timpaniche (timpano ipermobile) • Insorgenza di displasia dell'anca • Ipotonia durante l'infanzia, di solito lieve se presente • Scoliosi • Aracnodattilia • Ipermobilità delle articolazioni distali • Piede piatto, alluce valgo • Lievi contratture delle dita (soprattutto del 5° dito) • Cute morbida e vellutata, cute traslucida	Presenza di criterio maggiore (1) più uno degli altri criteri maggiori e/o tre dei criteri minori	Obbligatorio test molecolare di conferma (ZNF469 e PRDM5) per stesura di diagnosi finale L'overlap con altre forme di EDS è frequente L'assenza della mutazione non esclude la diagnosi

Tipo EDS	Criteri maggiori	Criteri minori	Criteri minimi suggestivi per diagnosi	Conferma diagnosi e/o test genetico
Tipo spondilodisplastico (spEDS) autosomico recessivo	• Bassa statura (progressivamente ingravescente durante l'infanzia) • Ipotonia muscolare (da grave congenita, a lieve tardiva) • Curvatura degli arti (gambe ad arco) confermata dalle indagini radiologiche	<u>Criteri minori generali</u> • Ipersensibilità della cute, liscia, cute pastosa, cute sottile e traslucida • Piede piatto • Sviluppo motorio ritardato • Osteopenia • Sviluppo cognitivo ritardato <u>Criteri minori specifici del gene B4GALT7</u> • Sinostosi radioulnare • Contratture bilaterali del gomito o movimento limitato del gomito • Generalizzata ipermobilità articolare • Piega palmare trasversale singola • Aspetto caratteristico craniofacciale (faccia triangolare e piatta, impianto auricolare basso, fronte ampia, labbra sottili, sclere blu) • Anomalie radiografiche caratteristiche (osteopenia, sublussazione o dislocazione della testa dell'omero, clavicole corte) • Ipermetropia severa • Cornea oscurata <u>Criteri minori specifici del gene B3GALT6</u> • Cifoscoliosi (congenita o di precoce insorgenza, progressiva) • Ipermobilità articolare, generalizzata o limitata alle articolazioni distali, con lussazioni articolari • Contratture articolari (congenite o progressivo, soprattutto alle mani) • Dita dall'aspetto peculiare (slanciate, affusolate, aracnodattilia, spatolate, con ampie falangi distali)	I tre criteri maggiori e almeno tre criteri diagnostici minori I criteri minori rafforzano il sospetto clinico, ma da soli non bastano a fare diagnosi	Per la diagnosi è indicato test molecolare di conferma (B4GALT7, B3GALT6 e SLC39A13) L'assenza della mutazione non esclude la diagnosi

Tipo EDS	Criteri maggiori	Criteri minori	Criteri minimi suggestivi per diagnosi	Conferma diagnosi e/o test genetico
		• Piede equino varo supinato • Caratteristici aspetti cranio facciali (ipoplasia medio facciale, proptosi, occhi prominenti, sclere blu, rima palpebrale obliqua, micrognatia, dentizione anomala, capelli radi, palato fissurato) • Decolorazione dei denti, denti displastici • Osteoporosi con fratture spontanee multiple • Aneurisma dell'aorta ascendente • Ipoplasia polmonare, malattia polmonare restrittiva <u>Criteri minori specifici del gene SLC39A13</u> • Occhi sporgenti con sclere bluastre • Mani con palmi finemente rugosi • Atrofia dei muscoli dell'eminenza tenar e dita affusolate		

Tipo EDS	Criteri maggiori	Criteri minori	Criteri minimi suggestivi per diagnosi	Conferma diagnosi e/o test genetico
Tipo muscolocontrattuale (mcEDS) autosomico recessivo	• Contratture multiple congenite, caratteristicamente contratture adduzione-flessione e/o piede torto equino • Caratteristici aspetti craniofacciali, evidenti alla nascita e nella prima infanzia (fontanelle ampie, ipertelorismo, rime palpebrali piccole e oblique, sclere blu, naso corto con columella piccola, orecchie a impianto basso e ruotate, labbra piccole, microretrognazia) • Caratteristiche cutanee quali iper-estensibilità, facilità di ecchimosi, fragilità cutanea con cicatrici atrofiche, aumento delle rughe palmari e del polso	• Lussazioni ricorrenti/recidivanti • Deformità del torace (piatto, scavato) • Deformità spinali (scoliosi, cifoscoliosi) • Dita dall'aspetto peculiare (affusolate, snelle, cilindriche) • Progressiva deformità dei piedi (valgo, piatto, cavo) • Estesi ematomi sottocutanei • Stitichezza cronica e/o diverticolosi del colon • Pneumotorace/pneumoemotorace • Nefrolitiasi/cistolitiasi, idronefrosi • Criptorchidismo nei maschi • Strabismo • Difetti di rifrazione (miopia, astigmatismo) • Glaucoma/elevata pressione intraoculare	Presenza alla nascita o nella prima infanzia di contratture muscolari multiple e caratteristiche cranio facciali tipiche In età adulta, presenza di contratture congenite multiple e caratteristiche cutanee tipiche I criteri minori rafforzano il sospetto clinico, ma da soli non bastano a fare diagnosi	Obbligatorio test molecolare di conferma (CHST14 e DSE) per la diagnosi L'assenza della mutazione non esclude la diagnosi

Tipo EDS	Criteri maggiori	Criteri minori	Criteri minimi suggestivi per diagnosi	Conferma diagnosi e/o test genetico
Tipo miopatico (mEDS) autosomico dominante o autosomico recessivo	1) Ipotonia muscolare congenita e/o atrofia muscolare, che migliora con età 2) Contratture articolari prossimali (ginocchio, anca e gomito) 3) Ipermobilità delle articolazioni distali	• Pelle morbida e pastosa • Cicatrici atrofiche • Ritardo dello sviluppo motorio • Miopatia sulla biopsia muscolare	Criterio maggiore (1) più un altro criterio maggiore e/o tre criteri minori	Obbligatorio test molecolare di conferma (COL12A1) per stesura di diagnosi finale Si segnala importante overlap con le miopatie correlate al collagene VI (ad es., Distrofia di Ullrich, miopatia di Betlemme) L'assenza della mutazione non esclude la diagnosi

Tipo EDS	Criteri maggiori	Criteri minori	Criteri minimi suggestivi per diagnosi	Conferma diagnosi e/o test genetico
Tipo periodontale (pEDS) autosomico dominante	1) Parodontite severa ed intrattabile ad esordio precoce (infanzia o adolescenza) 2) Mancanza di gengive attaccata 3) Placche pretibiali 4) Storia familiare di un parente di primo grado che soddisfa i criteri clinici	• Facilità di ecchimosi • Ipermobilità articolare, prevalentemente delle articolazioni distali • Iper-estensibilità e fragilità cutanea, cicatrici anormali (estese o atrofiche) • Aumento del tasso di infezioni • Ernie • Caratteristiche facciali marfanoidi • Acrogeria • Vascolarizzazione evidente	Criterio maggiore (1) oppure criterio maggiore (2) più almeno altri due criteri maggiori e un criterio minore	Obbligatorio test molecolare di conferma (C1R e C1S) per la diagnosi Attualmente non sono disponibili dati sufficienti per affermare che l'assenza della mutazione esclude la diagnosi

Tipo EDS	Criteri maggiori	Criteri minori	Criteri minimi suggestivi per diagnosi	Conferma diagnosi e/o test genetico
Tipo cardiaco-valvolare (cvEDS) autosomico recessivo	1) Valvulopatia cardiaca progressiva (aortica o mitralica) 2) Interessamento cutaneo con iperestensibilità, cicatrici ipertrofiche, cute sottile 3) Ipermobilità articolare	• Ernia Inguinale • Deformità del petto (petto escavato) • Dislocazioni /lussazioni articolari • Deformità dei piedi (piede piatto, alluce valgo)	Criterio maggiore (1) ed una storia familiare compatibile con una ereditarietà autosomico recessiva più un altro criterio maggiore o due criteri minori	Obbligatorio test molecolare di conferma (mutazione biallelica del gene COL1A2) per la diagnosi L'assenza della mutazione non esclude la diagnosi

Tabella 3. Descrizione dei criteri diagnostici delle 13 forme di Ehlers Danlos secondo la classificazione di Malfait

11.1.3 Altre manifestazioni cliniche

Non è infrequente che i pazienti affetti da EDS manifestino sintomi non muscoloscheletrici come disturbi neurologici (cefalea), disturbi della sfera affettiva, sintomi cardio-respiratori (palpitazioni, dolore toracico, dispnea), sintomi autonomici (sincope, instabilità posturale, anomalie della termoregolazione), sintomi uro-ginecologici (prolasso, incontinenza urinaria, dispareunia) e gastrointestinali. Sono anche state descritte manifestazioni infiammatorie sistemiche correlate alla attivazione dei mastociti nel contesto di una MCAS (sindrome da attivazione dei mastociti).

Un'ulteriore manifestazione clinica riguarda il possibile interessamento osteometabolico, con presenza di osteopenia o osteoporosi, che richiede un appropriato inquadramento specialistico. Nell'ambito dell'inquadramento diagnostico multidisciplinare, può inoltre essere considerata la possibile presenza di sindromi da vasocompressione, quali la sindrome del legamento arcuato mediano (MALS), la sindrome del Nutcracker e la sindrome di May-Thurner.

I pazienti affetti da EDS con problemi di disautonomia possono manifestare sintomi dispeptici secondari ad una dispepsia funzionale, sindrome del colon irritabile, anomalie della motilità gastro-intestinale con disturbi di tipo gastrointestinale.

La prevalenza della disautonomia nei pazienti con una sindrome di Ehlers Danlos è stimata tra il 31% e il 94%. Essa contribuisce a una riduzione complessiva della qualità della vita dovuta alla stanchezza cronica ed al dolore.

A causa della disfunzione del sistema nervoso autonomo, alcuni pazienti con EDS presentano manifestazioni cardiovascolari, fra cui ipotensione ortostatica, intolleranza ortostatica, e sindrome da tachicardia posturale ortostatica (sindrome di POTS).

La sindrome di POTS è una sindrome eterogenea che si caratterizza per un rapido incremento della frequenza cardiaca (>30 battiti per minuto) in 10 minuti dal cambiamento di posizione da clinostatismo ad ortostatismo senza ipotensione di accompagnamento. La sindrome di POTS frequentemente si associa ai sintomi gastrointestinali fra cui nausea, alterazione della motilità intestinale con dolore addominale e stipsi. La presenza della sindrome di POTS configura un fenotipo più severo di EDS. Nei pazienti con EDS e sindrome di POTS, le manifestazioni gastrointestinali sono più gravi, tra cui disfagia, ipomobilità esofagea e reflusso gastroesofageo. Inoltre, le anomalie dell'apparato gastrointestinale risultano circa cinque volte più severe rispetto ai pazienti con sola EDS. Questi pazienti tendono ad essere più giovani, il che indica una comparsa più precoce di forme gravi.

I pazienti affetti da EDS che presentano manifestazioni gastrointestinali e sintomatologia compatibile con un disordine più generalizzato dei mastociti (vomito, nausea, diarrea, crampi addominali, prurito, arrossamento, orticaria, angioedema, tachicardia) e che coinvolge due o più apparati (cute, sistema gastroenterico, cuore, apparato respiratorio e sistema neuropsichiatrico) devono essere sottoposti al dosaggio della triptasi sierica. Se il paziente soffre anche di sindrome da attivazione dei mastociti, deve essere inviato ad uno specialista

allergologo o in un centro con esperienza nella diagnosi e gestione delle patologie mastocitarie.

11.2 ESAMI LABORATORISTICI

Una volta formulato il sospetto su base clinica può essere presa in considerazione una conferma di laboratorio. Tale procedura non è disponibile per le varianti per le quali non è noto il gene causativo.

Il metodo più utilizzato come conferma diagnostica è l'indagine genetica molecolare, sebbene un risultato negativo in genere non escluda la diagnosi fatta clinicamente.

In casi selezionati, accertamenti biochimici o ultrastrutturali su biopsia cutanea possono essere utilizzati come complemento dell'iter diagnostico, qualora ritenuto appropriato dal centro di riferimento. L'identificazione della mutazione causativa, a differenza delle altre modalità di conferma di laboratorio, offre la possibilità della diagnosi prenatale e del test presintomatico in familiari a rischio. Sono inoltre possibili indagini di laboratorio specifiche in base ai sintomi manifestati dal paziente. In presenza di ecchimosi risulta utile il dosaggio di PT, PTT, INR unitamente ad emocromo con formula per effettuare diagnosi differenziale con patologie che interessano la cascata della coagulazione. In caso di sospetta sindrome da attivazione dei mastociti, occorre effettuare dosaggio della triptasi sierica al basale e da 1 a 4 ore dopo la comparsa dei sintomi.

Data la maggiore incidenza e la precocità dell'osteoporosi in alcuni pazienti affetti da una sindrome di Ehlers Danlos, si consiglia di eseguire periodicamente un monitoraggio dei parametri ematici coinvolti nel metabolismo osseo (protocollo osseo). Il protocollo osseo prevede dosaggio ematico di calcio totale, fosforo, albumina, paratormone, fosfatasi alcalica con isoenzimi, 25(OH) vitamina D, osteocalcina, ctx-telopeptide, creatinina. Il protocollo prevede inoltre raccolta delle urine delle 24h con dosaggio di: deossipiridolina, calcio urinario, fosforo urinario, creatinina urinaria.

11.3 ESAMI STRUMENTALI E CONSULENZE SPECIALISTICHE

La varietà delle manifestazioni cliniche delle sindromi di Ehlers Danlos impone un approccio multidisciplinare. La loro natura congenita e progressiva richiede attenzione durante tutto l'arco della vita con necessità diverse a seconda delle età. Inoltre, l'estrema variabilità dei fattori che influiscono sulla funzionalità residua del singolo paziente necessita di un approccio terapeutico basato sulla definizione di una scala di priorità assistenziali e sull'individuazione di micro-aree di trattamento dedicate alla disabilità associata.

Viene posto il sospetto di EDS da parte del MMG/PLS o altro specialista e successivamente il paziente viene inviato per una prima visita presso un Centro di comprovata esperienza all'interno della Rete delle Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta.

La prima valutazione può avvenire in regime ambulatoriale e successivamente essere implementata attraverso accertamenti strumentali e di laboratorio, tra cui se indicato, il test

genetico. Il paziente viene successivamente sottoposto agli accertamenti considerati importanti in base al sottotipo di Ehlers Danlos del quale è affetto e ad eventuali comorbidità e condizioni cliniche.

Gli accertamenti diagnostici e le valutazioni specialistiche consigliati a completamento dell'inquadramento diagnostico nelle sindromi di Ehlers-Danlos comprendono:

- angioTC (Tomografia Computerizzata) / angioRM (Risonanza Magnetica) total body per individuare aneurismi e/o dissecazioni nei giovani-adulti, in sospetto di EDS vascolare, con presenza di criteri clinici o familiari
- ecografia dell'addome completo, in clino e ortostatismo, in tutte le forme di EDS per valutare eventuali ptosi degli organi addominali e dilatazioni dei grossi vasi addominali
- ecocolordoppler dei tronchi sovraortici (TSA), per la valutazione della morfologia e dell'emodinamica dei vasi sovraortici, ed ecocolordoppler dell'aorta addominale e dei distretti arterioso e venoso degli arti, da eseguire in relazione al sottotipo di EDS, al quadro clinico e al giudizio specialistico
- ecocolordoppler cardiaco trans-toracico per valutare eventuali dilatazioni a carico dell'aorta e per valutare gli apparati valvolari cardiaci
- densitometria ossea (MOC-DEXA) colonna e femore, per tutti i pazienti affetti da EDS, in quanto è elevata la prevalenza di osteoporosi nella sindrome
- in presenza di alterazioni scheletriche/scoliosi utile effettuare radiografia (RX) del rachide o del segmento corporeo interessato con le modalità (proiezioni statiche o dinamiche) giudicate appropriate dallo specialista
- visita oculistica completa, in tutte le forme EDS, per valutare precocemente alterazioni a carico di tutte le strutture dell'occhio
- visita presso una struttura di terapia del dolore, dopo valutazione con scala NRS (Numeric Rating Scale)
- valutazione fisioterapica, solo per i pazienti con coinvolgimento muscolare e neuromuscolare, per programmare un Progetto Riabilitativo Individuale (PRI)

L'equipe multidisciplinare ha il compito di valutare globalmente il paziente, individuando la necessità di eventuali ulteriori indagini diagnostiche mirate e quantificare il grado di compromissione generale dello stato di salute del paziente, progettando così un piano personalizzato di assistenza individuale.

La valutazione dell'efficacia dell'intervento diagnostico terapeutico sul paziente può avvenire sia in ambiente multi-specialistico che da parte del singolo operatore. Il follow up viene generalmente proposto ogni 12-18 mesi, salvo presenza di condizioni cliniche particolari che necessitino una valutazione anticipata.

Per quanto riguarda la tempistica da seguire per pianificare i controlli strumentali sopracitati, non esistono attualmente linee guida condivise. Tuttavia, si raccomanda l'esecuzione di angiotac torace-addome e angioRMN del circolo cerebrale in tutti i pazienti con EDS vascolare e nei pazienti con altre tipologie di EDS al di sopra dei 30 anni. In assenza di alterazioni a questi esami, si suggerisce di ripeterli ogni anno alternando angioRMN e angioTAC per quanto

riguarda il tipo vascolare, mentre negli altri tipi di EDS si consiglia di ripetere i due esami dopo 4-5 anni.

La densitometria ossea computerizzata (MOC-DEXA), associata alla radiografia del rachide dorso-lombare e agli esami ematochimici e urinari previsti dal protocollo osseo, è utile per il monitoraggio del rischio di osteopenia e osteoporosi nei pazienti con EDS. È raccomandata negli adulti, indipendentemente dalla fascia di età. In presenza di alterazioni, è consigliato ripetere annualmente l'esame.

L'esecuzione dell'ecocardiocolordoppler, dell'ecografia addominale, della visita oculistica, fisioterapica e del terapista del dolore (se necessario) sono consigliati in ogni follow up del paziente (ogni 12-18 mesi), per tutte le varianti di EDS. L'ecocolordoppler dei tronchi sovraortici è consigliato annualmente ai pazienti con forma vascolare, mentre può essere procrastinato ogni 3-4 anni nelle altre forme.

Si specifica che la frequenza dei controlli deve essere personalizzata in funzione del sottotipo di EDS, delle manifestazioni cliniche e del profilo di rischio individuale.

L'approccio specialistico ma non orientato per la EDS può non mostrare gli effetti attesi o, persino, peggiorare la sintomatologia. Per questa ragione, in presenza di uno o più di questi sintomi in forma particolarmente disabilitante, è consigliabile eseguire una valutazione globale in ambito multi-specialistico in un Presidio di comprovata esperienza afferente alla Rete delle Malattie Rare della Regione Piemonte e Valle d'Aosta.

11.4 CRITERI TERAPEUTICI

Si distinguono la terapia medica, chirurgica e riabilitativa.

11.4.1 Terapia medica e chirurgica per specifiche problematiche maggiori

Attualmente non esistono linee guida terapeutiche internazionali e non esistono terapie risolutive per le sindromi di Ehlers Danlos. Il trattamento è perlopiù di supporto e volto al controllo della sintomatologia manifestata dal paziente. La maggior parte dei dati disponibili sono estrapolabili da monografie dedicate.

La terapia dei pazienti affetti da EDS deve innanzitutto essere distinta in farmacologica e non farmacologica, e deve rivolgersi a tutti i diversi aspetti clinici da cui l'EDS è caratterizzata.

<u>Terapia del dolore</u>

Il dolore cronico, spesso di origine muscolo-scheletrica, è uno dei fattori che maggiormente incide sulla qualità di vita dei pazienti con EDS. Il dolore può coinvolgere tutte le diverse forme di EDS. Il dolore è molto spesso causato, almeno inizialmente, dall'instabilità articolare che provoca frequenti dislocazioni, distorsioni e lussazioni. Questo dolore, tuttavia, tende a mutare nel tempo, assumendo caratteristiche più eterogenee, manifestandosi in forma di mialgie e artralgie diffuse, spesso associate a sintomi di natura neuropatica.

La cronicizzazione del dolore e la resistenza alla terapia farmacologica sono fattori prognostici importanti al fine del controllo della sintomatologia dolorosa. La genesi del dolore non è chiara ma pare essere sia di tipo nocicettivo che neuropatico con una componente di sensibilizzazione centrale al dolore.

Per quanto concerne il dolore di tipo neuropatico in questi pazienti è stata dimostrata una riduzione della densità delle fibre nervose intraepidermiche, ciò a supportare una possibile causa della neuropatia. Al dolore cronico può compartecipare il meccanismo di sensibilizzazione centrale e l'iperalgesia presente in molti pazienti con questa sindrome. La sensibilizzazione centrale può essere determinata dalla stimolazione continua da parte dei nocicettori periferici da parte di mediatori rilasciati dalla matrice extracellulare aberrante. Il dolore può essere dovuto a cause diverse in diversi momenti della malattia: all'esordio il dolore può essere determinato da complicanze legata alla ipermobilità articolare, successivamente il persistente stimolo doloroso può determinare una sensibilizzazione centrale nei neuroni delle corna posteriori del midollo spinale ed anomalie del controllo inibitore endogeno del dolore.

La terapia farmacologica di base utilizza farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o oppiacei in funzione dell'entità del dolore presentato dal paziente e a discrezione del curante. Questo tipo di approccio farmacologico è utilizzato soprattutto per il controllo del dolore nocicettivo. Si sconsiglia l'utilizzo di farmaci appartenenti alla categoria dei miorilassanti. Possono essere utilizzati anche stabilizzatori di membrana laddove necessari (pregabalin), soprattutto nei casi dove il dolore ha una origine neuropatica.

I farmaci che in prima battuta sono utilizzati per il dolore lieve-moderato sono solitamente i salicilati, i FANS e il paracetamolo. La monoterapia ha successo solo nel trattamento del dolore occasionale/ricorrente di bassa- moderata intensità. Se il dolore permane, in seconda battuta si utilizzano farmaci oppioidi deboli, non di derivazione morfinica. In caso di dolori intensi o gravi si passerà ai farmaci di terzo livello, di natura morfinica. Nel caso la monoterapia fosse inefficace, altri farmaci possono essere usati alternativamente o in associazione con quelli sopracitati.

Il protocollo dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) consiglia, in casi selezionati ed in aggiunta alla prescrizione di farmaci analgesici e antalgici, l'utilizzo di antidepressivi e ansiolitici (amitriptilina, duloxetina, ecc). Condizione imprescindibile nella terapia del dolore è la verifica della condizione complessiva del paziente sia in termini di riduzione dell'intensità del dolore che di miglioramento della qualità di vita. Da tenere presente in ogni caso che per un'adeguata terapia del dolore è fondamentale un'accurata raccolta della storia clinica con le patologie associate.

Tra i principali esami strumentali che è possibile richiedere a supporto dell'esame clinico in base alle specifiche sindromi dolorose ricordiamo radiografie, risonanze magnetiche, potenziali evocati, scintigrafia ossea, biopsia cutanea, elettromiografia, esami ematochimici e teletermografia. In casi selezionati il controllo del dolore si può ottenere tramite l'utilizzo di tutori ortopedici prescritti da specialisti del settore.

La lidocaina ad uso topico in creme o impacchi, le iniezioni di anestetici locali e steroidi e il blocco nervoso mediante anestetici sono opzioni terapeutiche che possono ridurre o prevenire l'uso sistemico di farmaci e, conseguentemente, il rischio di effetti avversi.

In caso di dolore cronico, può essere valutato, in casi selezionati e nell'ambito di una presa in carico specialistica multidisciplinare, l'utilizzo di preparazioni medicinali a base di cannabinoidi, inclusi preparati contenenti cannabidiolo (CBD), secondo le indicazioni e le modalità previste dalla normativa vigente.

Accanto alla terapia del dolore vera e propria, sta assumendo sempre maggiore importanza la prevenzione del dolore, che dovrebbe includere l'aderenza a una serie di raccomandazioni sullo stile di vita (dieta corretta, controllo del peso corporeo) ed esercizio fisico adattato (ginnastica posturale).

La fisioterapia si è dimostrata essere un approccio efficace e consolidato nel medio e lungo termine, privo di effetti collaterali e complicanze per il controllo del dolore determinato dal deficit dei recettori della propriocezione a carico delle articolazioni instabili.

Alcuni integratori alimentari hanno dimostrato effetti benefici sul controllo del dolore nei pazienti affetti da EDS. Tra questi, il principale risulta essere il palmitoiletanolamide (PEA). Tali integratori non risultano ricompresi nei Lea, pertanto non rimborsabili dal SSR.

Nei pazienti affetti da EDS vascolare (vEDS), l'impiego dei fluorochinoloni deve essere evitato ove siano disponibili alternative terapeutiche; qualora il loro utilizzo sia ritenuto necessario, deve essere preceduto da un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio, in conformità alle raccomandazioni AIFA/EMA sul rischio di aneurisma e dissezione aortica. L'impiego di FANS, antiaggreganti e anticoagulanti deve essere valutato con particolare cautela, considerando le specifiche indicazioni cliniche, il potenziale rischio emorragico e il rapporto beneficio/rischio nel singolo paziente.

Terapia della patologia cardiovascolare

Non esiste attualmente un indirizzo terapeutico standardizzato per la prevenzione e il trattamento del rischio cardiovascolare nelle forme di EDS con fragilità dei medi e grandi vasi. È importante sottolineare che il trattamento della patologia cardiovascolare nelle sindromi di Ehlers Danlos non è curativo ma coadiuvante alla prevenzione di eventi quali aneurismi e dissecazioni, soprattutto nel tipo vascolare.

L'approccio chirurgico in ambito cardiovascolare nelle forme di EDS con fragilità dei grandi e medi vasi è ricco di insidie e presenta un alto rischio operatorio. Alcuni studi sembrano indicare un rischio decisamente ridotto per la terapia endovascolare, che rappresenta, in questo senso, una valida alternativa alla chirurgia classica, e che potrebbe costituire una possibilità di intervento invasivo preventivo, in presenza di pseudo aneurismi e aneurismi non dissecati.

Attualmente, l'unica terapia preventiva riconosciuta è costituita dal celiprololo. inserito da gennaio 2026 negli elenchi dei farmaci a totale carico del SSN ai sensi della L.648/96

(attualmente carente in Italia per cessata commercializzazione temporanea con possibilità di approvvigionamento dell'analogo estero), nei pazienti con diagnosi accertata di EDS di tipo vascolare, previo elettrocardiogramma (ECG) e holter cardiaco, misurazione della pressione arteriosa diastolica/sistolica e pressione arteriosa media (MAP), ecocolordoppler dei tronchi sovraortici (TSA), angioTC e visita cardiologica. La posologia prevede dosi crescenti con step ogni sei mesi da 100 mg una volta al dì fino a 400 mg una volta al giorno. Gli effetti indesiderati devono essere monitorati mediante visite periodiche con esame clinico, monitoraggio del farmaco, ecocolodoppler dei TSA e misurazione della pressione arteriosa.

Nei pazienti con EDS (con particolare attenzione alla variante vascolare - vEDS) è indicato uno stretto monitoraggio della pressione arteriosa in cui l'obiettivo terapeutico prioritario è la riduzione dello stress emodinamico sulla parete arteriosa e la stabilizzazione del tono autonomico.

Nei pazienti con EDS, soprattutto di tipo vascolare, specie in presenza di aneurismi e/o dissecazioni arteriose, si raccomanda il raggiungimento e il mantenimento di valori pressori target tendenzialmente bassi, con una pressione arteriosa sistolica (PAS) ottimale compresa tra 100 e 120 mmHg, e una frequenza cardiaca (FC) a riposo compresa tra 60 e 70 bpm (battiti per minuto). Per quanto concerne le classi farmacologiche di scelta, il controllo dei target deve essere perseguito tramite l'utilizzo prioritario di beta-bloccanti (con preferenza per molecole come il celiprololo nella vEDS, per le sue proprietà agoniste parziali Beta2 e antagoniste Beta1, o beta-bloccanti cardioselettivi/idrofili come l'atenololo). In caso di intolleranza o controindicazione ai beta-bloccanti, o in associazione per il raggiungimento dei target, sono indicati i Sartani (ARB), per il loro effetto sinergico di contrasto alla via del TGF-beta, o gli ACE-inibitori.

Particolare attenzione va posta nei pazienti con hEDS e POTS: se il paziente soffre di sindrome da tachicardia ortostatica posturale, i target di pressione non devono essere troppo bassi per evitare sincopi. In quel caso, l'uso di beta-bloccanti a basso dosaggio può essere sostituito dall'impiego dell'ivabradina, al fine di controllare la frequenza senza impattare sulla pressione.

<u>Terapia dell'astenia e della disautonomia</u>

Nelle sindromi di Ehlers Danlos, la fatica cronica è comune ed ha una patogenesi multifattoriale. Tra le possibili numerose concause ricordiamo la debolezza muscolare, la disautonomia cardiovascolare, i disturbi del sonno, il malassorbimento gastrointestinale, la disfunzione respiratoria e l'abuso di analgesici.

In base al grado di disabilità riferito dal paziente ed alle sue peculiarità generali, è opportuno indagare la presenza di una o più concause tramite valutazioni specialistiche (visita gastroenterologica, pneumologica, neurologica, cardiologica) ed accertamenti specifici (come tilt-test, studio ecografico per la presenza di Forame Ovale Pervio - FOP e polisonnografia).

È inoltre importante valutare ed escludere le comuni comorbilità associate alla fatica cronica. La gestione della fatica cronica deve pertanto essere orientata all'identificazione e al

trattamento delle eventuali cause sottostanti.

In casi selezionati, come nell'astenia in cui la causa non è stata individuata o nell'astenia secondaria alla disautonomia e alla sindrome di POTS, è riportata in letteratura la possibilità di utilizzare il fludrocortisone in dose giornaliera di ≤ 300 microgrammi oppure i farmaci 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), tenendo presente tuttavia i molteplici effetti collaterali di queste terapie (ad esempio l'aumentata incidenza di osteopenia/osteoporosi con il fludrocortisone). Sia il fludrocortisone che i vasocostrittori sono controindicati nei pazienti con ipertensione sistemica.

Per alcune forme di disautonomia/POTS è possibile valutare l'eventuale prescrizione di piridostigmina bromuro; il suo utilizzo deve avvenire nell'ambito di una valutazione specialistica e secondo le indicazioni cliniche.

Nei soggetti con marcato senso di sazietà post-prandiale, una opzione terapeutica è l'octreotide a basso dosaggio (25-50 microgrammi in tre somministrazioni giornaliere prima dei pasti principali). Altre strategie terapeutiche impiegabili nella gestione dei disturbi della motilità gastrointestinale riguardano l'uso di farmaci procinetici; il loro utilizzo deve essere valutato caso per caso nell'ambito di una presa in carico specialistica gastroenterologica.

I farmaci che risultano utilizzati off label andranno valutati nell'ambito dei percorsi delle commissioni farmaceutiche interne delle singole ASR.

11.4.2 Precauzioni ed indicazioni anestesiologiche, chirurgiche, odontoiatriche e relative alla gravidanza

Particolare attenzione va riservata ad interventi anche di piccola entità che richiedono anestesia locale, in quanto per il paziente con EDS potrebbe essere necessaria una dose maggiore di farmaco anestetico, causa la dispersione del farmaco stesso nel tessuto sottocutaneo.

Per il rischio di emorragie e la fragilità dei tessuti è necessario che le suture siano fatte con fili non riassorbibili e a punti isolati. Non utilizzare colla o agraphes per i punti esterni, mantenere più a lungo i punti e rimuoverli dopo due settimane.

Nel caso di ferite lacero-contuse, in particolar modo in età pediatrica, è da preferire l'uso della colla o di strisce adesive (tipo steri-strip).

I tipi di intervento a cui un paziente affetto da EDS può aver necessità di sottoporsi interessano diversi apparati e sistemi e comprendono, a titolo esemplificativo e non esaustivo, le tipologie di seguito elencate.

- Neurochirurgici: eventuali aneurismi intracranici secondo le comuni indicazioni (calibro > 5 mm, emorragia, compressione)
- Ortopedici: articolazioni anche, ginocchia, scoliosi di grado severo o ernie discali

- Cardiovascolari: anomalie di valvole cardiache, arco aortico o arteria aorta, aneurismi o stenosi arteriosi di ramificazioni dell'aorta
- Chirurgia generale: ernie inguinali

Le principali raccomandazioni anestesiologiche e perioperatorie nei pazienti con EDS comprendono almeno i seguenti aspetti:

- valutazione preoperatoria
- strategie specifiche in relazione al tipo di intervento chirurgico e alla tecnica anestesiologica
- gestione delle vie aeree, con particolare attenzione all'instabilità del rachide cervicale e dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM) durante l'intubazione
- monitoraggio del paziente
- protezione della cute e dei tessuti durante il posizionamento sul tavolo operatorio
- gestione degli accessi vascolari
- prevenzione delle lussazioni intraoperatorie
- strategie di controllo del sanguinamento
- adeguata gestione farmacologica
- indicazioni per la mobilizzazione postoperatoria

Sul sito web di OrphanAnesthesia è disponibile la versione aggiornata al 2019 delle raccomandazioni anestesiologiche per i pazienti con EDS. Link: https://www.orphananesthesia.eu/rare-diseases/published-guidelines/ehlers%E2%80%93danlos-syndrome/1712-ehlers-danlos-syndrome-3/file.html

Le manifestazioni odontostomatologiche e la presa in carico odontoiatrica possono rappresentare un'importante componente clinica in diversi sottotipi di EDS. Nei casi di coinvolgimento odontoiatrico, possono essere previsti percorsi assistenziali personalizzati presso la "Dental School" dell'Università degli Studi di Torino.

La gravidanza nelle pazienti con EDS prevede una presa in carico multidisciplinare; in Piemonte sono presenti ambulatori specialistici dedicati alla gestione delle gravidanze a rischio. In allegato sono riportate specifiche indicazioni per la gestione della gravidanza nelle pazienti con EDS [Capitolo 20 – Allegato 5].

Nella fase preconcezionale o, comunque, all'inizio della gravidanza, è indicata una rivalutazione multidisciplinare della terapia farmacologica, con verifica della sicurezza dei medicinali durante la gravidanza e l'allattamento e, ove necessario, sostituzione con alternative terapeutiche più appropriate.

11.4.3 Terapia riabilitativa

Per consentire l'erogazione delle cure riabilitative ai pazienti affetti da EDS, il medico specialista può redigere l'apposita Scheda per la stesura del Progetto Riabilitavo Individuale (PRI).

Necessario è la stesura di un piano riabilitativo individuale da parte del medico fisiatra nell'ambito di un approccio multidisciplinare della patologia che tenga conto delle specificità della patologia. Il fisiatra deve inoltre valutare globalmente le autonomie e la funzione del paziente al fine di individuare un programma riabilitativo idoneo mirato soprattutto al recupero dell'autonomia e della funzione articolare.

- Fisiokinesiterapia (FKT) per tutti i pazienti con interessamento articolare: fisioterapia calibrata su contrazioni isometriche, su esercizi che si basano su minime escursioni articolari, con lo scopo di contrarre muscoli agonisti e antagonisti, per un corretto sviluppo della massa muscolare e per una maggior stabilizzazione dell'articolazione. A volte si rendono necessari massaggi decontratturanti, non eccessivamente energici, onde evitare la comparsa di ematomi. Da evitare stretching e pesistica
- Terapie fisiche: TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator) e idrokinesiterapia

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). 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.

Nei pazienti con EDS vascolare i programmi fisioterapici devono essere pianificati con particolare cautela, evitando tecniche potenzialmente traumatiche e tenendo conto della fragilità vascolare e tissutale.

11.4 GESTIONE DELL'EMERGENZA-URGENZA

Sono possibili alcune situazioni di emergenza/urgenza nella EDS (è importante introdurre questi aspetti durante la programmazione di eventi formativi rivolti al personale sanitario dedicato all'area emergenza/urgenza), in particolare si riportano di seguito alcuni esempi:

- nella EDS vascolare, nella EDS classica (variante con rotture vascolari), nel tipo cifoscoliotico e nella sindrome delle arterie tortuose un dolore acuto in qualunque regione anatomica (soprattutto se in sede toracica ed addominale) e/o perdita di coscienza e/o ischemia di un arto possono deporre per la dissecazione di un vaso
- riacutizzazione non tollerabile del dolore muscoloscheletrico e/o della cefalea, anche dopo somministrazione di farmaci antidolorifici, per tutte le varianti di EDS
- dolore acuto oculare con o senza perdita del visus nei pazienti con tipo cifoscoliotico e tipo brittle cornea
- necessità di intervento chirurgico non differibile per qualunque ragione anche non correlata alla patologia di base, per tutte le varianti di EDS
- parto, per tutte le varianti di EDS, in particolare quelle a più elevato rischio di rotture vascolari

La Centrale Operativa 112/118 è coinvolta nella definizione di percorsi condivisi per la gestione delle emergenze, attraverso specifici protocolli o procedure che consentano l'identificazione precoce dei pazienti con EDS e l'appropriata attivazione delle risorse di

soccorso in relazione al quadro clinico.

Sarebbe auspicabile che, nelle situazioni ad elevato rischio (EDS vascolare), il paziente avesse a disposizione dei recapiti telefonici per contattare la struttura di riferimento, al fine di fornire le adeguate informazioni ed indicazioni al personale sanitario in azione.

Gli specialisti dell'emergenza/urgenza maggiormente coinvolti sono: cardiochirurgo/chirurgo vascolare, neurochirurgo, ortopedico, chirurgo addominale, oculista, terapista del dolore, ginecologo-ostetrico.

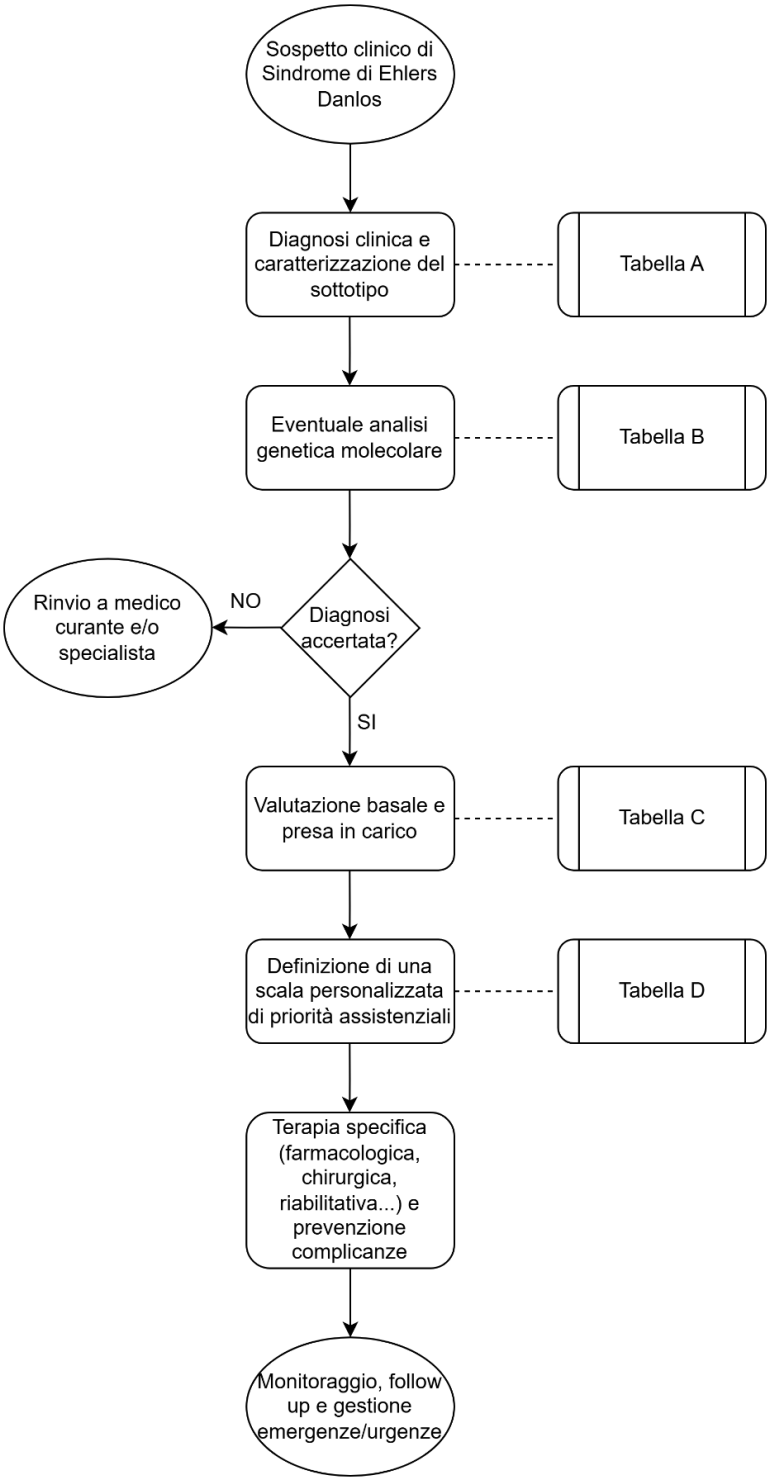
Peri i pazienti affetti da EDS in Regione Piemonte è stata predisposto un tesserino medico personalizzato di riconoscimento della malattia dove sono indicati i principali sintomi sospetti per gravi complicanze potenzialmente anche fatali [Capitolo 20 – Allegato 6] ed è in corso di implementazione l'inserimento di un grading di severità di malattia.

11.5 MONITORAGGIO

I controlli richiesti dipendono dalla malattia diagnosticata e dalle manifestazioni cliniche presenti in ciascun paziente. Per il paziente adulto si suggerisce di effettuare ogni 12-18 mesi, a seconda del quadro clinico, una visita di controllo durante la quale verranno effettuati o programmati i controlli clinico-strumentali necessari e/o ulteriori altre consulenze specialistiche.

La frequenza e la tipologia dei controlli devono essere personalizzate in funzione del sottotipo di EDS, delle manifestazioni cliniche, delle eventuali complicanze e del profilo di rischio individuale. L'intervallo di 12-18 mesi deve pertanto essere considerato indicativo e può essere modificato in relazione alle specifiche caratteristiche cliniche del paziente e all'eventuale necessità di un monitoraggio più ravvicinato.

12. RAPPRESENTAZIONE IN FORMA SINTETICA DEL PSDTA



Flow chart 1. Percorso del paziente con EDS

Tabella A. Caratterizzazione del sottotipo

Criteri di classificazione pubblicati nel 2017 (Malfait F. et al.)
Caratterizzazione del sottotipo: • classica • vascolare • ipermobile • altre varianti rare

Tabella B. Valutazioni di base suscettibili di approfondimento diagnostico genetico

• Esami di routine con emocromo e screening coagulativo di base • Ecocardiogramma • Ecocolor doppler TSA, aorta addominale, arterioso e venoso ai 4 arti • Visita oculistica completa • Consulenza dermatologica • Consulenza ortopedica

Tabella C. Valutazione basale e figure professionali potenzialmente coinvolte nella valutazione del paziente

Indagini/approfondimenti/consulti al basale per stabilire il livello generale di benessere e identificare specifiche criticità che necessitano di prevenzione e trattamento nel successivo follow-up: • ecocardiogramma • ecocolor doppler TSA, aorta addominale, arterioso e venoso ai 4 arti • visita oculistica completa • consulenza cardiologica • consulenza dermatologica • consulenza fisiatrica • consulenza ortopedica • consulenza psichiatrica-psicologica/neuropsichiatrica	
Figure professionali potenzialmente coinvolte nella valutazione del paziente (in corsivo il case manager)	
Area Pediatrica	Area Adulta
Genetista clinico	*Genetista clinico*
Neuropsichiatra infantile/neurologo pediatra	Fisiatra/neuroriabilitatore
Ortopedico/reumatologo pediatra	Reumatologo
Cardiologo pediatra	Cardiologo/internista
Dermatologo pediatra	Dermatologo
Psicologo dell'età evolutiva	Neuropsicologo
Medico specialista in terapia del dolore	Chirurgo Maxillo Facciale
Odontoiatra	Medico specialista in terapia del dolore
	Odontoiatra

Tabella D. Figure professionali potenzialmente coinvolte suddivise per micro-aree assistenziali

Figure professionali potenzialmente coinvolte suddivise per 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 evolutica		Dietista
Logopedista	Fisioterapista		
	Terapista occupazionale		
In corsivo il *case manager* [1]: o, più raramente, ritardo globale dello sviluppo [2]: o altra anomalia ecocardiografica clinicamente rilevante			

Figure professionali potenzialmente coinvolte suddivise per 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
In corsivo è indicato il *case manager* [1]: specialisti necessari solo in forme con fragilità dei grossi e medi vasi, principalmente EDS vascolare e cifoscoliotica e sindromi di Loeys-Dietz			

Nella figura che segue viene presentata la matrice delle responsabilità da contestualizzata nei PSDTA aziendali/interaziendali.

Attività (esempi)	Responsabile area (esempio)	Dirigenti (esempio)	Singoli operatori (esempio)		
Prevenzione					
Presa in carico					
Valutazione					
Diagnostica					
Trattamento					
Riabilitazione					
Dimissione					
Follow-up					
Ecc.					

R) responsabile C) collaboratore

13. DIFFUSIONE ED IMPLEMENTAZIONE DEL PSDTA

Un punto fondamentale è rappresentato dalla diffusione ed implementazione dei contenuti del PSDTA.

Il PSDTA deve prevedere una modalità di diffusione interna ed esterna (intese rispettivamente come Azienda/Regione e popolazione generale).

In particolare, per la diffusione interna dovrà essere distribuito in formato cartaceo e digitale a livello regionale in tutte le strutture assistenziali preposte del SSN attraverso specifica comunicazione alle Direzioni Generali e Sanitarie delle ASR del territorio regionale ed ai Direttori delle Strutture Semplici e Complesse interessate della Regione Piemonte, oltre che comunicate alle associazioni dei MMG/PLS.

Per la diffusione a livello di popolazione i documenti andranno veicolati (prevalentemente attraverso le forme digitali) attraverso le associazioni dei pazienti e la promozione di campagne di comunicazione alla popolazione.

La formazione è uno strumento importante di disseminazione. I corsi di formazione anche a distanza (FAD), con attribuzione di crediti formativi ECM, possono essere indicati.

Per implementare il PSDTA, inoltre, i Centri di riferimento, in collaborazione con le associazioni pazienti, creeranno:

- percorsi educazionali dedicati ai pazienti
- percorsi educazionali dedicati ai caregiver
- percorsi di formazione rivolti ai MMG/PLS ed altri professionisti delle Professioni Sanitarie

14. MONITORAGGIO, VERIFICA DELL'APPLICAZIONE ED INDICATORI

La verifica dell'applicazione dei PSDTA viene effettuata mediante autovalutazioni e audit:

- le autovalutazioni sono realizzate dal personale della struttura
- gli audit interni vengono condotti da personale appartenente all'organizzazione aziendale
- gli audit esterni sono eseguiti da personale esterno all'organizzazione

L'audit clinico è un processo di miglioramento della qualità finalizzato a ottimizzare l'assistenza al paziente e i relativi esiti, attraverso una revisione sistematica delle pratiche assistenziali rispetto a criteri precisi e l'implementazione dei cambiamenti necessari. Gli aspetti di struttura, processo ed esito vengono selezionati e valutati sistematicamente in relazione a criteri espliciti. Quando indicato, i cambiamenti vengono realizzati a livello individuale, di team o di servizio, e successivamente vengono effettuati monitoraggi periodici per confermare il miglioramento dell'assistenza sanitaria erogata (National Institute for Health and Clinical Excellence 2002).

Il processo dell'audit clinico può essere rappresentato come un ciclo, costituito da cinque passaggi chiave, gerarchicamente subordinati:

- identificare l'ambito e lo scopo dell'audit clinico
- definire criteri, indicatori e standard
- osservare la pratica e raccogliere i dati
- confrontare i risultati con gli standard
- attuare il cambiamento

È necessaria, pertanto, una valutazione degli effetti del PSDTA e dell'impatto da esso generato sulla diagnosi e cura della EDS. Nella tabella che segue sono presentati gli indicatori di riferimento.

I seguenti indicatori [Tabella 4] sono tratti dalla DGR 21-380 del 18/11/2024, ed adattati alla specificità della patologia.

	Denominazione	Numeratore	Denominatore	Valore osservato	Fonte dati e Periodo di rilevazione
1.	Adozione del PSDTA presso le ASR			Presenza delibera di adozione del PSDTA a livello aziendale	ASR del Piemonte
2.	Nuove diagnosi e classe età	N. nuove diagnosi di EDS e classe di età dei soggetti		Numero ed età	Registro interregionale malattie rare / Anno solare
3.	Provenienza dei pazienti alla diagnosi	N. nuove diagnosi residenti in Piemonte	N. nuove diagnosi totali	Rapporto %	Registro interregionale malattie rare / anno solare
4.	Numero di casi trattati e classe d'età	Casi trattati per EDS e classe di età dei soggetti		Numero ed età	Registro interregionale malattie rare / anno solare
5.	Provenienza dei pazienti in trattamento	N. pazienti in trattamento residenti in Piemonte	N. pazienti in trattamento totali	Rapporto %	Registro interregionale malattie rare / anno solare

Tabella 4. Indicatori tratti dalla DGR 21-380 del 18/11/2024, ed adattati alla specificità della patologia

15. PIANO DI MIGLIORAMENTO

A seguito di audit, in relazione alle criticità evidenziate nella fase di verifica, viene pianificato l'intervento di adeguamento, riportando e dando evidenza:

- agli obiettivi (l'adeguamento nei confronti degli standard)
- alle azioni correttive e preventive da effettuare

In tale ambito è molto utile schematizzare il piano di miglioramento attraverso il diagramma di Gantt, come di seguito esplicitato:

	Obiettivi	Azioni	Tempi	Attori
1.				
2.				
3.				

16. AGGIORNAMENTO

L'aggiornamento è l'attività di verifica che il gruppo di lavoro, a cadenza periodica, deve svolgere per attestare che quanto proposto nel PSDTA sia sempre in linea con le evidenze scientifiche disponibili e con le eventuali modifiche degli assetti organizzativi del lavoro in ogni ambito coinvolto dal PSDTA.

La nuova versione del PSDTA viene classificata con il numero della revisione e la data.

Oltre a incorporare eventuali nuove informazioni, il processo periodico di revisione può permettere l'aggiunta di ulteriori indicazioni, di una nuova sezione precedentemente non considerata, la modifica di specifici indicatori di monitoraggio e, anche, l'ulteriore rifinitura di un aspetto problematico e controverso del documento.

17. ARCHIVIAZIONE

Il sistema d'archiviazione deve permettere una rapida identificazione e reperibilità dei documenti originali per la loro consultazione. Le copie emesse dei documenti vengono mantenute dai singoli Responsabili presso l'area di lavoro in cui sono necessarie entro appositi raccoglitori sui quali è identificato esternamente il contenuto in modo da consentirne l'immediata disponibilità ed accessibilità per la consultazione da parte del personale. L'archiviazione delle diverse versioni dei PSDTA deve avvenire anche su supporto informatico.

18. VALUTAZIONE DI QUALITÁ PSDTA

Il PSDTA deve essere soggetto ad una valutazione di qualità periodica ai diversi livelli per verificare se sono sviluppati tutti i principali punti da trattare. La valutazione può essere effettuata sia secondo il modello della valutazione “interna” sia con il modello della “valutazione “esterna, come già in precedenza accennato.

Viene allegato il modello di analisi.

19. RIFERIMENTI

- Baumann M, Giunta C, Krabichler B, Rüschendorf F, Zoppi N, Colombi M et al. Mutations in FKBP14 cause a variant of Ehlers-Danlos syndrome with progressive kyphoscoliosis, myopathy, and hearing loss. Am J Hum Genet. 2012 Feb 10;90(2):201-16. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.12.004. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22265013; PMCID: PMC3276673
- Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, Ghali N, Giunta C, Kapferer-Seebacher I et al. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):70-115. doi: 10.1002/ajmg.c.31550. PMID: 28306225
- Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):40-47. doi: 10.1002/ajmg.c.31553. PMID: 28306228
- 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 Nov-Dec;29(6):998-1005. PMID: 22208933
- Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):148-157. doi: 10.1002/ajmg.c.31539. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28145606
- Chopra P, Tinkle B, Hamonet C, Brock I, Gompel A, Bulbena A, Francomano C. Pain management in the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):212-219. doi: 10.1002/ajmg.c.31554. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28186390
- D.G.R. 18 novembre 2024, n. 21-380 Rete regionale malattie rare - aggiornamento indicazioni ai sensi del "Piano Nazionale malattie rare 2023-2026" e del documento per il "Riordino della rete nazionale delle malattie rare". Rep. atti n. 121/CSR del 24 maggio 2023 recepiti con D.G.R. 13-8044 del 29 dicembre 2023 ed integrazione della DGR n. 22-11870 del 2 marzo 2004
- Engelbert RH, Juul-Kristensen B, Pacey V, de Wandele I, Smeenk S, Woinarosky N et al. The evidence-based rationale for physical therapy treatment of children, adolescents, and adults diagnosed with joint hypermobility syndrome/hypermobile Ehlers Danlos syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):158-167. doi: 10.1002/ajmg.c.31545. PMID: 28306230
- Ericson WB Jr, Wolman R. Orthopaedic management of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):188-194. doi: 10.1002/ajmg.c.31551. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28192621
- Fikree A, Chelimsky G, Collins H, Kovacic K, Aziz Q. Gastrointestinal involvement in the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):181-187. doi: 10.1002/ajmg.c.31546. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28186368

- Frank M, Adham S, Seigle S, Legrand A, Mirault T, Henneton P et al. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome: Long-Term Observational Study. J Am Coll Cardiol. 2019 Apr 23;73(15):1948-1957. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.058. PMID: 30999998
- Guerrieri V, Polizzi A, Caliogna L, Brancato AM, Bassotti A, Torriani C et al. Pain in Ehlers-Danlos Syndrome: A Non-Diagnostic Disabling Symptom? Healthcare (Basel). 2023 Mar 24;11(7):936. doi: 10.3390/healthcare11070936. PMID: 37046863; PMCID: PMC10094213
- Hakim A. Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. 2004 Oct 22 [updated 2024 Feb 22]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026. PMID: 20301456
- Hakim AJ, Tinkle BT, Francomano CA. Ehlers-Danlos syndromes, hypermobility spectrum disorders, and associated co-morbidities: Reports from EDS ECHO. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2021 Dec;187(4):413-415. doi: 10.1002/ajmg.c.31954. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34793630
- Juul-Kristensen B, Schmedling K, Rombaut L, Lund H, Engelbert RH. Measurement properties of clinical assessment methods for classifying generalized joint hypermobility-A systematic review. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):116-147. doi: 10.1002/ajmg.c.31540. PMID: 28306223
- Kang J, Hanif M, Mirza E, Jaleel S. Ehlers-Danlos Syndrome in Pregnancy: A Review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Dec;255:118-123. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.033. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33113401
- Kucharik AH, Chang C. The Relationship Between Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome (hEDS), Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS), and Mast Cell Activation Syndrome (MCAS). Clin Rev Allergy Immunol. 2020 Jun;58(3):273-297. doi: 10.1007/s12016-019-08755-8. PMID: 31267471
- Malek S, Köster DV. The Role of Cell Adhesion and Cytoskeleton Dynamics in the Pathogenesis of the Ehlers-Danlos Syndromes and Hypermobility Spectrum Disorders. Front Cell Dev Biol. 2021 Apr 21;9:649082. doi: 10.3389/fcell.2021.649082. PMID: 33968931; PMCID: PMC8097055
- Mathias CJ, Owens A, Iodice V, Hakim A. Dysautonomia in the Ehlers-Danlos syndromes and hypermobility spectrum disorders-With a focus on the postural tachycardia syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2021 Dec;187(4):510-519. doi: 10.1002/ajmg.c.31951. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34766441
- Paladini A, Fusco M, Cenacchi T, Schievano C, Piroli A, Varrassi G. Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis. Pain Physician. 2016 Feb;19(2):11-24. PMID: 26815246
- Talarico R, Aguilera S, Alexander T, Amoura Z, Antunes AM, Arnaud L et al. The impact of COVID-19 on rare and complex connective tissue diseases: the experience of ERN ReCONNET. Nat Rev Rheumatol. 2021 Mar;17(3):177-184. doi: 10.1038/s41584-020-00565-z. Epub 2021 Jan 6. Erratum in: Nat Rev Rheumatol. 2022 Dec;18(12):734. doi: 10.1038/s41584-022-00862-9. PMID: 33408338; PMCID: PMC7786339

- The Ehlers-Danlos Society. Assessing joint hypermobility. The Ehlers-Danlos Society; 2026. Available from: https://www.ehlers-danlos.com/assessing-joint-hypermobility/
- Thwaites PA, Gibson PR, Burgell RE. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and disorders of the gastrointestinal tract: What the gastroenterologist needs to know. J Gastroenterol Hepatol. 2022 Sep;37(9):1693-1709. doi: 10.1111/jgh.15927. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35750466; PMCID: PMC9544979
- Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz H, Levy H. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):48-69. doi: 10.1002/ajmg.c.31538. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28145611
- Tinkle BT, Levy HP. Symptomatic Joint Hypermobility: The Hypermobile Type of Ehlers-Danlos Syndrome and the Hypermobility Spectrum Disorders. Med Clin North Am. 2019 Nov;103(6):1021-1033. doi: 10.1016/j.mcna.2019.08.002. PMID: 31582002
- Wiesmann T, Gaik C, Malfait F, Castori M. Anaesthesia recommendations for Ehlers-Danlos syndrome. OrphanAnesthesia; 2019. Available from: https://www.orphananesthesia.eu/rare-diseases/published-guidelines/ehlers%E2%80%93danlos-syndrome/1712-ehlers-danlos-syndrome-3/file.html

20. ALLEGATI

ALLEGATO 1
VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DI UN PSDTA

PSDTA	
Gruppo proponente	
Data della proposta	
Verificatori	
Data verifica	

		No	Si
1.	Introduzione e presentazione del Documento		
2.	Redazione		
3.	Destinatari e Lista di distribuzione		
4.	Gruppo di lavoro e coordinamento		
5.	Glossario, terminologia e abbreviazioni		
6.	Finalità		
7.	Analisi del problema di salute/patologia oggetto del PSDTA		
8.	Letteratura scientifica e normativa		
9.	Contesto organizzativo in cui si sviluppa il PSDTA		
10.	Criteri di ingresso/eleggibilità		
11.	Descrizione dello sviluppo complessivo del PSDTA		
12.	Rappresentazione in forma sintetica del PSDTA		
13.	Diffusione ed implementazione del PSDTA		
14.	Monitoraggio, verifica dell'applicazione ed indicatori		
15.	Piano di miglioramento		
16.	Aggiornamento		
17.	Archiviazione		
18.	Valutazione di qualità PSDTA		
19.	Riferimenti		
20.	Allegati		

ALLEGATO 2
ANALISI DI IMPATTO DEL PSDTA

PSDTA	
Gruppo proponente	
Data della proposta	
Verificatori	
Data verifica	

	Criterio	No	Si	Stima impatto
	Coerenza con la metodologia regionale			
	Modifica delle attuali strutture e/o inserimento di nuove strutture			
	Modifica delle attuali tecnologie e/o inserimento di nuove tecnologie			
	Modifica degli attuali device e/o inserimento di nuovi device			
	Modifica degli attuali esami/test e/o inserimento di nuovi esami/test			
	Modifica degli attuali farmaci e/o inserimento di nuovi farmaci			
	Modifica dell'attuale personale e/o inserimento di nuovo personale			
	Modifica dell'attuale modello organizzativo e/o inserimento di un nuovo modello organizzativo			
	Individuazione di standard degli indicatori coerenti			
	Stima impatto economico			

ALLEGATO 3
VERIFICA APPLICAZIONE DEL PSDTA/AUDIT

PSDTA	
Gruppo proponente	
Data della proposta	
Verificatori	
Data verifica	

Cognome	**Nome**	**Ruolo**	**Unità operativa**	**Sede**	

Il processo dell'audit clinico può essere rappresentato come un ciclo, costituito da cinque passaggi chiave, gerarchicamente subordinati:

1. identificare l'ambito e lo scopo dell'audit clinico;
2. definire criteri, indicatori e standard;
3. osservare la pratica e raccogliere i dati;
4. confrontare i risultati con gli standard;
5. realizzare il cambiamento.

Indicatori utilizzati

	Indicatore	Standard	Valore osservato	Tempo
1.	Completezza e coerenza del materiale documentale			
2.	Indicatore 1			
3.	Indicatore 2			
4.	Indicatore 3			
5.	Indicatore 4			

- Sintesi delle criticità
- Piano di adeguamento (standardizzazione o correzione)
- Monitoraggio e registrazioni della evidenza delle azioni di adeguamento effettuate

ALLEGATO 4

BEIGHTON SCORE

PSDTA SINDROMI DI EHLERS DANLOS
Settembre 2026
Allegato 4. BEIGHTON SCORE

IL SISTEMA DEL PUNTEGGIO DI BEIGHTON

Il Punteggio di Beighton (Beighton Score) rappresenta uno strumento per la valutazione dell'ipermobilità articolare generalizzata e non costituisce, da solo, un criterio diagnostico per le sindromi di Ehlers Danlos. La sua interpretazione deve essere effettuata nel contesto della valutazione clinica complessiva e, quando indicato, integrata con la valutazione della storia di ipermobilità e delle altre manifestazioni cliniche.

Il Punteggio di Beighton è uno strumento clinico standardizzato utilizzato per la valutazione dell'ipermobilità articolare. Il punteggio è espresso su una scala da 0 a 9 punti e si basa sulla valutazione di cinque gruppi di movimenti articolari:

- quinta articolazione metacarpofalangea, bilateralmente
- pollici, bilateralmente
- gomiti, bilateralmente
- ginocchia, bilateralmente
- flessione anteriore del tronco

A ciascuna delle prove positive viene attribuito 1 punto per lato, ove prevista la valutazione bilaterale, per un punteggio massimo complessivo di 9 punti.

Quando appropriato, l'ampiezza del movimento articolare può essere valutata mediante goniometro, al fine di rendere più oggettiva la misurazione degli angoli articolari.

I movimenti che compongono il Punteggio di Beighton sono descritti di seguito.

- **Mignoli – quinta articolazione metacarpofalangea**



Valutare separatamente entrambe le mani. Posizionare la mano e l'avambraccio su una superficie piana, con il palmo appoggiato e le dita estese. Sollevare passivamente il quinto dito a livello della quinta articolazione metacarpofalangea. Criterio di positività: estensione passiva del quinto dito oltre 90° rispetto alla superficie dorsale della mano. Punteggio: 1 punto per ciascun lato positivo, per un massimo di 2 punti.

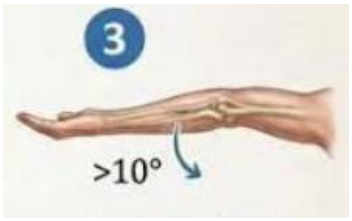
- **Pollici**

Valutare separatamente entrambi i lati. Con l'arto superiore rilassato, portare passivamente il pollice in flessione attraverso il palmo della mano e verso l'avambraccio. Criterio di positività: la punta del pollice raggiunge o supera il margine volare dell'avambraccio, in prossimità della regione mediale del polso. Punteggio: 1 punto per ciascun lato positivo, per un massimo di 2 punti.



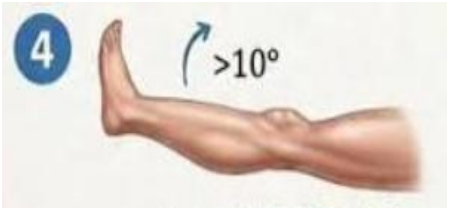
- **Gomiti**

Valutare separatamente entrambi i lati. Posizionare l'arto superiore in estensione, con il palmo della mano rivolto verso l'alto, e valutare l'ampiezza dell'estensione del gomito. Criterio di positività: iperestensione del gomito superiore a 10° oltre la posizione di completa estensione (0°). Punteggio: 1 punto per ciascun lato positivo, per un massimo di 2 punti. L'ampiezza dell'iperestensione può essere misurata mediante goniometro.



- **Ginocchia**

Valutare separatamente entrambi i lati. In posizione eretta, con i piedi paralleli e le ginocchia estese, valutare l'eventuale iperestensione del ginocchio. Criterio di positività: iperestensione del ginocchio superiore a 10° oltre la posizione di completa estensione (0°). Punteggio: 1 punto per ciascun lato positivo, per un massimo di 2 punti. L'ampiezza dell'iperestensione può essere misurata mediante goniometro.



- **Flessione anteriore del tronco**



In posizione eretta, con le ginocchia completamente estese, flettersi anteriormente portando il tronco verso gli arti inferiori. Criterio di positività: capacità di appoggiare entrambe le palme delle mani a terra, davanti ai piedi, mantenendo le ginocchia completamente estese. Punteggio: 1 punto.

Versione originale in inglese consultabile al seguente link: https://www.ehlers-danlos.com/assessing-joint-hypermobility/

ALLEGATO 5

INDICAZIONI PER LA GRAVIDANZA NELLE PAZIENTI CON EDS

INDICAZIONI GENERALI PER LA GRAVIDANZA NELLE PAZIENTI CON SINDROMI DI EHLERS DANLOS (EDS) (esclusa la forma vascolare)

Nelle forme di EDS diverse dalla variante vascolare, la gravidanza decorre generalmente senza particolari criticità correlate alla patologia.

Si raccomanda tuttavia di:

- considerare l'esecuzione di un'ecocardiografia fetale dopo la trentesima settimana di gestazione, in relazione al quadro clinico e alle indicazioni ostetriche
- effettuare una valutazione della cervice uterina intorno alla trentesima settimana per individuare un eventuale accorciamento precoce del collo dell'utero, valutando la necessità di successivi controlli in relazione al quadro clinico
- programmare un'ulteriore ecografia di controllo orientativamente intorno alla trentaseiesima settimana, secondo indicazione clinica
- informare la paziente circa il maggior rischio, rispetto alla popolazione generale, di rottura delle membrane

Travaglio e parto

Quando non siano presenti controindicazioni ostetriche, il parto per via vaginale rappresenta la modalità di parto preferibile rispetto al taglio cesareo elettivo.

Nel corso del travaglio è opportuno:

- predisporre un accesso venoso adeguato in considerazione del maggiore rischio emorragico
- valutare la possibilità di analgesia epidurale, previa valutazione anestesiologica e in assenza di lassità della colonna vertebrale
- favorire posizioni verticali e, ove possibile, il parto in acqua, al fine di ridurre il rischio di lussazione a carico del bacino e delle anche
- evitare manovre ostetriche traumatiche, quali la manovra di Kristeller o altre procedure analoghe, in considerazione della fragilità dei tessuti e dell'aumentato rischio di sanguinamento
- in caso di episiorrafia, privilegiare suture a punti staccati rispetto alla sutura continua

Taglio cesareo

Qualora si renda necessario ricorrere al parto mediante taglio cesareo:

- l'anestesia peridurale può essere utilizzata, previa valutazione anestesiologica e in relazione al sottotipo di EDS e alle caratteristiche cliniche della paziente
- le suture devono essere confezionate con fili non riassorbibili e mediante punti staccati, tenendo conto della fragilità dei tessuti e del rischio emorragico
- per la chiusura cutanea è opportuno, ove possibile, evitare l'utilizzo di colle tissutali o clips metalliche (agraphes), in considerazione della fragilità cutanea
- i punti di sutura dovrebbero essere mantenuti in sede per un periodo più lungo rispetto alla norma, con rimozione preferibilmente dopo circa due settimane, in relazione alla guarigione della ferita

Puerperio

Nel periodo puerperale, la necessità di un monitoraggio clinico e strumentale deve essere valutata in funzione del sottotipo di EDS, delle manifestazioni cliniche e del profilo di rischio individuale. In presenza di specifiche indicazioni cliniche può essere considerata l'esecuzione di:

- angio-TC del torace e dell'addome, con o senza mezzo di contrasto, secondo indicazione clinica
- angio-RM del circolo cerebrale

INDICAZIONI PER LA GRAVIDANZA NELLE PAZIENTI CON SINDROMI DI EHLERS DANLOS (EDS) VASCOLARE

Nelle pazienti affette da EDS vascolare (vEDS), la gravidanza comporta un aumentato rischio di complicanze materne e deve essere attentamente valutata caso per caso, nell'ambito di un percorso multidisciplinare specialistico e di un'adeguata consulenza preconcezionale; in alcune pazienti può essere sconsigliata in relazione al profilo di rischio individuale.

In caso di gravidanza è necessario:

- effettuare un attento monitoraggio ostetrico, con particolare attenzione alle condizioni uterine e all'eventuale comparsa di segni suggestivi di complicanze
- valutare il ricorso al taglio cesareo elettivo, in relazione al profilo di rischio individuale e nell'ambito della pianificazione multidisciplinare del parto, al fine di ridurre il rischio di complicanze associate al travaglio
- applicare le precauzioni anestesiologiche e chirurgiche previste per il taglio cesareo nelle altre forme di EDS, adattandole al maggiore rischio vascolare della vEDS
- predisporre preventivamente un'adeguata disponibilità di emocomponenti, considerato il maggiore rischio di emorragia intraoperatoria e post-partum
- prevedere, ove necessario, la collaborazione con gli specialisti in Chirurgia Vascolare, anche durante l'intervento chirurgico, in relazione al rischio aumentato di rotture e dissezioni arteriose

ALLEGATO 6

SCHEDA CLINICA D'EMERGENZA NELLE SINDROMI DI EHLERS DANLOS (EDS)

REGIONE PIEMONTE

AZIENDA ZERO

malattie rare

SCHEDA CLINICA D'EMERGENZA – SINDROMI DI EHLERS DANLOS

Informazioni Anagrafiche e Diagnostiche

Nome e Cognome: _____

Tipo di EDS: _____ (es. vascolare, classico, ipermobile)

Centro di riferimento / Specialista: _____

Contatto medico (tel/email): _____

Allergie rilevanti: _____

malattie rare

⚠ Attenzioni Cliniche in Emergenza (Red Flags)

- Rischio aumentato di eventi vascolari maggiori: considerare dissecazione arteriosa o rottura spontanea in presenza di dolore toracico, addominale o lombare acuto. Valutare imaging vascolare tempestivo
- Fragilità dei tessuti: elevato rischio di deiscenza chirurgica e cicatrizzazione anomala. Utilizzare tecniche di sutura atraumatiche e materiali delicati
- Attenta valutazione degli accessi arteriosi, procedure invasive o manovre endoscopiche, soprattutto nei pazienti con EDS vascolare
- Instabilità articolare marcata: controindicate manovre ortopediche forzate, mobilizzazioni passive, trazioni e immobilizzazioni rigide non personalizzate
- Possibile resistenza agli anestetici locali. Gestione anestesiologica da valutare con personale esperto in pazienti con disturbi del collagene
- Attenzione a potenziali complicanze neurologiche (es. instabilità cranio-cervicale): evitare iperestensione cervicale durante intubazione o imaging

Questa persona è affetta da una condizione ereditaria rara del tessuto connettivo con coinvolgimento multisistemico. Gestione multidisciplinare raccomandata. Consultare, ove possibile, il centro di riferimento indicato sopra.

La presente copia e' conforme all'originale depositato presso gli archivi dell'Azienda ASL Citta' di Torino

60-8B-8B-3A-B9-14-97-C4-B9-F3-9B-8C-C3-5E-C8-7B-34-D8-06-1D

CAdES 1 di 5 del 14/09/2026 14:50:26

Soggetto: Cristian Rolle

S.N. Certificato: 18CDCEB

Validità certificato dal 07/03/2024 13:28:32 al 07/03/2027 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT

CAdES 2 di 5 del 14/09/2026 16:44:59

Soggetto: Federica Riccio

S.N. Certificato: 2109B62

Validità certificato dal 02/07/2026 19:06:36 al 05/07/2029 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT

CAdES 3 di 5 del 21/09/2026 15:41:25

Soggetto: Antonella Bogliolo

S.N. Certificato: 208E5EC

Validità certificato dal 23/03/2026 14:41:56 al 23/03/2029 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT

CAdES 4 di 5 del 21/09/2026 16:02:45

Soggetto: Arturo Pasqualucci

S.N. Certificato: 1FE179E

Validità certificato dal 04/11/2025 13:03:24 al 04/11/2028 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT

CAdES 5 di 5 del 21/09/2026 16:08:11

Soggetto: Massimo D'Angelo

S.N. Certificato: 2083FB1

Validità certificato dal 18/03/2026 09:36:54 al 18/03/2029 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT
