

Rottura spontanea di arteria iliaca comune: descrizione di un caso di sindrome di Ehlers-Danlos e revisione della letteratura

P. BRONZINO, L. ABBO, F. BAGNASCO, P. BARISONE, C. DEZZANI, A.M. GENOVESE,
P. IANNUCCI, M. IPPOLITI, M. SACCHI, I. AIMO

RIASSUNTO: Rottura spontanea di arteria iliaca comune: descrizione di un caso di sindrome di Ehlers-Danlos e revisione della letteratura.

P. BRONZINO, L. ABBO, F. BAGNASCO, P. BARISONE, C. DEZZANI, A.M. GENOVESE, P. IANNUCCI, M. IPPOLITI, M. SACCHI, I. AIMO

In questo articolo gli Autori descrivono un raro caso di rottura spontanea di arteria iliaca comune in un paziente di 43 anni affetto da sindrome di Ehlers-Danlos. Il quadro clinico, inizialmente subdolo, è evoluto dopo alcune ore in grave shock emorragico.

La sindrome di Ehlers-Danlos presenta un'incidenza di 1 su 5000, rappresentando uno dei più frequenti disordini del tessuto connettivo. La malattia è caratterizzata da una fragilità della parete delle arterie, dell'intestino e dell'utero. La sua presentazione è spesso catastrofica, per rottura di una grossa arteria, rottura dell'utero in gravidanza o perforazione intestinale. La sopravvivenza media dei soggetti affetti da sindrome di Ehlers-Danlos è di 45 anni.

La sindrome è trasmessa nella maggioranza dei casi in modo autosomico dominante, ma nel 50% dei casi è dovuta a nuove mutazioni. In una minoranza di casi (da deficit di tenascina X) la trasmissione è autosomica recessiva.

SUMMARY: Spontaneous rupture of common iliac artery: a case of Ehlers-Danlos syndrome and review of the literature.

P. BRONZINO, L. ABBO, F. BAGNASCO, P. BARISONE, C. DEZZANI, A.M. GENOVESE, P. IANNUCCI, M. IPPOLITI, M. SACCHI, I. AIMO

Authors report an uncommon case of spontaneous rupture of common iliac artery in a man 43 years old with Ehlers-Danlos syndrome. The clinical presentation was devious in the beginning and catastrophic after few hours with a haemo-peritoneum and haemorrhagic shock.

The Ehlers-Danlos syndrome is a rare affection of the connective tissue with an incidence of 1/5000, representing one of the most common disorders of the connective tissue. This disease is characterized by the fragility of arteries, intestine and uterus. Its presentation is often catastrophic, with rupture of a big artery, rupture of uterus during pregnancy or bowel perforation. The mean age of death in subjects with Ehlers-Danlos syndrome is 45 years.

This syndrome is inherited in most cases in an autosomal dominant manner; 50% of the cases are due to new mutations. A minority of cases, due to deficit of tenascin X, is inherited in an autosomal recessive manner.

KEY WORDS: Sindrome di Ehlers-Danlos - Rottura spontanea di arteria - Chirurgia.
Ehlers-Danlos syndrome - Spontaneous rupture artery - Surgery.

Introduzione

La rottura spontanea dell'arteria iliaca è un evento decisamente raro e in genere di difficile diagnosi (1). Le cause sono diverse: anomalie del connettivo, displasia fibromuscolare, deficit di alfa1-antitripsina, presenza di ulcere ateromatose, degenerazione della tonaca media, angite sifilitica e stiramento (1-3).

La sindrome di Ehlers-Danlos, che nella sua variante vascolare può dare luogo a rottura spontanea di

vasi, rappresenta uno dei disordini più comuni del connettivo, interessando una persona ogni 5000 (2) ed essendo la terza affezione genetica del tessuto connettivo in ordine di frequenza (3). Furono due dermatologi degli anni Trenta, Edward Ehlers e Alexandre Danlos, a descrivere per la prima volta una sindrome caratterizzata da iperelasticità della cute (4). Soltanto nel 1967 Barbaras ne identificò il tipo 4, ovvero la variante vascolare (5, 6).

Caso clinico

Il paziente, R.P.S.R., 43 anni, giungeva in Pronto Soccorso lamentando improvvisa comparsa di intenso dolore in regione inguinale sinistra, irradiato alla coscia e posteriormente alla regione

Ospedale "Santa Croce", Mondovì (CN)
Struttura Complessa Chirurgia Generale
(Direttore: Dott. I. Aimo)

© Copyright 2006, CIC Edizioni Internazionali, Roma

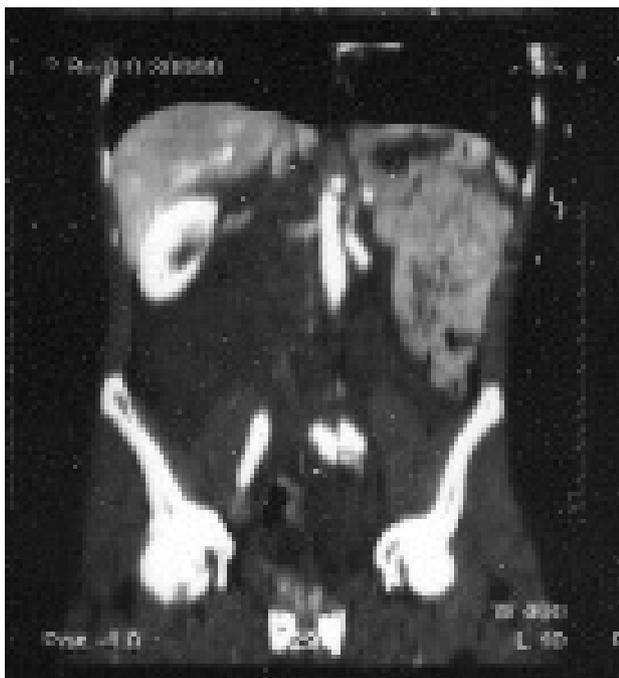


Fig. 1

Figg. 1 e 2 - Le immagini della tomografia computerizzata evidenziano un abbondante versamento peritoneale da sospetta rottura dell'arteria iliaca comune sinistra o dell'ipogastrica sinistra.



Fig. 2

glutea omolaterale. Nei due giorni precedenti aveva fatto intenso esercizio fisico (bicicletta). In anamnesi vi era un intervento di ernioplastica 8 anni prima e una storia di emicrania. Il paziente non assumeva terapia né riferiva malattie di rilievo.

All'ingresso era tranquillo, eupnoico, apiretico e normoteso. L'addome era piano, trattabile, non dolorabile alla palpazione superficiale e profonda. Non vi erano recidive di ernia inguinale; i testicoli erano in sede e non aumentati di volume, non dolenti né dolorabili. I polsi femorali erano entrambi presenti e simmetrici. Gli esami ematochimici e l'esame delle urine non dimostravano alterazioni di rilievo. Si somministrava un FANS per sedare il dolore e si inviava il paziente ad accertamenti radiologici (radiografia della colonna lombo-sacrale e tomografia computerizzata del rachide lombo-sacrale, ecotomografia dell'addome inferiore) su richiesta del consulente neurologo. La radiografia della colonna lombare evidenziava segni iniziali di spondiloartrosi. La tomografia non evidenziava discopatie né alcun tipo di lesione. L'ecotomografia addominale escludeva lesioni endoaddominali.

Il dolore presentava parziale risposta alla terapia. Improvvisamente, a distanza di 5 ore dall'ingresso in Pronto Soccorso, il paziente manifestava shock ipovolemico, in concomitanza con la ricomparsa del dolore. L'addome era trattabile, dolorabile in fossa iliaca sinistra e in regione inguinale sinistra. Il polso femorale sinistro era notevolmente ridotto. Non si apprezzavano masse addominali. Ottenuta una stabilizzazione delle condizioni generali, si sottoponeva il paziente ad una tomografia computerizzata addominale d'urgenza che evidenziava un abbondante versamento endoaddominale, da sospetta rottura di arteria iliaca comune sinistra (o di ipogastrica sinistra) con abbondante sanguinamento in atto (Figg. 1 e 2). L'ematoma retroperitoneale esercitava una compressione sulla vena cava inferiore.

La laparotomia esplorativa in urgenza confermava la presenza di abbondante versamento ematico libero e dell'ematoma retroperitoneale. Identificata la lacerazione di circa 2 cm dell'arteria iliaca

comune di sinistra (in sede postero-mediale, terzo distale), si procedeva a riparazione con sutura in Goretex 5/0 previo clampaggio dell'aorta. L'arteria iliaca sinistra presentava un calibro sovrapponibile a quello della controlaterale, senza lesioni aneurismatiche; la parete arteriosa appariva sottile e di consistenza molle.

Il decorso post-operatorio era regolare. L'angiografia computerizzata eseguita in III giornata escludeva spandimenti di mezzo di contrasto in corrispondenza della sutura della parete arteriosa e lesioni aneurismatiche dell'aorta e delle arterie iliache, ma segnalava un lieve incremento del calibro dell'arteria iliaca sinistra nel suo tratto medio e una lieve riduzione più distale. Nel post-operatorio veniva inoltre evidenziata un'ipermobilità delle articolazioni interfalangee delle mani e dei piedi che, secondo il paziente, aveva ereditato dalla madre e trasmesso alla figlia. Vi era inoltre equinismo dei piedi. La cute appariva sottile ma di consistenza normale.

Il paziente veniva avviato a consulenza genetica che confermava il sospetto di sindrome di Ehlers-Danlos. La tomografia computerizzata cerebrale escludeva la presenza di lesioni aneurismatiche del circolo cerebrale. L'angiografia computerizzata addominale e l'ecocolor-Doppler degli arti inferiori, eseguiti a due settimane dall'intervento, non dimostravano compromissione del circolo.

Il paziente veniva inviato all'Ospedale di Pavia per eseguire la valutazione delle fibre di collagene su biopsia cutanea. È in corso la coltura di fibroblasti per effettuare il dosaggio del collagene di tipo 3, test che richiede da 3 a 6 mesi di tempo.

Discussione

La sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) comprende un gruppo eterogeneo (almeno 10 tipi) di disordini

ereditari del tessuto connettivo (7). Il tipo 4 rappresenta il 4% delle forme di EDS e ne sono descritti due sottotipi: a trasmissione autosomica dominante e recessiva. L'incidenza di mutazioni spontanee è pari al 50%.

La trasmissione è nella maggior parte dei casi autosomica dominante, dovuta a mutazioni del gene COL3A1 sul cromosoma 2, codificante per la catena proL1 del collagene di tipo 3 (4, 5, 7) o ad anomalie nella sintesi del collagene di tipo 1 e 5 (3, 5, 8). I casi a trasmissione recessiva, descritti nel 2001 da Schalkwijk, sono invece dovuti a mutazioni del gene della tenascina X e comportano un deficit totale della sintesi di tenascina X (3, 6, 9).

La EDS tipo 4, ovvero la forma arteriosa-ecchimotica, oltre a iperelasticità e fragilità della cute, che appare sottile e con vasi visibili, presenta iperflessibilità e lassità delle articolazioni ed una temibile diatesi emorragica (4, 9, 10). Il sesso maschile e la popolazione caucasica sono più frequentemente interessati (4).

Le complicanze principali sono rappresentate dalla rottura spontanea di vasi e visceri con un'incidenza del 25% entro i 20 anni di vita e dell'80% entro i 40 anni (11). La sopravvivenza media dei soggetti affetti da EDS di tipo 4 è di 48 anni (10, 11).

Il nostro caso ha un certo interesse per la rarità della rottura dell'arteria iliaca comune in un soggetto di 45 anni, senza precedenti anamnestici di arteriopatìa, né traumi, né lesioni aneurismatiche o placche aterosclerotiche, ma con alcuni segni tipici della sindrome di Ehlers-Danlos. Il paziente presentava infatti iperestensibilità della cute ed ipermobilità delle articolazioni.

I soggetti affetti da EDS di tipo 4 hanno basso peso alla nascita, basso peso e ridotta statura in età adulta, naso sottile e ricurvo, occhi grandi con aspetto prominente, mani con dita sottili coperte da cute sottile e rugosa con aspetto prematuramente senile (4). Le cicatrici risultano atrofiche, tranne nella forma da deficit di tenascina X (8).

I criteri diagnostici sono:

- la tendenza alle ecchimosi;
- la cute sottile;
- l'aspetto caratteristico del viso;
- la rottura spontanea di arterie, utero e intestino (3, 6, 11).

Nel nostro paziente, posto il sospetto di EDS abbiamo indagato l'anamnesi familiare: sia la madre che la figlia presentavano un'ipermobilità delle articolazioni. Genetista e dermatologo confermavano trattarsi clinicamente di EDS di tipo 4.

Se da un lato la diagnosi clinica di sindrome di Ehlers-Danlos non appare difficile, tuttavia si deve tener conto che sovente tale malattia resta misconosciuta fino alla comparsa di gravissime complicanze (6, 13), quali la perforazione intestinale, la rottura di utero in

gravanza o la rottura di arterie, come nel nostro caso, in soggetti apparentemente sani fino a quel momento (4, 11). La diagnosi viene dunque posta dopo la comparsa della complicanza se non in corso di autopsia (10, 11).

Si deve pertanto sospettare una EDS in soggetti giovani in cui si osservi una rottura spontanea di intestino, arterie, utero e organi parenchimatosi (7). Il sospetto può essere confermato sia dalle citate caratteristiche cliniche della sindrome, sia dalla storia familiare.

La diagnosi è importante soprattutto per prevenire le complicanze. Ad esempio, la fragilità tissutale e vascolare di questi soggetti rende alcune manovre diagnostiche e terapeutiche estremamente rischiose. La stessa angiografia può provocare emorragie incontrollabili e formazione di *flaps* intimali, la rottura di arterie e la formazione di falsi aneurismi, con un'incidenza in questi pazienti che va dal 17 al 67% ed una mortalità che va dal 5 al 20% (7). La diagnostica strumentale nella valutazione delle complicanze dovrà limitarsi, se possibile, ad indagini meno invasive, quali la tomografia computerizzata.

Boutouyrie et al. suggeriscono l'impiego dell'ecotomografia ad alta risoluzione per la valutazione dello stress di parete della arteria carotide comune per la diagnosi di EDS (9).

Se da un lato la diagnosi è in primo luogo clinica, dall'altro deve avvalersi di una conferma genetica ancora da perfezionare per quanto riguarda la sensibilità, la rapidità ed i costi (13). Le metodiche impiegate per la conferma genetica sono due:

- la coltura di fibroblasti ed il dosaggio del pro-collagene tipo 3 da essi sintetizzato;
- l'identificazione della mutazione sul gene COL3A1 o COL3A2 (4, 7, 11)

Soltanto nel 50% dei casi si identifica la mutazione (9).

Per quanto concerne l'anatomia patologica, i vasi presentano una riduzione nel contenuto di collagene e di conseguenza hanno pareti sottili con riduzione delle fibre elastiche (5, 6). Mancano i collagene tipo I e III, che appartengono alla famiglia dei collagene fibrillari a localizzazione nei vasi sanguigni e nella cute (10). Lo studio ultrastrutturale della cute dimostra anomalie eterotopiche nelle fibrille di collagene dei tipi I, II e V (8, 15).

Non esiste una terapia per il deficit di collagene. Alcuni autori suggeriscono l'impiego dell'acido ascorbico che ne stimolerebbe la sintesi (7); altri propongono l'impiego di beta-bloccanti nella prevenzione della rottura delle arterie (10).

In elezione si devono evitare, se possibile, angiografia e terapie chirurgiche e qualsiasi manovra invasiva (5, 7). In urgenza si deve optare per il trattamento meno invasivo.

L'intervento chirurgico non può ovviamente evitarsi di fronte alla rottura di visceri o di arterie in uno spazio libero; in caso, invece, di rottura arteriosa in uno spazio chiuso, dove può essere contenuta, sarebbero preferibili, fino ad un certo punto, tamponamento e osservazione (6, 11). L'intervento chirurgico, come anche la riparazione endovascolare, possono favorire la rottura di altri vasi e visceri. Inoltre, la riparazione di vasi e visceri non è sempre facilmente attuabile a causa della fragilità e della sottigliezza delle pareti (7, 14). Sugawara et al. suggeriscono l'impiego dell'embolizzazione "con coil" per il trattamento delle rotture di arterie (14).

Nel caso da noi descritto la rottura dell'arteria iliaca comune aveva determinato un ematoma retroperitoneale ed un emoperitoneo con shock emorragico. Il trattamento chirurgico è stato di minima, come consigliato in letteratura, ovvero semplice rafia della breccia, da preferire ad interventi più complessi, proprio per la fragilità dei tessuti ed il rischio di provocare altre lacerazioni.

La prognosi non è buona; la sopravvivenza media è di 48 anni (7). La morte è molto spesso dovuta a rottura di grosse arterie (80% dei casi) (7, 10).

Conclusioni

La sindrome di Ehlers-Danlos è una sindrome ancora poco conosciuta ma non rara, che può presentarsi con complicanze molto gravi, talora fatali.

La complicità richiede in genere un trattamento tempestivo che non è privo di rischi. La conoscenza di tale malattia, pur se non vi sono prospettive terapeutiche, è utile per la prevenzione delle complicanze, in particolar modo delle complicanze iatrogeniche.

Per quanto concerne la diagnosi, i test genetici non presentano ancora una sensibilità e rapidità soddisfacenti. La negatività di tali test non esclude comunque la sindrome di tipo 4.

Bibliografia

1. Hirai S, Hamanaka Y, Mitsui N, Isaka M, Kobayashi T. Spontaneous and isolated dissection of the external iliac artery: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 8: 180-2.
2. Mao J-R, Bristow J. The Ehlers-Danlos syndrome: on beyond collagens *J Clin Invest* 2000; 107(9): 1063-9.
3. Honjo O, Yamada Y, Kuroko Y, Kushida Y, Une D, Hioki K. Spontaneous dissection and rupture of common iliac artery in a patient with fibromuscular dysplasia: a case report and review of the literature on iliac artery dissections secondary to fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1032-6.
4. Jabbar ASA. Ehlers-Danlos Syndrome Type 4 associated with arterial and bowel perforation *Annals of Saudi Medicine* 2000; 20(5-6): 421-3.
5. Horowitz MB, Purdy PD, Valentie RJ, Morrill K. Remote vascular catastrophes after neurovascular interventional therapy for type 4 Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 974-6.
6. Mitsuhashi T, Miyajima M, Saitoh R, Nakao Y, Hishii M, Arai H. Spontaneous carotid cavernous fistula in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type IV-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44: 548-553.
7. Cikrit DF, Glover RJ, Dalsing MC, Silver DV. The Ehlers-Danlos specter revisited. *Vasc Endovasc Surg* 2000; 36: 213-7.
8. Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, Dean WB, Taylor G, Van Vlijmen M, Van Haren B, Miller LW, Bristow J. A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X-deficiency. *N Engl J Med* 2001; 345: 1167-75.
9. Hamel BCJ. Ehlers-Danlos syndrome. *Neth J Med.* 2004; 62: 140-2.
10. Boutouyrie P, Germain DP, Fiessinger JN, Laloux B, Perdu J, Laurent S. Increased carotid wall stress in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Circulation* 2004; 109: 1530-5.
11. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000; 342: 673-80.
12. Taniyasu N, Tokunaga H. Multiple aortocaval fistulas associated with a ruptured abdominal aneurysm in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. *Jpn Circul J* 1999; 63: 564-66.
13. Pyeritz RE. Ehlers-Danlos syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342: 730-2.
14. Sugawara Y, Ban K, Imai K, Okada K, Watari M, Orihashi K, Sueda T, Naitoh A. Successful embolization for spontaneous arterial rupture in association with Ehlers-Danlos syndrome type IV: report of a case. *Surg Today* 2004; 34: 94-6.
15. Fichard A, Chanut-Delalande H, Ruggiero F. Le syndrome d'Ehlers-Danlos: l'architecture matricielle en question. *Medecine/Science* 2003; 19: 443-52.