

Volume LXII - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2017-2018 303° DALLA FONDAZIONE

2017-2018

N. 4
Ottobre
Dicembre
2018

www.attidellaaccademia-lancisiana.it
www.accademia-lancisiana.it



Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicere est
Certe si qua mentem pergerit, ad
Consilio eloquio medica quantum erinet arte
Dextera ni poterit reddere, scripta docent.*

RIVISTA MEDICO SCIENTIFICA

Periodico trimestrale

Anno Accademico 2017-2018: 303° dalla fondazione
Vol. LXII – n. 4 – Ottobre-Dicembre 2018

Proprietà

ACCADEMIA LANCISIANA
Borgo Santo Spirito, 3
00193 Roma
lancisi@aruba.it
www.accademia-lancisiana.it

© Accademia Lancisiana

Direttore Responsabile:

Franco Salvati

Comitato Scientifico:

Laura Gasbarrone, Pierluigi Antignani, Raoul Borioni, Giovanni Minardi

Segreteria di Redazione:

Chiara Abruzzini e Valentina Carelli

Redazione

Borgo Santo Spirito, 3
00193 Roma
Telefono 06.68978137 – Fax 06.6867828

Autorizzazione Tribunale di ROMA n. 9191 del 7 maggio 1963

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

Ai sensi della legge n. 675 (tutela dati personali) si garantisce la massima riservatezza dei dati personali forniti e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione, o di opporsi al trattamento dei dati che riguardano, scrivendo a: Accademia Lancisiana, Borgo Santo Spirito, 3 – 00193 Roma.

INDICE

ECM: Dissezioni Aortiche

Moderatori: Raoul Borioni, Francesco Speziale

Prima giornata: Sindromi aortiche acute

20 febbraio 2018

Moderatori: Renzo Ciani, Giovanni Minardi, Giovanni Ruvolo,
Arnaldo Ippoliti, Alessandro Bellisario, Giuseppe Mazzesi

Introduzione al Corso <i>R. Borioni</i>	IV-320
La sindrome aortica acuta in Pronto Soccorso: come si presenta abitualmente il paziente in urgenza e quali sono i quadri atipici <i>P. Polisca</i>	IV-322
Diagnostica strumentale radiologica e correlazione anatomo-clinica <i>A. Romagnoli, F. Maspes</i>	IV-325
L'indicazione al trattamento: quando trattare medicalmente la sindrome aortica acuta e quando è necessaria la chirurgia <i>L. Guerrieri</i>	IV-327
Dissezione aortica acuta Tipo B. Caso clinico <i>C. Ferrer</i>	IV-331
Dissezione aortica acuta iatrogena. Caso clinico <i>A. Salica</i>	IV-333
Rottura aortica post-traumatica. Casi clinici <i>N. Stella</i>	IV-334
Evoluzione della chirurgia dell'aorta ascendente negli ultimi 20 anni <i>R. De Paulis</i>	IV-336
Il ruolo emergente del trattamento endovascolare delle dissezioni aortiche in fase acuta <i>S. Ronchey, N. Mangialardi</i>	IV-340

Simposio

8 maggio 2018

Patologie pancreatiche: dalla diagnosi alla terapia

Moderatori: Giuseppe Maria Ettore, Virginia Cotticelli

Trattamento multimodale delle recidive di tumore pancreatico <i>V. Cotticelli, D. Santini, E. Faiella</i>	IV-343
--	--------

Trattamento chirurgico delle neoplasie pancreatiche: approccio open <i>R. L. Meniconi</i>	IV-346
Trattamento chirurgico delle neoplasie pancreatiche: Approccio laparoscopico <i>S. Di Carlo</i>	IV-349
L'insufficienza epatica dopo resezione epatica in un Centro ad alto volume. Esperienza personale <i>M. Antonini, M. Maritti, L. Marchioni</i>	IV-353
Gestione del dolore postoperatorio <i>V. Cotticelli</i>	IV-356

Conferenza	15 maggio 2018
-------------------	-----------------------

L'arteriosclerosi nell'immaginario collettivo <i>B. Domenichelli</i>	IV-361
--	--------

Conferenza	22 maggio 2018
-------------------	-----------------------

L'Accademia Lancisiana incontra la "Società Italiana di Medicina Interna"

La Medicina di genere: realtà o chimera? <i>S. Basili</i>	IV-366
---	--------

Simposio	29 maggio 2018
-----------------	-----------------------

Ulcere vascolari degli arti inferiori

Moderatori: Pier Luigi Antignani, Giorgio Guarnera

Ulcere vascolari degli arti inferiori. Approccio clinico e terapia medica <i>P.E. Mollo, F. Pomella, M. Lucchi, S. Bilancini, G. Guarnera</i>	IV-372
Ulcere degli arti inferiori infette: le cose giuste da fare <i>I. Versace</i>	IV-384
Moderni aspetti di terapia del dolore <i>V. Cotticelli</i>	IV-388
Attualità in tema di debridement e innesti di matrice dermica <i>G. Guarnera, R. Borioni, L. Fratticci, P. E. Mollo, F. Pomella, S. Bilancini, M. Lucchi</i>	IV-392

Ruolo del chirurgo plastico nel trattamento delle estese perdite di sostanza
A. Montagnese

IV-398

Conferenza

5 giugno 2018

L'iperuricemia: una vecchia conoscenza riconsiderata

IV-400

C. Di Veroli

Comunicazione

12 giugno 2018

Senofonte e il miele tossico

IV-418

G. De Paola

Conferenza

12 giugno 2018

Il rosso porpora: tra arte e patologie cutanee

IV-420

M. Papi, C. Papi, E. Fiscarelli

Simposio

19 giugno 2018

Osteomielite ematogena in Africa

Moderatore: Pietro Ortensi

Osteomielite ematogena in Africa: introduzione

IV-430

P. Ortensi

I rischi del tessuto osseo nell'Anemia Drepanocitica

IV-439

B. M. Ricerca

Etiologia e principi di gestione infettivologica delle osteomieliti ematogene

IV-445

N. Petrosillo

Diagnostica radiologica nell'Osteomielite. (Sintesi)

IV-449

G. B. Minio Paluello

Sintesi del percorso di cooperazione sanitaria internazionale Azienda Ospedaliera

IV-451

San Camillo-Forlanini (AOSCF) & Ong VPM 2003/2018

G. de Vito

ECM: Dissezioni Aortiche

Moderatori: Raoul Borioni, Francesco Speziale

Seconda giornata: Dissezioni aortiche croniche

26 giugno 2018

Moderatori: Massimo Massetti, Stefano Bartoli, Luca Di Marzo

- Evoluzione del falso lume dopo l'evento acuto: monitoraggio clinico ed indicazioni al trattamento IV-455
R. Scaffa
- L'opzione cardiocirurgica per la correzione dell'arco aortico: "Elephant Trunk" e "Frozen Elephant Trunk" IV-459
L. Weltert
- Evoluzione del trattamento endovascolare dell'aorta toracica negli ultimi 20 anni IV-461
P. Cao
- Arco aortico e tratto toraco-addominale - "How I do it". Caso clinico IV-465
A. Ascoli Marchetti
- Completamento endovascolare dopo procedure chirurgiche sull'arco aortico e sull'aorta toracica IV-468
G. Parlani, F. Verzini
- Ruolo attuale della chirurgia "open" dell'aorta toraco-addominale IV-471
F. Speziale
- Le dissezioni primitive dell'aorta addominale e delle arterie iliache. Caso clinico IV-475
M. Taurino

ECM “Dissezioni Aortiche”

20 febbraio 2018

Moderatori: Raoul Borioni, Francesco Speziale

Prima giornata: "Sindromi aortiche acute"

Moderatori: Renzo Ciani, Giovanni Minardi, Giovanni Ruvolo,
Arnaldo Ippoliti, Alessandro Bellisario, Giuseppe Mazzesi

Introduzione al Corso

R. Borioni

Il corso ha aggiornato i partecipanti sui nuovi concetti che si sono sviluppati negli ultimi anni in tema di dissezioni aortiche acute e croniche.

Nelle due giornate, la prima dedicata alle dissezioni aortiche acute (definite più correttamente sindromi aortiche acute) e la seconda dedicata alle dissezioni croniche, sono stati affrontati argomenti di interesse clinico generale (sintomatologia clinica tipica ed atipica, protocollo diagnostico, scelta del trattamento medico o chirurgico), accanto a temi di pertinenza più specialistica (tecniche chirurgiche tradizionali ed endovascolari). Nell'ambito delle sedute scientifiche, sono stati presentati casi clinici significativi, a sottolineare i vari aspetti della patologia aortica in questione.

Allo scopo di rendere più fruibile il contenuto delle sedute scientifiche, piuttosto che aggregare i testi delle relazioni in un “corpus” esteso e poco fruibile, si è preferito redigere un resoconto di alcune relazioni, sulla base del materiale iconografico, indicando riferimenti bibliografici specifici delle relazioni già pubblicate altrove, al fine di evitare noiose quanto inutili duplicazioni.

BIBLIOGRAFIA

Chiesa R, Melissano G, Zangrillo A. Thoraco-abdominal aorta. Surgical and anesthetic management. Milano: Springer Verlag, 2011.

De Paulis R. Towards a better, complete treatment of aortic arch pathologies. Eur J Cardiothorac Surg 2017; 51, suppl 1: i1-i3.

Evangelista A, Maldonado G, Gruosso D, Teixido G, Rodríguez-Palomares J, Eagle K. Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection, Glob Cardiol Sci Pract 2016; <http://dx.doi.org/10.21542/gcsp.2016.8>.

Lombardi JV, Cambri RP, Nienaber CA, et al. Prospective multicenter trial (STABLE) on the endovascular treatment of complicated type B aortic dissection using a composite device design. *J Vasc Surg* 2012; 55: 629-40.

Mangialardi N, Setacci C. Advanced endovascular procedures for complex aortic disease. Torino: Edizioni Minerva Medica, 2016.

Melissano G, Chiesa R. Aortic Dissection. Patients true stories and the innovations that saved their lives. Milano: Edi Ermes, 2016.

Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection. The Investigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. *Circulation* 2009; 120: 2519-28.

The VIRTUE Registry Investigators. Mid-term outcomes and aortic remodelling after thoracic endovascular repair for acute, subacute, and chronic aortic dissection: The VIRTUE Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48: 363-71.

Prof. Raoul Borioni, U.O. Chirurgia Vascolare, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: raoulborioni@alice.it

La sindrome aortica acuta in Pronto Soccorso: come si presenta abitualmente il paziente in urgenza e quali sono i quadri atipici

P. Polisca

Definizione

La sindrome aortica acuta può manifestarsi sotto 3 quadri anatomico-patologici principali: l'ematoma intramurale, l'ulcera penetrante e la dissezione aortica vera e propria. I primi due, interessando la tunica media al pari della dissezione, devono essere considerati veri e propri precursori della stessa e, quando identificati in fase sintomatica, hanno una chiara indicazione al trattamento.

Sintomatologia e diagnosi clinica

Dal punto di vista clinico, il paziente con sindrome aortica acuta si presenta in Pronto Soccorso con un dolore tipico per carattere e localizzazione: il dolore è presente in più del 95% dei casi, ad esordio improvviso, descritto dal paziente come trafittivo, lacerante, penetrante o dilaniante, con una tipica tendenza alla migrazione, dal punto di origine (retro sternale) ad altre sedi (interscapolare, dorsale, lombare), seguendo il percorso della dissezione. Generalmente, il dolore anteriore è ritenuto sinonimo di dissezione dell'aorta ascendente, mentre il dolore interscapolare è ritenuto sinonimo di dissezione dell'aorta discendente. Al dolore si associa un corteo di sintomi, che dipende dall'estensione della patologia e dal coinvolgimento dei rami arteriosi successivamente coinvolti.

Si possono associare variabilmente al dolore:

- Ipertensione arteriosa: dissezione distale (70%); dissezione prossimale (36%)
- Ipotensione: dissezione prossimale (25%), dissezione distale (4%)
- Riduzione o assenza di polsi arteriosi: prossimale (50%), distali (15%). Può essere transitoria
- Insufficienza aortica (32%)
- Manifestazioni neurologiche (6-19%) da alterazione stato di coscienza fino al coma. Se alterazione della arteria spinale: paraparesi o paraplegia
- Sindrome coronarica acuta: se interessato l'ostio coronarico (1,2%)
- Ischemia renale (5-8%)
- Ischemia mesenterica (3-5%)
- Ischemia acuta arti inferiori.

Il quadro clinico della dissezione può manifestarsi sotto 3 forme principali:

- a) forma cardiaca (simula infarto miocardico)
- b) forme nervose – cerebrali o midollari
- c) forme addominali.

Il problema maggiore per il medico in Pronto Soccorso è quello della diagnosi differenziale con un gran numero di patologie (principalmente ischemia o infarto miocardico, insufficienza aortica acuta senza dissecazione, aneurismi non dissecanti dell'aorta toracica e addominale, pericardite, dolore muscolo-scheletrico, tumori mediastinici), per cui la raccolta anamnestica ed i caratteri del dolore (anteriore, posteriore e migrante) sono di grande aiuto per il giusto inquadramento diagnostico, considerando che un profilo di rischio anamnestico può indirizzare la diagnosi:

- Storia familiare (disordini ereditari: Marfan)
- Ipertensione arteriosa, età avanzata
- Bicuspidia aortica. Coartazione aortica
- Abuso di cocaina e fumo di sigaretta
- Aterosclerosi aortica
- Aneurisma intracranico
- Trauma toracico da decelerazione
- Previa chirurgia valvolare aortica
- Cisti renali semplici
- Infiammazione vascolare (Takayasu)
- Sifilide.

In ogni caso, se alla prima osservazione esistono elementi di sospetto per sindrome aortica acuta, soprattutto in rapporto alla sede ed al tipo di dolore toracico, la diagnosi non è complessa, se non per i quadri atipici, ove comunque il ricorso alla diagnostica per immagini permette la corretta interpretazione, in presenza di un dato clinico subdolo. Le presentazioni cliniche atipiche in assenza di dolore sono:

- Sincope (33.9%)
- Deficit neurologici di nuovo esordio (23.7%)
- Insufficienza cardiaca congestizia (19.7%)
- Coma o ischemia midollare (17%)
- Insufficienza renale acuta (13.6%)

- Infarto miocardico (7.1%)
- Ischemia/infarto mesenterico (6.8%).

È evidente comunque che la corretta raccolta anamnestica, la presenza di fattori di rischio significativi (familiarità, ipertensione, sindrome di Marfan) ed un minimo esame obiettivo (caratteri marfanoidi, asimmetria dei polsi agli arti superiori/inferiori) orientano la diagnosi nella maggior parte dei casi. In una piccola percentuale di pazienti, esiste comunque la possibilità che una dissezione aortica si manifesti con quadro atipico ed in assenza di dolore (circa 6% dei casi nel registro IRAD). Sono i casi più complessi, in cui il sospetto clinico, basato sulla presenza di segni ischemici senza ovvia causa ed in assenza di dolore, è l'unica possibilità di indirizzare tempestivamente il paziente alla diagnosi strumentale ed al trattamento più opportuno.

“Take Home Message”

- La presentazione clinica della dissezione aortica è caratterizzata dal tipo di dolore.
- Segni di ischemia d'organo senza ovvia causa, in assenza di dolore, possono avvalorare il sospetto clinico di dissezione.

Prof. Patrizio Polisca, Professore Aggregato di Medicina Interna, Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”. Direttore U.O. Medicina d'Urgenza, Policlinico “Tor Vergata”, Roma

Per la corrispondenza: polisc@tin.it

Diagnostica strumentale radiologica e correlazione anatomo-clinica

A. Romagnoli, F. Maspes

Definizione

Le sindromi aortiche acute, ad interessamento del tratto aortico ascendente e discendente, con o senza interessamento dell'arco, possono essere classificate sotto forma di ematoma intramurale, ulcera penetrante e dissezione vera e propria. Tali patologie devono essere considerate l'una evoluzione dell'altra, in relazione all'integrità dell'intima ed alla presenza di flusso a livello intraparietale.

Quadri radiologici

Da un punto di vista strumentale, va tenuto presente che spesso alcuni elementi di sospetto per dissezione aortica possono essere presenti nella semplice radiografia del torace (slargamento del mediastino presente nell'80% dei casi), anche se è evidente che la TC rappresenti comunque il "Gold Standard" diagnostico, per pronta disponibilità, rapidità di esecuzione, indipendenza dall'operatore, capacità di valutazione globale, riproducibilità.

Inoltre, oltre agli aspetti diagnostici, con l'impiego di software dedicati, la TC permette di pianificare la strategia terapeutica e la correzione chirurgica e/o endovascolare. I criteri tecnici di base per ottenere un buon esame aortico sono la cardio-sincronizzazione e la ricostruzione multi planare.

L'esame basale può evidenziare iperdensità parietale aortica, che di per sé può essere un elemento di sospetto. La TC con il contrasto consente una diagnosi precisa, identificando origine ed estensione della dissezione, permettendone peraltro la classificazione (Stanford Tipo A o Tipo B). Inoltre, le immagini TC identificano facilmente il vero ed il falso lume, valutando lo stato di perfusione dei vasi viscerali in base al loro coinvolgimento, e permettono di prevedere l'insorgenza di insufficienza d'organo.

Tutte le informazioni della TC rappresentano la base per i successivi interventi terapeutici e per il follow-up delle dissezioni operate e dei quadri evolutivi in caso di dissezioni residue (Fig. 1).

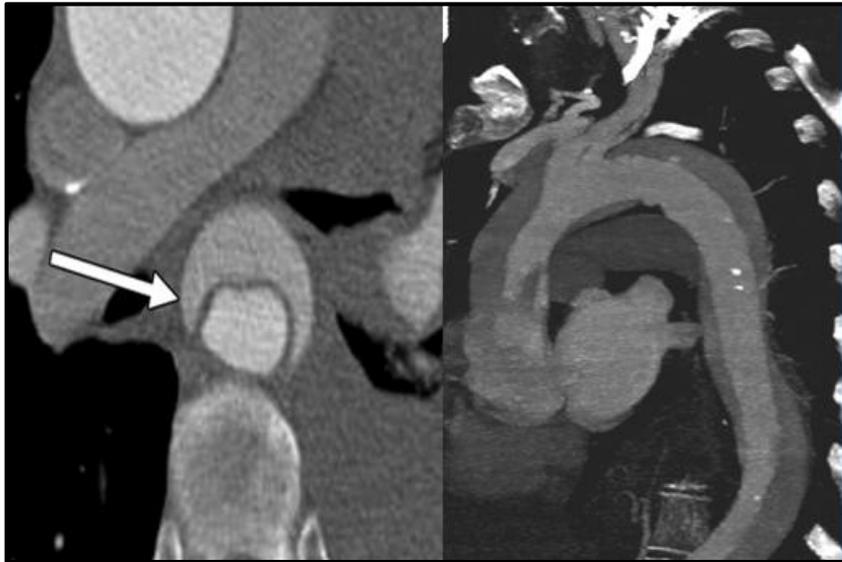


Fig. 1: dissezione aortica

“Take Home Message”

- La TC è il “Gold Standard” nella diagnosi delle dissezioni aortiche.
- Segni suggestivi di dissezione possono essere presenti anche sulla radiografia standard (slargamento profilo mediastinico superiore).

Andrea Romagnoli, Federico Maspes, Dipartimento di Diagnostica per Immagini Aurelia Hospital ed European Hospital, Roma

Per la corrispondenza: romagnoli69@libero.it; federicomaspes@gmail.com

L'indicazione al trattamento: quando trattare medicalmente la sindrome aortica acuta e quando è necessaria la chirurgia

L. Guerrieri

Le sindromi aortiche acute (ematoma intramurale, ulcera penetrante, dissezione) sono delle patologie potenzialmente mortali a carico della parete aortica, caratterizzate dalla presenza di flusso ematico all'interno dello spessore della tonaca media. La risposta infiammatoria della media al sangue porterà alla dilatazione aortica ed alla rottura. La classica dissezione aortica acuta è caratterizzata dalla presenza di una lacerazione intimale, con conseguente passaggio di sangue dal lume aortico all'interno dello spessore della parete aortica con formazione di doppio lume. In base alla localizzazione della breccia intimale ed alla estensione della dissezione, De Bakey ha classificato la dissezione aortica in 3 tipi (Fig. 1), mentre la classificazione di Stanford si basa sul coinvolgimento o meno dell'aorta ascendente, a prescindere dalla localizzazione della breccia: tipo A se coinvolge l'aorta ascendente, tipo B se non coinvolge l'aorta ascendente (Fig. 2). Da notare che solamente il 5% delle tipo A presenta una breccia d'ingresso distalmente alla succlavia di sinistra. La tipo A (che include la tipo I e la tipo II di De Bakey) rappresenta il 70-75% delle dissezioni. La De Bakey tipo II (cioè quella limitata all'aorta ascendente) è la più rara.

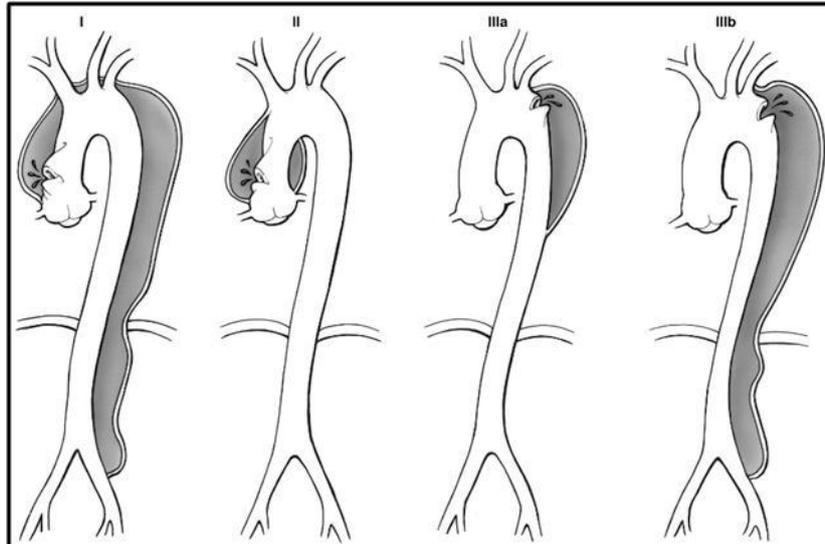


Fig. 1: classificazione di De Bakey

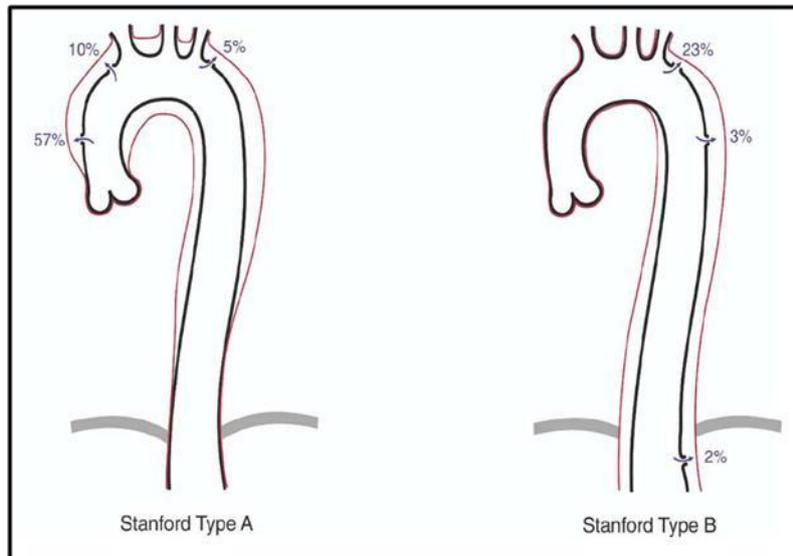


Fig. 2: classificazione di Stanford

Esiste anche una classificazione temporale, in base al tempo che intercorre tra insorgenza dei sintomi e diagnosi. È una classificazione importante da un punto di vista prognostico, poiché questo dato temporale correla con le stime di sopravvivenza. Accanto alla classificazione storica, che distingue una dissezione acuta da una cronica ponendo come confine temporale le due settimane, si è aggiunta recentemente quella proveniente dall'osservazione dei dati del registro internazionale IRAD. Quest'ultima distingue una fase iperacuta (entro le 24h), una acuta (entro la settimana), una subacuta (entro il mese) ed una cronica (oltre il mese). In relazione a questa classificazione temporale, sulla base del registro IRAD, è stato possibile calcolare curve di sopravvivenza, stratificate in rapporto al tipo di trattamento ricevuto (chirurgico o medico), dalle quali si evince in maniera chiara il ruolo predominante della chirurgia in fase acuta nelle forme di dissezione di tipo A (Fig. 3).

Il rationale della terapia chirurgica per le dissezioni Tipo A risulta pertanto quello di eliminare la breccia di ingresso, consentendo:

- Prevenzione rottura aortica
- Prevenzione tamponamento cardiaco
- Prevenzione infarto miocardico
- Ripristino continenza valvolare aortica
- Prevenzione stroke
- Ripristino perfusione sistemica
- Obliterazione flusso sanguigno falso lume

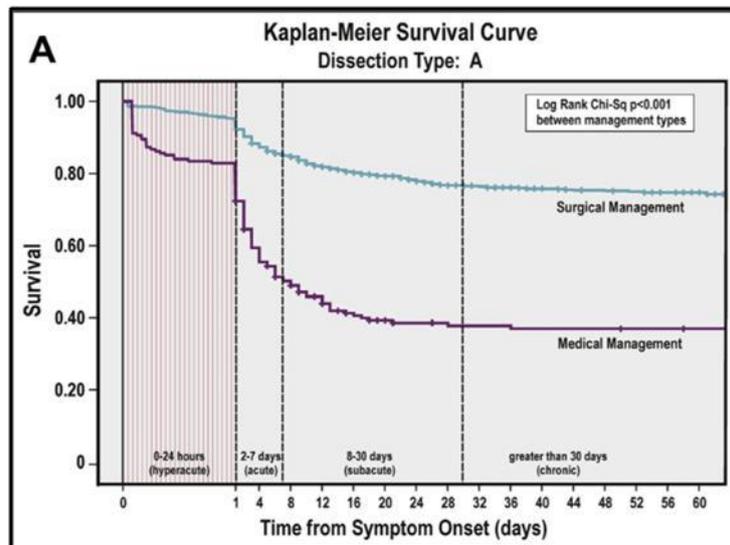


Fig. 3: dissezioni aortiche Tipo A, curve di sopravvivenza nel registro IRAD

Per quanto riguarda le dissezioni Tipo B, in cui la lacerazione intimale e il doppio lume si sviluppano distalmente alla succlavia di sinistra senza coinvolgimento dell'arco, esse rappresentano il 25-30% di tutte le dissezioni. Analogamente al Tipo A, sulla base dei dati IRAD, anche per le dissezioni Tipo B è stato possibile sviluppare curve di sopravvivenza, stratificate in rapporto al tipo di trattamento, con 4 intervalli temporali ben definiti. Peraltro, da questi dati emerge il ruolo determinante del trattamento endovascolare (TEVAR) in fase sub-acuta, dopo la stabilizzazione con terapia medica. Tale atteggiamento permette di ottenere risultati a distanza maggiormente validi rispetto al passato (Fig. 4).

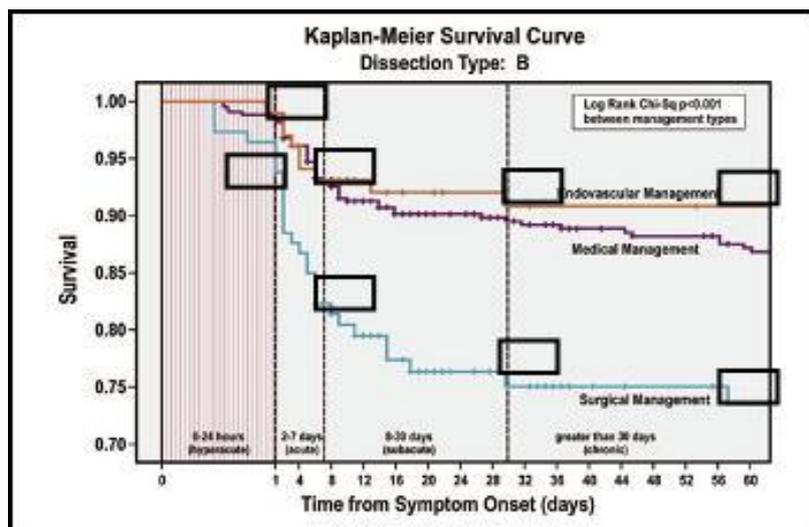


Fig. 4: dissezioni aortiche Tipo B, curve di sopravvivenza nel registro IRAD

“Take home message”

- Dissezioni Tipo A → terapia chirurgica
- Dissezioni Tipo B, in fase acuta → terapia medica (TEVAR nelle forme complicate)
- Dissezioni Tipo B, in fase sub-acuta e cronica en → TEVAR (selezione del paziente).

Lorenzo Guerrieri, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, U.O. Cardiochirurgia, European Hospital, Roma

Per la corrispondenza: lorenzo.guerrieri@libero.it

Dissezione aortica acuta Tipo B. Caso clinico

C. Ferrer

Le nuove evidenze di letteratura indicano che la dissezione di tipo B può essere trattata più favorevolmente con terapia endovascolare (TEVAR) rispetto alla terapia medica. In particolare, il trial INSTEAD XL ha dimostrato che:

- TEVAR in fase sub-acuta (<90 giorni) induce il rimodellamento aortico e riduce la mortalità aortica a 5 anni;
- benefici di TEVAR sono evidenti dopo 2 anni rispetto alla terapia medica;
- TEVAR previene complicazioni tardive e cross-over verso chirurgia dei pazienti trattati con terapia medica.

Un concetto importante che emerge dai dati più recenti è che i migliori risultati del trattamento endovascolare si hanno per procedure eseguite in fase sub-acuta di dissezione, mentre risultati meno buoni si hanno quando si ricorre a TEVAR per correggere l'evoluzione in ischemia d'organo (Fig. 1).

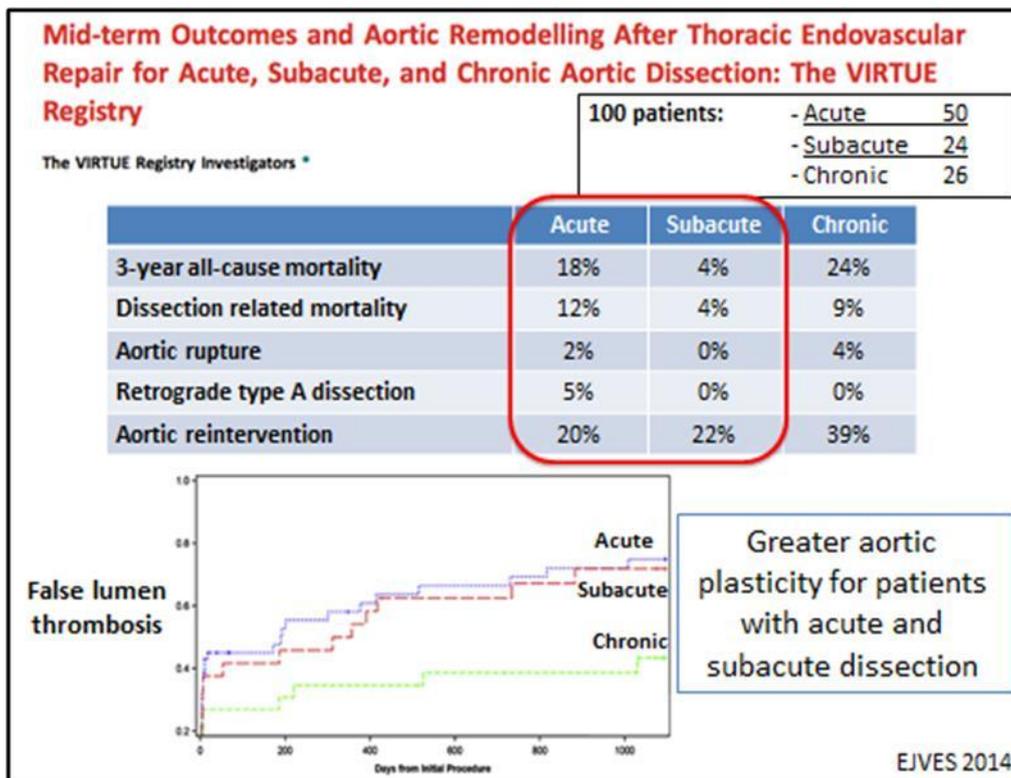


Fig. 1: dati di outcomes dal registro VIRTUE

Segue caso clinico di rimodellamento aortico dopo TEVAR (dissezione acuta Tipo B non complicata):

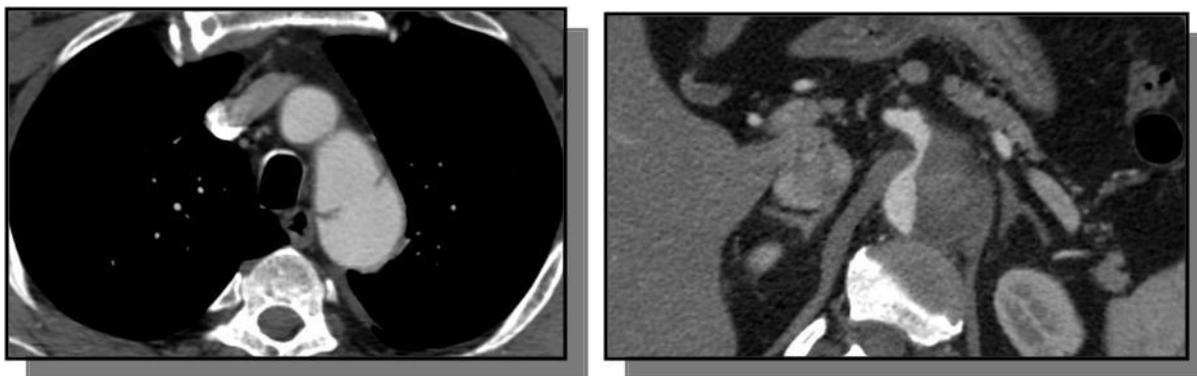


Fig. 2: Larga porta di ingresso, lume vero piccolo → TEVAR.

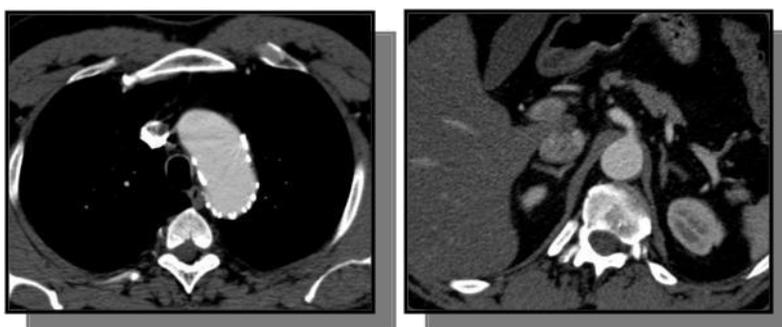


Fig. 3: rimodellamento aortico a distanza di 2 anni.

“Take Home Message”

- La presentazione clinica e la prognosi a distanza degli interventi endovascolari precoci varia largamente.
- Se l'indicazione al trattamento è la perfusione, TEVAR in fase acuta è ancora associato a prognosi severa.
- Per i pazienti che possono aspettare, il trattamento endovascolare eseguito dalle 2 alle 6 settimane dopo la dissezione si associa ad un minor rischio procedurale.

Dott. Ciro Ferrer, Dipartimento di Chirurgia “Pietro Valdoni”, Az. Osp. Univ. Policlinico Umberto I, Roma

Per la corrispondenza: cfrrr83@gmail.com

Dissezione aortica acuta iatrogena. Caso clinico

A. Salica

Caso clinico di un paziente di 76 anni, affetto da stenosi valvolare aortica severa, con significativa comorbidità (precedente ictus, arteriopatia ostruttiva, insufficienza renale cronica in terapia conservativa, pregressa rivascolarizzazione miocardica), sottoposto a sostituzione percutanea della valvola aortica (TAVI).

In corso di procedura, rottura del pallone aortico e dissezione di tipo A, con malperfusionne periferica. Il paziente è stato trattato chirurgicamente con tecnica “Frozen Elephant Trunk” (Fig. 1).

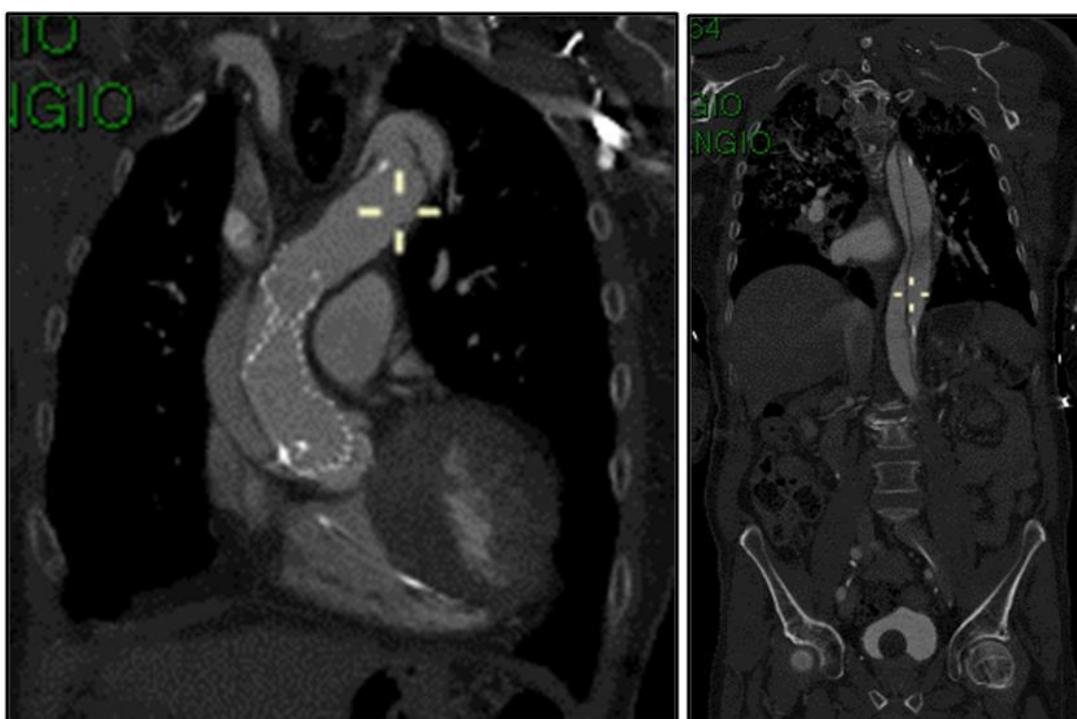


Fig. 1: sostituzione percutanea della valvola aortica (TAVI).

Le dissezioni aortiche iatrogene sono rare in letteratura, con incidenza tra 0.02-0.07%, descritte più che altro in pazienti sottoposti a procedure percutanee coronariche. Il loro trattamento, medico o chirurgico, dipende dal contesto clinico e deve essere il risultato di una consultazione collegiale all'interno di un "Heart Team".

Dott. Andrea Salica, U.O. Cardiocirurgia, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, European Hospital, Roma

Per la corrispondenza: salicaandrea@gmail.com

Rottura aortica post-traumatica. Casi clinici

N. Stella

Il trauma aortico si verifica quasi invariabilmente in ambito stradale ed è spesso associato a lesioni di altri organi.

La classificazione del trauma aortico, basata sull'imaging diagnostico, orienta verso il trattamento endovascolare (TEVAR), combinato con quello delle eventuali lesioni associate. Il meccanismo di lesione aortica è legato al movimento della porzione mobile dell'arco aortico (istmo) rispetto alle porzioni aortiche fisse (vasi epiaortici, aorta discendente). Il 75% dei pazienti muore sul luogo del trauma, il 50% dei sopravvissuti muore entro 24 ore. Il trattamento è preferibilmente di tipo endovascolare (TEVAR), il cui "timing" è guidato dalla stabilità emodinamica del paziente e dalle lesioni associate.

1. F.M. ♂ 24 aa, incidente automobilistico, Grado IV - ISS 30 (Fig. 1).

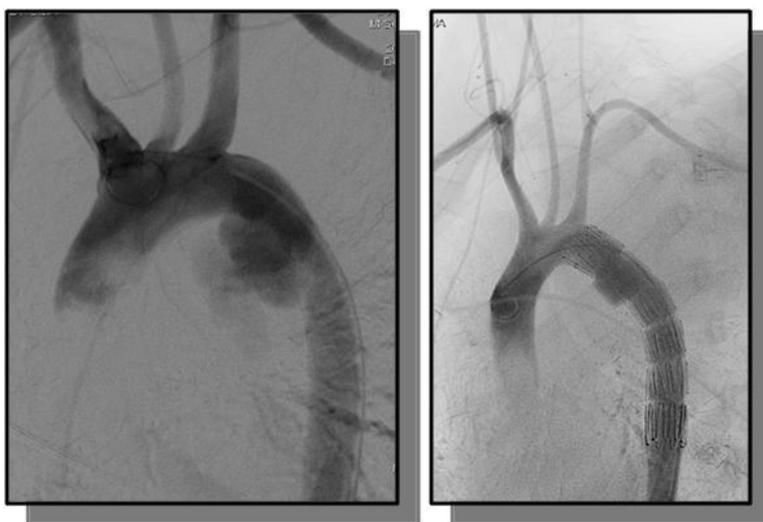


Fig. 1: F.M. ♂ 24 aa.

2. P.C. ♂ 26 aa, incidente stradale, Grado III - ISS 50:
 - Rottura aorta toracica discendente;
 - Frattura della milza con emoperitoneo;
 - Ematoma del mesocolon destro;
 - Contusioni epatiche multiple con raccolta ematica in sede subcapsulare a livello dell'VIII-IV segmento;
 - Frattura scomposta della branca ischio ed ileopubica e della sinfisi pubica di destra con estensione all'acetabolo; frattura composta della sinfisi pubica sinistra; frattura scomposta femore sinistro; frattura composta dell'ala sacrale di sinistra; frattura composta del processo trasverso sinistro di L5; frattura della branca ileopubica di

sinistra; frattura della IX costa di destra e sinistra; frattura del processo xifoideo dello sterno;

- Multiple contusioni polmonare bilaterali.

Strategia terapeutica:

1. Posizionamento di pallone aortico,
2. Splenectomia ed emostasi epatica,
3. Impianto di Zenith Alpha TAA 24x105 mm,
4. Emicolectomia dx e resezione iliale con ileostomia fianco dx.

Un problema importante, trattandosi spesso di giovani pazienti, è l'anatomia sfavorevole dell'arco aortico, che può richiedere in certi casi la copertura dell'ostio dell'arteria succlavia e che comunque condiziona la buona apposizione dell'estremo prossimale della protesi. Il confezionamento di un bypass carotido-succlavio può, in questi casi, migliorare la "landing zone" prossimale ed i risultati della procedura.

3. N.A.C. ♂ 26 aa, incidente motociclistico, Grado III - ISS 30 (Fig. 2):

- Fissurazione dell'aorta toracica discendente;
- Emomediastino ed emotorace sinistro;
- Emorragia subaracnoidea biparietale al vertice;
- Lacerazione della pleura mediastinica, emotorace sinistro;
- Contusione polmonare.

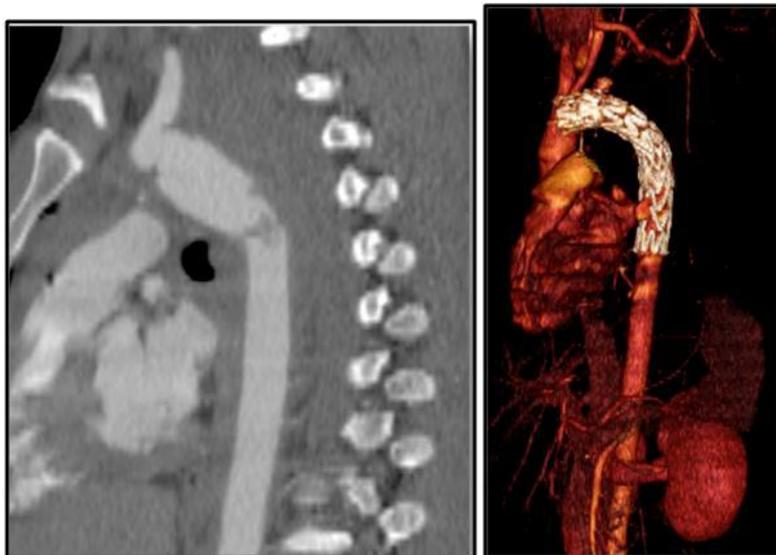


Fig. 2: N.A.C. ♂ 26 aa

Dott. Nazzareno Stella, U.O. Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

Per la corrispondenza: renostella@tiscali.it

Evoluzione della chirurgia dell'aorta ascendente negli ultimi 20 anni

R. De Paulis

Sebbene le tecniche chirurgiche e le terapie postoperatorie siano significativamente migliorate, la mortalità per dissezione aortica rimane significativa, essendo compresa tra il 15 ed il 30%, principalmente come conseguenza della rottura del vaso, di un tamponamento cardiaco, dell'associazione di insufficienza valvolare acuta od ostruzione coronarica, di ictus o di malperfusione periferica. Alcuni concetti sono evoluti nel corso degli anni, soprattutto in termini tecnici, riguardando in particolare il trattamento della radice aortica, la protezione cerebrale intraoperatoria e la correzione dell'ulteriore evoluzione distale della patologia.

Radice aortica

Un trattamento chirurgico completo, che risolva la dilatazione della radice aortica e l'insufficienza valvolare, se presente, è garanzia di buoni risultati a distanza, in quanto previene la necessità di successivi reinterventi ad alto rischio. Le tecniche di "valve sparing", rispetto a metodiche più tradizionali che prevedano la sostituzione valvolare (Bentall), sono sempre più impiegate, come emerge dai recenti dati IRAD. Peraltro, i risultati del rimodellamento valvolare, in luogo della sostituzione, sono soddisfacenti (Fig. 1, 2).

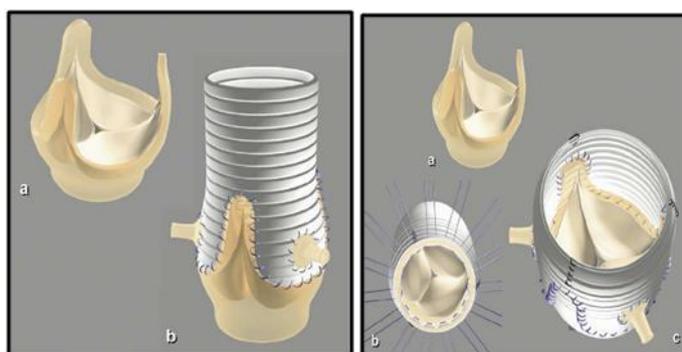
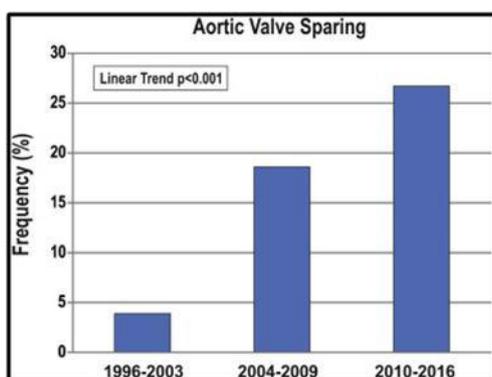


Fig. 1: impiego della tecnica "valve sparing" negli anni.

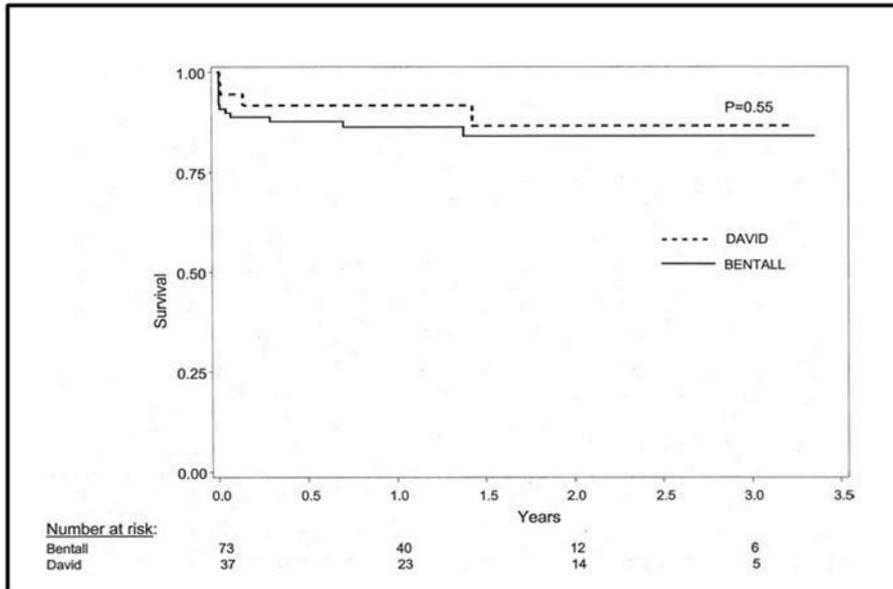


Fig. 2: sopravvivenza nelle due tecniche chirurgiche

Protezione cerebrale intraoperatoria

La perfusione cerebrale anterograda, in corso di sostituzione dell'aorta ascendente e dell'arco, permette di perfondere direttamente il cervello ed il midollo spinale, senza necessità di spingere in eccesso l'ipotermia durante l'arresto di circolo (26-28°C), con vantaggio in termini di complicanze neurologiche e coagulopatia post-CEC. La tecnica, proposta originariamente da Kazui, viene eseguita mediante cannulazione ascellare e perfusione selettiva della carotide comune sinistra e della succlavia (Fig. 3).

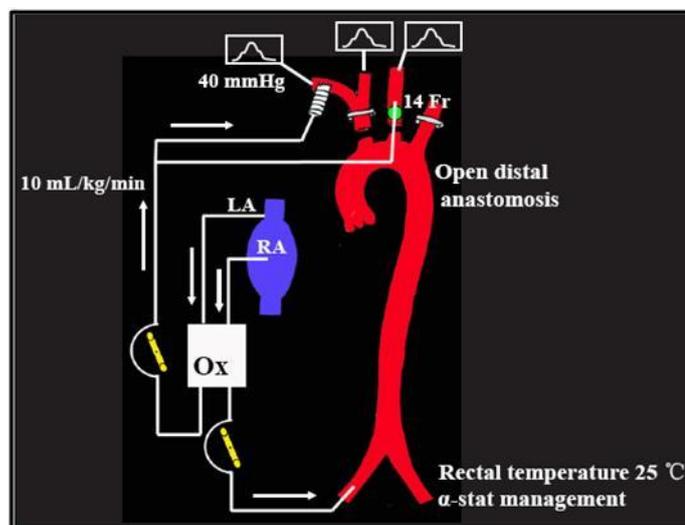


Fig. 3: tecnica di perfusione cerebrale anterograda (Kazui T)

Evoluzione distale della dissezione

La sostituzione dell'aorta ascendente può essere associata a sostituzione dell'arco in rapporto a diverse situazioni anatomiche e cliniche. In ogni caso, nel corso dell'intervento si deve considerare la possibilità di un trattamento successivo di tipo endovascolare per la correzione definitiva del tratto toraco-addominale.

Le tecniche chirurgiche sono fondamentalmente 2:

- impianto di protesi chirurgica "Plexus", con creazione di "landing zone" per successiva endoprotesi toracica;
- impianto di protesi ibrida con la tecnica "Frozen Elephant Trunk", che può, entro certi limiti, essere risolutiva per la dissezione residua in aorta toracica, ma che comunque permette di creare un'eccellente "landing zone" per la successiva endoprotesi toracica (TEVAR) (Fig. 4).

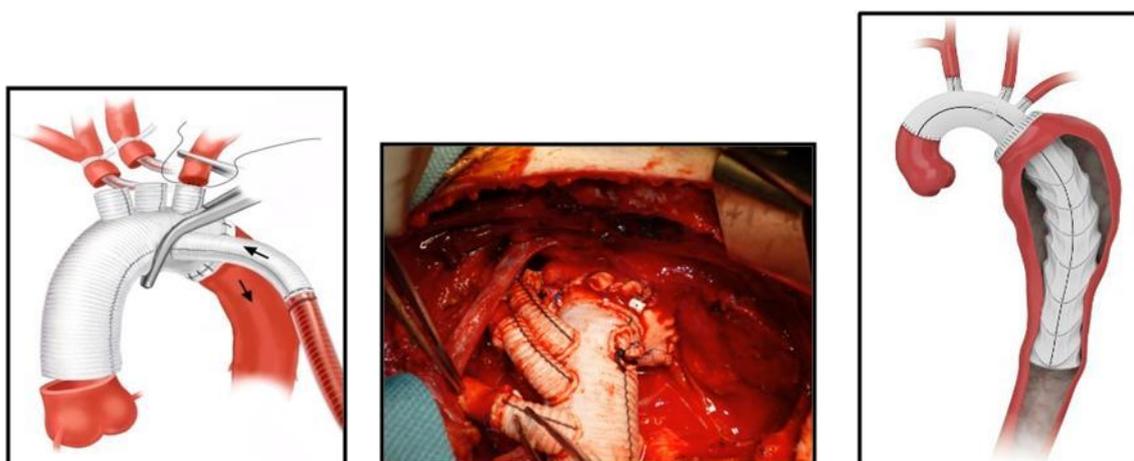


Fig. 4: sostituzione dell'arco con protesi Plexus ("landing zone" per TEVAR) "Frozen elephant trunk"

"Take Home Message"

- Trattamento chirurgico più radicale sulla aorta ascendente e sull'arco, con tecniche "valve sparing" e perfusione cerebrale anterograda.
- Trattamento chirurgico completo dell'arco e del primo tratto dell'aorta toracica, in vista di un successivo completamento endovascolare.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

David TE, Feindel CM. An aortic valve sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1992;103: 617-21.

Kazui T, Washiyama N, Muhammad BA, et al. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2000;119:558-65.

Kerendi F, Guyton RA, Vega JD, Kilgo PD, Chen EP. Early results of valve-sparing aortic root replacement in high-risk clinical scenarios. **Ann Thorac Surg** 2010; 89: 471-8.

Parikh N, Trimarchi S, Gleason TG, et al. Changes in operative strategy for patients enrolled in the International Registry of Acute Aortic Dissection interventional cohort program. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2017;153: S74-S79.

Yacoub M, Fagan A, Stassano P, Radley-Smith R. Result of valve conserving operations for aortic regurgitation. **Circulation** 1983; 68 (suppl): III321.15.

Dott. Ruggero De Paulis, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, U.O. Cardiochirurgia, European Hospital, Roma

Per la corrispondenza: depauli@tin.it

Il ruolo emergente del trattamento endovascolare delle dissezioni aortiche in fase acuta

S. Ronchey, N. Mangialardi

Nonostante i progressi delle tecniche “open” ed endovascolari, la mortalità è migliorata solamente per le dissezioni Tipo A, ma non è sensibilmente cambiata per le Tipo B. Le attuali linee guida (ESVS, ESC) indicano il trattamento medico per le dissezioni B acute non complicate, riservando il trattamento endovascolare alle dissezioni Tipo B complicate e a casi selezionati di dissezione Tipo B non complicata, ma con segni di evolutività. Una dissezione Tipo B si complica dal 15 al 50% dei casi, a seconda della definizione di complicazione. Da una review della letteratura, più comunemente vengono definite “complicazione” le seguenti eventualità:

- | | | |
|---------------------------|--------|-----------------------------------|
| - Impending rupture | 16-35% | |
| - Rupture | 17-56% | |
| - Malperfusion | 11-87% | (neurologic/visceral /lower limb) |
| - BMT failure | | |
| • hypertension | 3-62% | |
| • pain | 17-87% | |
| - Rapid expansion (>5 mm) | 33% | |

È comunque evidente che, al momento dell'esordio, un certo numero di dissezioni Tipo B tende ad evolvere sfavorevolmente, soprattutto in caso di età avanzata, shock, ematoma periaortico, diametro della aorta toracica >5.5 cm, presenza di ischemia d'organo ed ischemia degli arti inferiori, come emerge dai dati IRAD.

Il trattamento endovascolare (TEVAR) comprende diverse procedure atte al ripristino del flusso nel lume vero e nei vasi tributari (fenestrazioni, tecniche di “stenting” aortico e viscerale). La TEVAR semplice è comunque un'opzione salvavita, soprattutto in caso di rottura aortica o malperfusion periferica (Fig. 1 e 2).

Anche se molte dissezioni Tipo B non complicate sono trattate medicalmente ed adeguatamente seguite nel follow-up, esistono alcuni predittori identificabili nel periodo acuto, che indicano una probabile evoluzione anatomico-clinica negativa, mettendo a rischio la sopravvivenza del paziente. In tal senso, meritano particolare attenzione la pervietà parziale o totale del falso lume, la presenza di un'unica “entry tear”, la localizzazione della “entry tear” sulla piccola curva aortica e le dimensioni della “entry tear”. In ogni caso, la persistenza di falso lume pervio è un fattore di rischio significativo per l'evoluzione sfavorevole della patologia dissecante. TEVAR può essere pertanto una buona opzione in fase acuta/sub-acuta, anche per i pazienti non complicati, come dimostrato dal trial ADSORB, che riporta migliori risultati in termini di espansione del vero lume e trombosi del falso ad un anno dall'impianto endoprotesico, rispetto alla sola terapia medica.



Fig. 1: TEVAR in caso di rottura aortica



Fig. 2: TEVAR in caso di malperfusion renale sinistra

Segue esempio clinico di TEVAR in pazienti con dissezione Tipo B non complicata, ma con larga porta di ingresso ed aspetto sfavorevole del falso lume (Fig. 3).

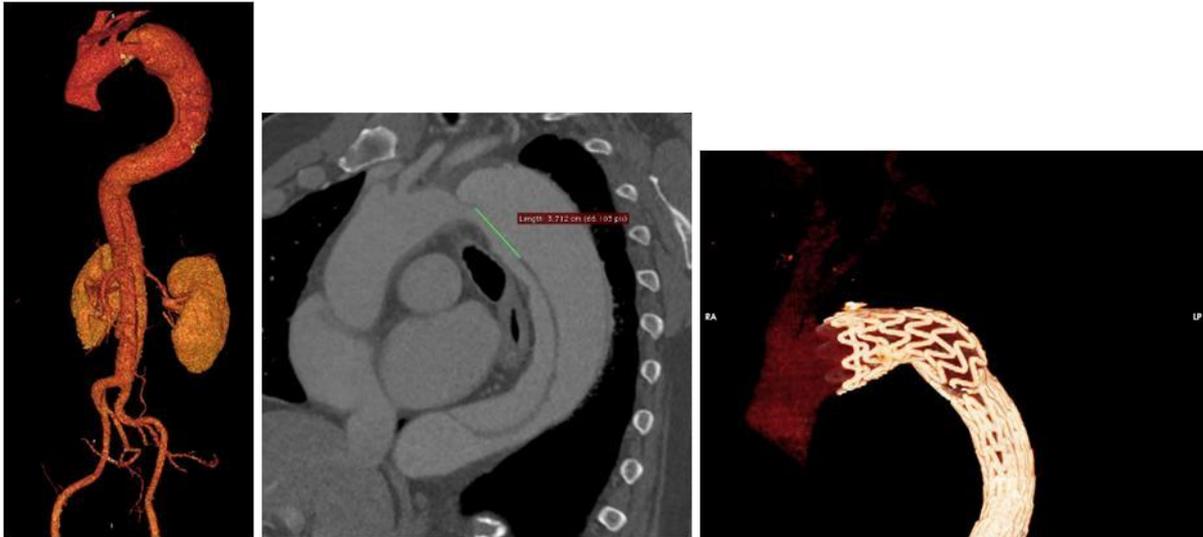


Fig. 3: dissezione aortica Tipo B non complicata

“Take home message”

- Diverse opzioni terapeutiche esistono per le dissezioni Tipo B.
- L'opzione chirurgica è ormai non indicata.
- TEVAR è indicato in dissezioni Tipo B complicate.
- TEVAR è indicato in sottogruppi di dissezioni Tipo B non complicate.

Prof.ssa Sonia Ronchey, U.O.C. Chirurgia Vascolare, Az. Osp. San Filippo Neri, Roma

Prof. Nicola Mangialardi, U.O.C. Chirurgia Vascolare, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: sonia.ronchey@gmail.com; nikmangialardi@gmail.com

Simposio

8 maggio 2018

Patologie pancreatiche: dalla diagnosi alla terapia

Moderatori: Giuseppe Maria Ettore, Virginia Cotticelli

Trattamento multimodale delle recidive di tumore pancreatico

V. Cotticelli*, D. Santini, E. Faiella*****

In Italia l'adenocarcinoma pancreatico rientra tra le prime cinque cause di morte per tumore nel sesso maschile ed occupa il quarto posto nelle donne¹. E' una delle neoplasie a prognosi più infausta con solo il 7% degli uomini ed il 9% delle donne che sopravvivono a 5 anni dalla diagnosi senza sensibili scostamenti di prognosi negli ultimi 20 anni². La terapia chirurgica è l'unico trattamento potenzialmente curativo con una sopravvivenza media dopo resezione chirurgica di 12.6 mesi, anche se molti pazienti presentano alla diagnosi tumore non resecabile o malattia metastatica³. Inoltre, nonostante una resezione R0 (assenza di tumore residuo macroscopico e microscopico), la maggior parte dei pazienti presenterà nei primi 2 anni dalla resezione chirurgica una recidiva con metastasi locali o a distanza ed una sopravvivenza di solo il 27%⁴. In tale scenario, sebbene non esistano linee guida *evidence-based*, e dato il ruolo limitato della chirurgia, riveste notevole importanza il follow-up postchirurgico, che prevede un esame clinico, il dosaggio del CA 19-9, e indagini radiologiche. Nonostante la validità del follow-up nell'identificazione precoce delle recidive ed il suo impatto sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita dei pazienti non siano stati chiaramente definiti, le linee guida del National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) raccomandano: valutazione clinica, dosaggio del CA 19-9 ed esame TC addome e pelvi ogni 3-6 per i primi 2 anni ed in seguito annualmente⁵.

Il CA 19-9 è l'unico biomarker approvato dalla FDA per l'adenocarcinoma pancreatico con una sensibilità e specificità rispettivamente del 71%-81% e del 83%-90% (cut-off 37U/mL)⁶. Recenti studi ne hanno confermato non solo l'utilità diagnostica, ma hanno anche dimostrato il ruolo predittivo del CA 19-9 nell'identificazione delle recidive postchirurgiche: valori postoperatori aumentati precedono di 2-6 mesi evidenze cliniche/radiologiche di recidiva⁷. L'utilità del CA 19-9 è tuttavia limitata poiché non è espresso nel 5%-10% della popolazione e può risultare elevato in corso di ostruzione biliare⁸. Recentemente alcuni Autori⁹, basandosi sul ruolo di MicroRNA nella carcinogenesi, ne hanno ipotizzato un possibile utilizzo nell'adenocarcinoma pancreatico. Sebbene ad oggi non vi siano applicazioni cliniche e siano necessari ulteriori studi, alcune osservazioni precliniche lasciano presupporre un potenziale ruolo diagnostico, prognostico e terapeutico di questo biomarker¹⁰.

L'indagine radiologica standard nel follow-up dopo resezione pancreatica è la TC con mezzo di contrasto; tuttavia la differenziazione tra recidiva postoperatoria o tumore residuo e tessuto fibrotico od alterazioni postchirurgiche è difficile con un singolo studio TC¹¹. Alcuni Autori hanno dimostrato l'utilità della PET/TC rispetto alla TC nell'individuazione non solo di recidive, ma anche di metastasi linfonodali e peritoneali con una sensibilità rispettivamente di 83.3%, 87.5% e 83.3%¹².

La resezione chirurgica, eccetto che per il trattamento di ostruzioni gastrointestinali o biliari, riveste, invece, un ruolo marginale nella terapia delle recidive postoperatorie a causa dell'elevata mortalità ed il minimo beneficio per i pazienti. Esistono, tuttavia, dati che indicano un potenziale miglioramento della sopravvivenza in casi selezionati¹³, in particolare per pazienti con recidiva asintomatica, con un buon performance status, con singola localizzazione chirurgicamente resecabile.

La chemioradioterapia può essere un'efficace opzione nel trattamento delle recidive postoperatorie. Recentemente un trial clinico di fase III ha dimostrato l'efficacia dell'associazione di nab-paclitaxel con gemcitabina nel migliorare la sopravvivenza, sebbene la notevole tossicità (neutropenia, trombocitopenia, neuropatia) ne limiti l'utilizzo¹⁴. Le linee guida NCCN raccomandano la chemioradioterapia solo per le recidive locali, mentre per i pazienti con metastasi: l'iter decisionale dipende dall'intervallo di tempo intercorso tra la fine della terapia adiuvante e la diagnosi delle metastasi¹⁵.

I limiti della radioterapia convenzionale sono stati superati dal sistema cyberknife che con l'assistenza PET o TC riduce l'impatto del trattamento sui tessuti circostanti¹⁶.

Concludendo, nel trattamento delle recidive postoperatorie di adenocarcinoma pancreatico, nonostante in Letteratura siano presenti pochi dati e siano necessarie ulteriori indagini, è auspicabile un approccio multidisciplinare che possa offrire una buona palliazione in una percentuale sempre maggiore di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM Workog Group. I numeri del cancro in Italia 2015: pancreas esocrino. 2015; 111-4.
2. Yeo TP. Demographics, epidemiology and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015; 42: 8-18.
3. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 1083-93.
4. Ferrone CR, Kattan MW, Tomlinson JS, et al. Validation of postresection pancreatic adenocarcinoma nomogram for disease-specific survival. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7529-35.
5. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 703-13.

6. Bhat K, Wang F, Ma Q, et al. Advances in biomarker research for pancreatic cancer. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 2439-51.
7. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: an evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 105-19.
8. Lamerz R. Role of tumour biomarkers, cytogenetics. *Ann Oncol* 1999; 10 suppl 4: 145-9.
9. Brunetti O, Russo A, Scarpa A, et al. MicroRNA in pancreatic adenocarcinoma: predictive/prognostic biomarkers or therapeutic targets? *Oncotarget* 2015; 6: 23323-41.
10. Liu J, Gao J, Du Y, et al. Combination of plasma MicroRNAs with serum CA 19-9 for early detection of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: 683-91.
11. Furukawa H, Kosuge T, Shimada K, et al. Helical CT of the abdomen after pancreaticoduodenectomy: usefulness for detecting postoperative complications. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 849-55.
12. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Performance of integrated FDG-PET/contrast enhanced CT in the diagnosis of recurrent pancreatic cancer: comparison with integrated FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. *Mol Imaging Biol* 2010; 12: 452-9.
13. Kleeff J, Reiser C, Hinz U, et al. Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007; 245: 566-72.
14. Goldstain D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: DJU413.
15. National Comprehensive Cancer Network (2013). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Pancreatic adenocarcinoma (Version 1.2013). <https://www.nccn.org>.
16. Cantore M, Girelli R, Mambrini A, et al. Combined modality treatment for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2012; 99: 1083-8.

*Dott.ssa Virginia Cotticelli, Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Aurelia Hospital, Roma

**Prof. Daniele Santini, Responsabile UOS Day-Hospital di Oncologia Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

***Dott. Eliodoro Faiella, Diagnostica per Immagini, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Per la corrispondenza: virginiacott@libero.it

Trattamento chirurgico delle neoplasie pancreatiche: approccio open

R. L. Meniconi

La chirurgia pancreatica, nonostante i progressi sia in ambito tecnico-chirurgico che in quello gestionale postoperatorio, rappresenta ancora una branca della chirurgia generale di estrema difficoltà tecnica, che richiede l'acquisizione di particolari "skills" chirurgici ed esperienza di volume, trattandosi di una chirurgia ancora gravata da una morbilità e mortalità non indifferenti.

Il pancreas è una ghiandola situata profondamente nel retroperitoneo, adiacente a numerose strutture vascolari e viscerali, che ne determinano la difficoltà nell'approccio chirurgico resettivo.

I tipi di resezione pancreatica attualmente eseguiti sono: la duodenocefalopancreatectomia (DCP) con o senza conservazione del piloro (tecnica di Traverso-Longmire), la pancreatectomia sinistra o distale (PD), associata o meno a splenectomia, la pancreatectomia centrale (PC) e l'enucleoresezione. La scelta sul tipo di intervento da eseguire dipende essenzialmente dalla localizzazione (testa, corpo, coda), dalle dimensioni e dall'istotipo della neoplasia (adenocarcinoma, tumore cistico, tumore neuroendocrino). L'approccio tradizionale o mini-invasivo dipende essenzialmente dal tipo di resezione da eseguire e dall'esperienza del chirurgo, essendo le pancreatectomie distali o le enucleoresezioni più approcciabili per via mini-invasiva rispetto alla classica duodenocefalopancreatectomia più frequentemente eseguita per via open. A prescindere da ciò, l'intervento resettivo deve obbligatoriamente perseguire due obiettivi fondamentali: la resezione R0 e una linfadenectomia "standard". Per quanto riguarda la resezione R0, per i tumori della testa pancreas è necessario eseguire una DCP con exeresi totale del cosiddetto mesopancreas, una struttura anatomica retroperitoneale e retroportale situata tra testa pancreas e vasi mesenterici superiori, costituita da tessuto neurolinfatico che, se non adeguatamente asportato, pone il paziente a rischio di recidiva. Per i tumori del corpo-coda, invece, la tecnica che maggiormente garantisce un margine R0 con riduzione delle recidive locali è la pancreatectomia anterograda modulare (RAMPS) che comporta l'asportazione del corpo-coda pancreas e milza in blocco con la fascia di Gerota associata o meno alla surrenectomia. La linfadenectomia "standard" si è dimostrata avere una efficacia in termini di sopravvivenza uguale alla "extended", con una minore morbilità postoperatoria, ed è pertanto considerata il gold standard negli interventi resettivi sul pancreas per cancro.

Dal punto di vista tecnico, la chirurgia aperta del pancreas consta di alcuni passaggi fondamentali, sia per la DCP che per la PD.

Duodenocefalopancreatectomia

L'incisione ideale per accedere alla regione pancreatica è rappresentata da quella bisottocostale oppure dalla mediana xifo-sottombelicale. I divaricatori sottocostali tipo

Rochard o Takasago, o quelli addominali tipo Thompson consentono una eccellente esposizione del campo operatorio attraverso le loro valve. Il primo passaggio della DCP consiste nell'esposizione del blocco duodeno pancreatico, attraverso lo scollamento coloepiploico, l'abbassamento dell'angolo colico destro e la manovra di Kocher che consentono di repertare la neoplasia e valutarne grossolanamente la resecabilità anche attraverso la palpazione dei vasi mesenterici superiori. Segue tradizionalmente la manovra di svincolo dell'istmo pancreatico dall'asse porto mesenterico, classicamente considerato un passaggio chiave per giudicare la neoplasia resecabile. Tuttavia tale approccio viene attualmente sostituito dal cosiddetto approccio "artery first" sull'arteria mesenterica superiore, che viene dissecata ed isolata come primo step dell'intervento per valutarne i rapporti con la neoplasia e contemporaneamente per garantire un maggiore tasso di resezioni R0 in quanto il mesopancreas viene da subito distaccato dalla regione retro portale adiacente all'arteria stessa¹. Constatata la resecabilità della neoplasia, si procede con l'intervento resettivo di asportazione del blocco duodenopancreatico, con o senza conservazione del piloro. Importante considerare nella chirurgia pancreatica anche la necessità di resecare l'asse porto mesenterico per garantire una maggior radicalità dell'intervento, soprattutto quando l'infiltrazione è evidente all'imaging e dopo appropriata terapia neoadiuvante. I tipi di resezione maggiormente eseguiti sono tangenziale o segmentaria con ricostruzioni dirette oppure tramite patch o graft autologhi (vena renale, giugulare, ecc.) o, come nella nostra esperienza, graft omologhi da cadavere².

La fase ricostruttiva, variabile nel numero di tecniche riportate negli anni dai vari Autori, prevede l'esecuzione dell'anastomosi pancreatica con un'ansa digiunale o con lo stomaco (tecnica da noi preferita), dall'anastomosi biliodigestiva e gastro-digiunale.

Pancreatectomia distale.

Anche in questo caso le incisioni più frequentemente eseguite sono quella sottocostale oppure mediana. Dopo scollamento coloepiploico ed accesso alla retro cavità degli epiploon, l'intervento di pancreatectomia distale con o senza splenectomia può essere eseguito secondo tecnica classica da sinistra a destra, mobilizzando prima il blocco splenopancreatico e successivamente sezionare i vasi e il pancreas, oppure più modernamente approcciare da subito il corpo pancreatico ed i vasi e procedere poi all'exeresi da destra verso sinistra secondo tecnica RAMPS.

Per quanto riguarda la scelta del tipo di approccio chirurgico tra quello tradizionale (open) e quello mini invasivo, attualmente esiste solo un unico studio randomizzato che ha comparato la DCP open a quella mini-invasiva, a favore di quest'ultima tecnica per quanto riguarda le perdite ematiche postoperatorie e la degenza, a prezzo di una durata dell'intervento maggiore. Tuttavia i casi sottoposti a DCP mini-invasiva erano per la maggior parte ampullomi o tumori duodenali, notoriamente più facili da resecare rispetto ai tumori primitivi della testa pancreas, rappresentando questo un bias importante di questo unico studio³. A conferma di ciò, una recente meta-analisi che ha incluso 21 studi retrospettivi, ha comparato i risultati a breve e lungo termine dopo DCP open vs laparoscopica, individuando un vantaggio per la chirurgia laparoscopica in termini di morbilità postoperatoria e perdite ematiche, segnalando tuttavia un aumento di mortalità nei centri a basso volume e la presenza di numerosi bias negli studi analizzati⁴. Tali limiti sono stati sottolineati anche in un altro studio di un centro ad alto volume francese che ha comparato i risultati tra DCP open e laparoscopica, individuando nei casi laparoscopici un

aumento del tasso di fistole pancreatiche postoperatorie di grado B-C, non correlato alla “learning curve” del chirurgo operatore⁵. Nel caso delle PD, non esiste attualmente alcuno studio randomizzato che compari la tecnica open rispetto alla mini-invasiva. Esistono invece numerose meta-analisi che analizzano i diversi studi retrospettivi riportati in letteratura, individuando nelle perdite ematiche e nella durata della degenza un vantaggio a favore della tecnica mini-invasiva, senza tuttavia certezze per quanto riguarda i risultati oncologici. In particolare un recente studio di coorte multicentrico europeo (studio DIPLOMA) ha riportato dei tassi di resezione R0 e numero di linfonodi asportati significativamente inferiori nella tecnica mini-invasiva rispetto alla tecnica open⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Hackert T, Werner J, Weitz J, Schmidt J, Büchler MW. Uncinate process first: a novel approach for pancreatic head resection. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 1161-4.
2. Meniconi RL, Santoro R, Guglielmo N, et al. Pancreaticoduodenectomy with venous reconstruction using cold-stored vein allografts: long-term results of a single center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 43-9.
3. Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours. *Br J Surg* 2017; 104: 1443-50.
4. de Rooij T, Lu MZ, Steen MW, et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreatoduodenectomy: Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Cohort and Registry Studies. *Ann Surg* 2016; 264: 257-67.
5. Dokmak S, Ftériche FS, Aussilhou B, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy should not be routine for resection of periampullary tumors. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 831-8.
6. van Hilst J, de Rooij T, Klompmaker S, et al. Minimally Invasive versus Open Distal Pancreatectomy for Ductal Adenocarcinoma (DIPLOMA): A Pan-European Propensity Score Matched Study. *Ann Surg* 2017. doi: 10.1097/SLA.0000000000002561.

Dott. Luca Roberto Meniconi, UOC Chirurgia Generale e Trapianti d’Organo, Polo Ospedaliero Interaziendale Trapianti, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: RMeniconi@scamilloforlanini.rm.it

Trattamento chirurgico delle neoplasie pancreatiche: Approccio laparoscopico

S. Di Carlo

I progressi compiuti nell'ambito della tecnica, tecnologia e strumentazione della Chirurgia mininvasiva hanno favorito l'applicazione dell'approccio laparoscopico mininvasivo rispetto al trattamento della chirurgia resettiva pancreatica per lesioni benigne, borderline e maligne. Procedure laparoscopiche, nella diagnosi e stadiazione dei tumori pancreatici, nei trattamenti palliativi (by-pass gastro-digiunale), nelle resezioni che non richiedono fasi ricostruttive (pancreasectomia distale), nel drenaggio delle pseudocisti, si sono dimostrate fattibili e sicure e sembrano offrire significativi vantaggi in confronto ai rispettivi interventi chirurgici eseguiti con accesso laparotomico. Tuttavia, a differenza di quanto avvenuto in altri settori, la Chirurgia laparoscopica (LPS) del pancreas, in particolare la chirurgia resettiva, non ha trovato l'immediato consenso della comunità scientifica. L'elevata difficoltà tecnica, dovuta agli stretti rapporti di contiguità tra il pancreas e le strutture vascolari, la necessità di una palpazione manuale, in caso di lesioni indovate nella ghiandola, la mancanza di una metodologia standardizzata nel trattamento laparoscopico della trancia, lo scetticismo della comunità scientifica riguardo al raggiungimento della radicalità oncologica e la relativamente bassa percentuale di pazienti candidabili a resezioni laparoscopiche, sono solo alcune delle motivazioni che spiegano il ridotto favore dei chirurghi verso tale metodica innovativa¹.

La chirurgia del pancreas è gravata da un elevato indice di complicanze post-operatorie, che solo la centralizzazione dei pazienti verso Unità ad elevato volume di patologia può ridurre. È ben nota la necessità di un training laparoscopico particolarmente lungo per poter affrontare con la dovuta sicurezza la chirurgia pancreatica per via mini-invasiva. A dispetto di tutto ciò, anche per quanto riguarda il pancreas si iniziano a standardizzare le tecniche laparoscopiche e si comincia ad intravedere un crescente consenso nella comunità scientifica verso tale approccio, purché limitato a casi selezionati e a chirurghi non solo con esperienza di laparoscopia avanzata, ma anche dotati di uno strumentario completo ed affidabile (colonna, ecografo, bisturi per dissezione ed emostasi, ecc.) per poter affrontare al meglio questa delicata chirurgia. Nel 1994 Gagner e Pomp furono i primi ad eseguire con successo una pancreaticoduodenectomia laparoscopica per pancreatite cronica. Due anni dopo Sussman e colleghi descrissero la prima pancreasectomia distale laparoscopica per insulinoma².

La pancreasectomia distale laparoscopica (LDP), seppur ancora non vi sia univocità di consensi sulle indicazioni e sulle tecniche proposte, si sta progressivamente diffondendo, grazie a studi che supportano il suo utilizzo come un'alternativa valida e sicura all'approccio open. Questa diffusione è tuttora limitata a pochi centri, come dimostrato da una recente review che riporta meno di 1000 LDP eseguite dal 1997 al 2008³.

Sebbene a tutt'oggi non siano stati condotti trials randomizzati che mettano a confronto l'approccio open vs laparoscopico, molti studi hanno dimostrato la sicurezza e la fattibilità dell'approccio laparoscopico e i vantaggi di quest'ultimo in termini di minor sanguinamento intra-operatorio, minore degenza post-operatoria, ridotta morbidità, ridotto dolore post-operatorio, diminuita incidenza di infezione della ferita e di ernia incisionale⁴. Le exeresi pancreatiche di sinistra sono di due tipi. Possono essere spleno-pancreasectomie corpo-caudali, ove la resezione pancreatica si accompagna all'asportazione in blocco della milza, quanto delle pancreasectomie di sinistra con conservazione splenica. Quest'ultima, a sua volta, può essere eseguita con preservazione dei vasi splenici o con legatura degli stessi. La prima pancreasectomia distale con conservazione della milza è stata descritta nel 1943 da Mallett-Guy e Vachon. La tecnica classica prevedeva la preservazione dell'arteria e vena splenica e la legatura delle multiple branche vascolari connesse al corpo e alla coda del pancreas. Nel 1988, Warshaw pubblicava e descriveva una tecnica alternativa che prevedeva la legatura dell'arteria e della vena splenica con preservazione dei vasi gastrici brevi e gastroepiploici. Negli ultimi anni la pancreasectomia distale con preservazione della milza è stata da molti eseguita grazie ai riconosciuti vantaggi di minori complicanze a breve e lungo termine. Tuttavia, mancano ancora dati riguardo i vantaggi della preservazione dell'arteria e vena splenica rispetto alla legatura delle stesse⁵.

Meno diffusa rispetto alla pancreasectomia distale laparoscopica è la duodenocefalopancreasectomia laparoscopica che può essere: completamente laparoscopica, "hand-assisted", laparoscopica assistita o robotica assistita. Seppur tecnicamente più difficile da eseguire, metanalisi hanno mostrato un vantaggio in termini di riduzione del sanguinamento e della ospedalizzazione rispetto alla tecnica open^{6,7}.

L'approccio mini-invasivo nella chirurgia resettiva pancreatica è di recente acquisizione e manca tuttora univocità di consensi sulle indicazioni e sulle tecniche proposte. Kooby et al., in uno studio multicentrico in cui compara i risultati sul piano oncologico, a breve e a lungo termine, di pazienti sottoposti a pancreasectomia distale laparoscopica vs open per adenocarcinoma duttale del pancreas, dimostra che i risultati in termini di sopravvivenza sono simili⁸.

Strasberg ha descritto nel 2003 un nuovo approccio per la resezione dei tumori corpo-coda chiamato RAMPS (spleno-pancreasectomia radicale anteriore modulata). La dissezione ha inizio a destra con la immediata sezione del pancreas, dei vasi splenici e dei linfonodi celiaci. Da destra la dissezione continua verso sinistra, in un piano sagittale al decorso dell'arteria mesenterica superiore e dei vasi celiaci e anteriormente o posteriormente (RAMPS modificata) alla ghiandola surrenale⁹.

Con tale tecnica, si sono avute resezioni R0 nel 90% dei casi¹⁰.

In definitiva, per quanto concerne la patologia tumorale, la chirurgia laparoscopica resettiva trova al momento indicazione elettive nei tumori neuroendocrini e cistici (benigni e borderline) a localizzazione corpo-caudale (pancreasectomie distali con o senza conservazione della milza)¹¹⁻¹³.

Permangono tuttavia dubbi e mancano ulteriori studi randomizzati, prospettici e con risultati a lungo termine alla luce dei quali poter proporre la chirurgia laparoscopica del pancreas come trattamento gold standard¹⁴⁻¹⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Pierce RA, Spittler JA, Hawkins WG, et al. Outcome analysis of laparoscopic resection of pancreatic neoplasms. *Surg Endosc* 2007; 21: 579-86.
2. Merchant NB, Parikh AA, Kooby DA. Should all distal pancreatectomies be performed laparoscopically? *Adv Surg* 2009; 43: 283-300.
3. Ammori BJ, Ayiomamitis GD. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy: a UK experience and a systematic review of the literature. *Surg Endosc* 2011; 25: 2084-99.
4. Hilal MA, Hamdan M, Di Fabio F. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a clinical and cost-effectiveness study. *Surg Endosc* 2012; 26: 1670-4.
5. Beane JD, Pitt HA, Nakeeb A, et al. Splenic preserving distal pancreatectomy: Does vessel preservation matter? *J Am Coll Surg* 2011; 212: 651-7.
6. Boggi U, Amorese G, Vistoli F, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a systematic literature review. *Surg Endosc* 2015; 29: 9-23.
7. Harrel KN, Kooby DA. Laparoscopic pancreatic resection. *Minerva Chir* 2015; 70: 355-64.
8. Kooby DA, Gillespie T, et al. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg* 2008; 248: 438-46.
9. Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Radical Antegrade modular pancreateosplenectomy. *Surgery* 2003; 133: 521-7.
10. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. Radical antegrade modular pancreateosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. *J Am Coll Surg* 2007; 11: 1607-22.
11. Szeliga J, Jackowski M. Pancreatic Neuroendocrine neoplasm: a role of laparoscopy in surgical treatment: review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2018; 28: 147-52.
12. Shirota T, Nagakawa Y, Sahara Y, et al. Surgical resection of neuroendocrine tumors of the pancreas (pNETs) by minimally invasive surgery: the laparoscopic approach. *Gland Surg* 2018; 7:12-9.
13. Tamburrino D, Partelli S, Renzi C, et al. Systematic review and meta-analysis on laparoscopic pancreatic resections for neuroendocrine neoplasms (PNENs). *Expert review of gastroenterology and Hepatology* 2017; 11: 65-73.
14. Postlewait LM, Kooby DA. Laparoscopic distal pancreatectomy for adenocarcinoma: safe and reasonable? *J Gastrointest Oncol* 2015; 6: 406-17.
15. Nappo G, Perinel J, El Bechwaty M, Adham M. Minimally invasive pancreatic resection: is it really the future? *Dig Surg* 2016; 33: 284-9.
16. Anderson B, Karmali S. Laparoscopic resection of pancreatic adenocarcinoma: Dream or reality? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14255-62.

Dott.ssa Sara Di Carlo, Policlinico Tor Vergata, Chirurgia Generale B, Roma

Per la corrispondenza: saradicarlo81@gmail.com

L'insufficienza epatica dopo resezione epatica in un Centro ad alto volume. Esperienza personale

M. Antonini, M. Maritti, L. Marchioni

La definizione di Centro ad alto volume è arbitraria ed è stata stimata tra i 20 ed i 60 interventi per anno. Il concetto di Centro ad alto volume non è solo numerico ma qualitativo: presuppone infatti, oltre la qualità dei risultati con una mortalità bassa, la presenza di varie competenze dedicate (anestesiologiche, radiologiche, oncologiche etc.) e, da ultimo, l'accessibilità al trapianto epatico per offrire all'epatopaziente un ventaglio completo di possibilità terapeutiche personalizzate. Nei Centri ad alto volume la mortalità postoperatoria dopo resezione epatica è correntemente riportata <5% per le malattie metastatiche e <10% per l'HCC primario¹.

La nostra equipe, che si è formata all'IFO-IRE nel 2001 e che opera presso il POIT (INMI "L. Spallanzani" - A.O. San Camillo-Forlanini), dal 2007 ad oggi ha eseguito 1838 resezioni epatiche totali in 16 anni, ed essendo anche Centro di trapianto epatico si può considerare a tutti gli effetti Centro di riferimento ad alto volume per la chirurgia epatica.

La complicanza più temuta dopo resezione epatica è lo sviluppo di un'insufficienza epatica refrattaria e progressiva che in letteratura si aggira sotto l'1,6% nei Centri ad alto volume². D'altra parte, va considerato che le resezioni epatiche sono eseguite sempre di più su pazienti ad alto rischio e con età sempre più avanzata proprio a causa degli incoraggianti risultati degli ultimi anni e dei progressi tecnici e tecnologici delle ultime due decadi.

La definizione di insufficienza epatica postoperatoria è stata felicemente sintetizzata dall'International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) nel 2011: "*Deterioramento postoperatorio nella capacità del fegato di mantenere le sue funzioni di sintesi, escrezione e detossificazione, caratterizzato da un aumento dell'INR e della bilirubina a partire dal quinto giorno postoperatorio*". L'insufficienza epatica può essere suddivisa in tre livelli di gravità:

- A) Alterazioni negli esami di laboratorio che non comportano modifiche nella condotta clinica
- B) Insufficienza epatica che fa deviare il normale trattamento clinico senza richiedere interventi invasivi
- C) Insufficienza epatica che obbliga ad una modifica del normale trattamento e che richiede interventi invasivi

Altre definizioni, altrettanto sintetiche, sono state proposte in passato:

- Prolungata iperbilirubinemia non dovuta ad ostruzione biliare o a lesione delle vie biliari, ascite, coagulopatia persistente che richiede somministrazione di plasma fresco congelato e/o encefalopatia epatica³

- “50-50 criteria”: PT <50% (INR>1,7) con bilirubina >50mol/L (3mg/dL) in quinta giornata postoperatoria (predittore accurato di insufficienza epatica e mortalità)⁴

La fisiopatologia dell'insufficienza epatica post-resezione è molto simile a quella della sindrome “small-for-size” ben conosciuta in campo trapiantologico. La sola massa epatica, tuttavia, non è in grado di offrire una corretta previsione: l'iperafflusso portale nel fegato residuo provoca, infatti, un'attivazione di cascate infiammatorie che provocano danno ai sinusoidi epatici, il quale, sommato a danni da ischemia-riperfusionazione intraoperatoria ed a una ridotta fagocitosi di batteri translocati, contribuisce allo sviluppo di insufficienza d'organo postoperatoria. Il paziente cirrotico può presentare un meccanismo protettivo dall'iperafflusso, per i suoi circoli collaterali già sviluppati, ma mostra sempre una rigenerazione cellulare compromessa e il quadro clinico risulta difficilmente prevedibile nel postoperatorio anche nelle cirrosi non gravi.

La valutazione preoperatoria della riserva epatica è quindi fondamentale per l'indicazione clinica, anche se, purtroppo, non si può avvalere di metodiche certe (clearance indocianina, livelli di fosfato, etc.). Nel paziente con parenchima epatico normale, convenzionalmente, si può resecare fino all'80% del fegato in sicurezza, mentre nel paziente cirrotico (piastrine, diametro portale >1,5 cm, rivascolarizzazione della vena ombelicale ed ipersplenismo) occorre usare molta prudenza e, nelle situazioni migliori, non resecare oltre il 60% della massa epatica.

Le manifestazioni cliniche dell'insufficienza epatica postoperatoria sono molto variabili e vanno ricercate ed interpretate precocemente. Un persistente livello di lattati, un prolungamento dell'INR con scarsa ripresa del livello di fibrinogeno (Clauss) e l'insidiosa e lenta salita della bilirubina plasmatica sono i segnali più comuni di una possibile *défaillance* epatica postoperatoria. Nelle forme estreme si aggiungono l'aumento dell'ammonio, l'alterazione dello stato mentale ed i segni emodinamici di una sepsi (che può comunque complicare il quadro dato che “l'epatotomia causa sepsi e la sepsi blocca la rigenerazione epatocitaria”).

Le strategie di prevenzione che hanno permesso di limitare le complicanze postoperatorie della chirurgia epatica sono l'embolizzazione portale, l'epatotomia in due tempi (ALPPS), le migliorate tecniche chirurgiche e anestesiológicas volte ad azzerare il bisogno trasfusionale, l'ottimizzazione nutrizionale e la normoglicemia postoperatoria. Sono ancora in fase di studio le strategie, chirurgiche e mediche, per ridurre la pressione portale nel postoperatorio. Una volta instaurata l'insufficienza epatica postoperatoria, tuttavia occorre provvedere precocemente a delle strategie di trattamento delle complicanze, in particolare dell'ipotensione, delle infezioni, del metabolismo glicidico e dell'equilibrio idro-elettrolitico.

La nostra esperienza di Centro ad alto volume ha permesso di effettuare 1838 resezioni epatiche (448 maggiori, 33 ALPPS) con una mortalità da insufficienza epatica postoperatoria pari allo 0,4%. Questa esperienza, che si è svolta tra il 2001 e l'inizio del 2018, ha generato un aumento delle conoscenze ed un affinamento continuo delle tecniche chirurgiche e anestesiológicas-intensivistiche che permetteranno in futuro di far avanzare i limiti della chirurgia resettiva epatica.

BIBLIOGRAFIA

1. Qadan M, Garden OJ, Corvera CU, Visser BC. Management of postoperative hepatic failure. *J Am Coll Surg* 2016; 222: 195-208.
2. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the ISGLS. *Surgery* 2011; 149: 713-24.
3. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002; 236: 397-406.
4. Balzan S, Belghiti J, Farges O, et al. The “50-50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005; 242: 824-28.

Prof. Mario Antonini, Dott.ssa Micaela Maritti, Dott.ssa Luisa Marchioni

U.O.C Anestesia e Rianimazione, Polo Ospedaliero Interaziendale Trapianti - INMI “L. Spallanzani” - Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: mario.antonini@inmi.it

Gestione del dolore postoperatorio

V. Cotticelli

Il dolore postoperatorio non adeguatamente controllato continua ad essere un problema sanitario non ancora totalmente risolto nonostante la maggiore comprensione dei meccanismi di trasmissione dell'impulso dolorifico, il crescente interesse per il trattamento del dolore postoperatorio¹ e lo sviluppo di nuovi approcci per la sua gestione^{2, 3}.

Il dolore acuto postoperatorio scarsamente controllato, infatti, è associato non solo ad un aumento della morbilità e ad un peggioramento della qualità di vita, ma anche ad un prolungato uso di oppioidi e ad un aumento del tempo di ricovero, determinando, unitamente alla progressione da dolore acuto a cronico, il conseguente incremento dei costi sanitari^{1, 4}.

In una recente review che analizza gli effetti del dolore postoperatorio mal controllato⁵ è stato riportato che più dell'80% dei pazienti lamenta dolore non adeguatamente gestito. Sebbene questa percentuale sia variabile e siano stati riscontrati fattori predittivi di severità del dolore acuto postoperatorio quali giovane età, sesso femminile, stato ansioso, presenza di dolore preoperatorio e durata dell'intervento chirurgico⁶, notevole rilevanza ha il tipo di chirurgia eseguita e la tecnica anestesiológica ed antalgica utilizzata: una più bassa incidenza di dolore, infatti, è stata riscontrata con l'uso dell'analgesia epidurale paragonata all'analgesia locale⁷.

In uno studio svizzero, condotto su 1490 pazienti sottoposti ad interventi chirurgici, è stato evidenziato che anche i giorni postoperatori influenzano la frequenza e l'intensità del dolore: il 41% dei pazienti, infatti, riferiva dolore moderato o severo nella prima giornata postoperatoria, per poi ridursi in quarta giornata postoperatoria fino al 14%⁸.

La maggior parte di questi pazienti descrive l'intensità del dolore come moderata-severa durante l'immediato periodo postoperatorio⁹ (Fig. 1), in particolare dopo interventi ginecologici ed ortopedici, ma anche dopo procedure minori, quali appendicectomie, colecistectomie, emorroidectomie ed alcune procedure laparoscopiche¹⁰. Tali dati sono confermati da una recente review sistematica che analizza i risultati di 165 studi riguardanti l'incidenza di dolore successivo a interventi di chirurgia maggiore (addominale, toracica, ortopedica e ginecologica): nelle prime 24 ore postoperatorie il dolore viene descritto come moderato-severo e severo rispettivamente nel 30% e nell'11% dei pazienti⁶.

Il dolore acuto postoperatorio scarsamente controllato, inoltre, è associato ad un aumento della morbilità¹¹ a carico del sistema cardiovascolare (ischemia cardiaca), polmonare (ipoventilazione, riduzione della capacità vitale, polmoniti), gastrointestinale (riduzione della peristalsi, ileo, nausea, vomito) e renale (ritenzione urinaria, oliguria)^{12, 13}. È stato dimostrato, peraltro, un impatto negativo sul sistema immunitario, sulla coagulazione e guarigione delle ferite⁵.

Da una revisione della letteratura è stato riportato anche che il dolore acuto postoperatorio non adeguatamente controllato può evolvere in dolore cronico a causa di fenomeni infiammatori, del danno tissutale e nervoso instauratosi e dalla sensibilizzazione centrale¹⁴ (Fig. 2) in un range che varia del 10 al 60% dei pazienti^{15, 16} con una prevalenza che dipende dal tipo di chirurgia e che generalmente si riduce con il tempo.

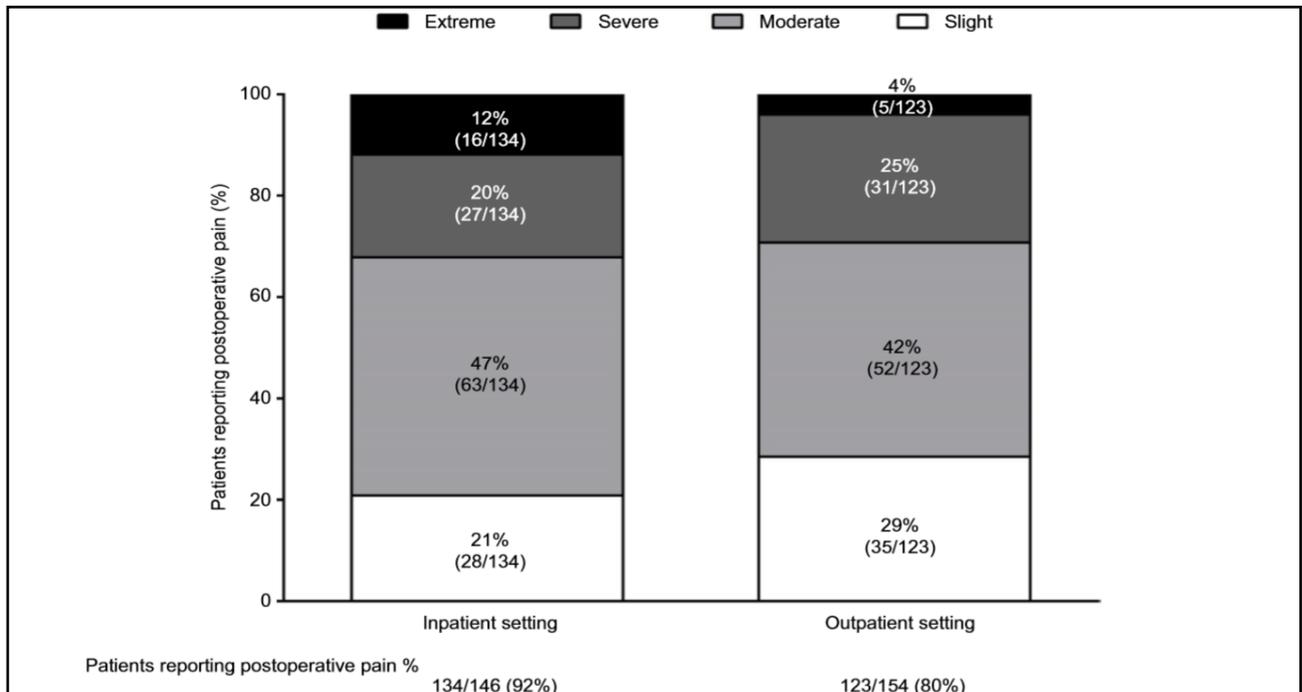


Fig.1: Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 149-60

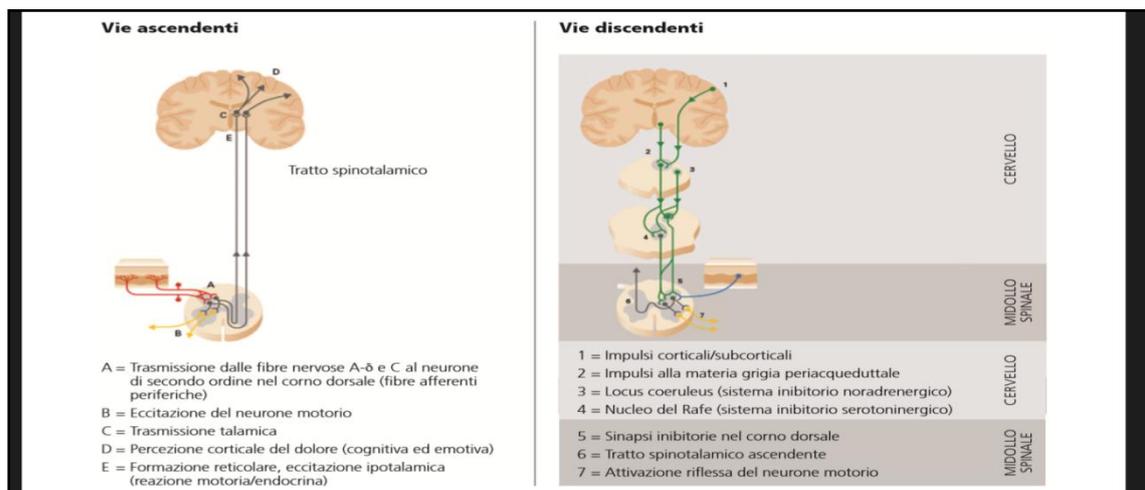


Fig.2: Coluzzi F, Fornasari D. Dall'acuto al cronico: Tapentadolo nelle fasi evolutive della patologia dolore. *Fighting pain* 2016; 3: 5-11

In uno studio di coorte condotto in Spagna, inoltre, è stato riportato che l'incidenza di dolore cronico a quattro mesi dall'intervento variava da 37.6% a 11.8% per interventi di toracotomia ed isterectomia, rispettivamente¹⁷ (Fig. 3). In questo studio, peraltro, si rilevava un peggioramento della qualità di vita nei pazienti affetti da dolore cronico postoperatorio soprattutto nello svolgimento delle attività quotidiane.

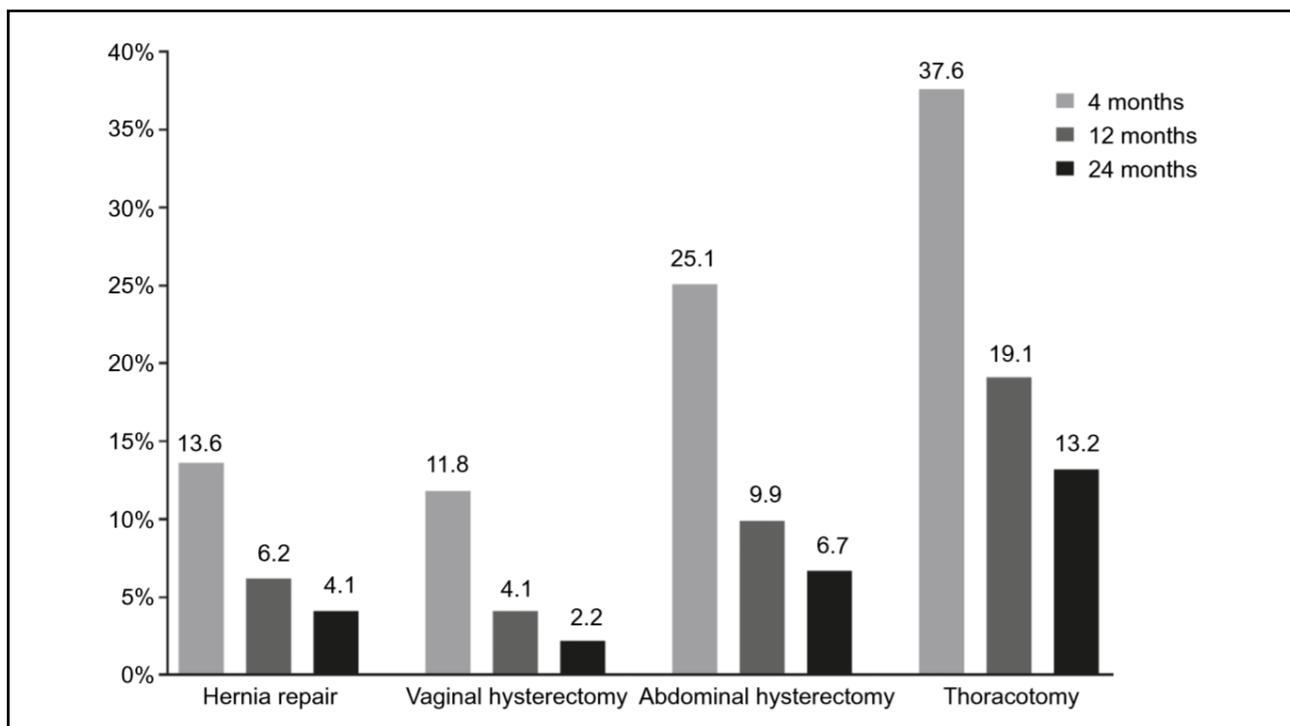


Fig.3: Montes A, Roca G, Sabate S et al. Genetical and clinical factors associated with chronic postsurgical pain after hernia repair, hysterectomy and thoracotomy: a two-year multicenter cohort study. *Anesthesiology* 2015; 122: 1123-41

L'inadeguato trattamento del dolore, quindi, determina un incremento dei tempi di degenza, di dimissione e di riammissione in ospedale, causando un aumento dei costi sanitari^{13, 18}.

Numerosi progressi sono stati fatti nel riconoscimento e nel trattamento del dolore postoperatorio persistente che necessita, peraltro, di un approccio terapeutico multidisciplinare.

È stato infatti dimostrato un miglioramento dell'outcome con l'uso, ove possibile, di tecniche chirurgiche che riducano il rischio di danni nervosi¹⁴, così come l'identificazione durante la visita preoperatoria dei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di dolore persistente¹⁹. Un'altra strategia fondamentale è la scelta di tecniche anestesologiche ed antalgiche che minimizzino la trasmissione dello stimolo nocicettivo alla base della sensibilizzazione centrale e periferica, causa del dolore postoperatorio^{6, 13}: recenti studi hanno dimostrato che l'anestesia neuro-assiale, paragonata a quella generale, migliora l'outcome perioperatorio e riduce il tempo di ricovero²⁰. È stato proposto anche l'uso di terapie convenzionali con oppioidi²¹, l'analgesia multimodale²² e l'uso di agenti antiepilettici

ed anticonvulsivanti²³⁻²⁵, ma sono necessarie ulteriori evidenze per definire il migliore approccio al controllo della sintomatologia algica persistente postoperatoria.

BIBLIOGRAFIA

1. Meara JG, Leather AJ, Hagander L, et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare and economic development. *Lancet* 2015; 386: 569-624.
2. Varàdi A, Marrone GF, Palmer TC, et al. Mitragynine/corynantheidine pseudoindoxyls as opioid analgesics with μ -agonism and δ -antagonism, which do not recruit β -arrestin-2. *J Med Chem* 2016; 59: 8381-97.
3. Manglik A, Lin H, Aryal DK, et al. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature* 2016; 537: 185-90.
4. Buie VC, Owings MF, DeFrances CJ, Golosinskiy A. National hospital discharge survey: 2006 annual summary. *Vital Health Stat* 2010;168: 1-79.
5. Tong J Gan. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences and prevention. *J Pain Res* 2017; 10: 2287-98.
6. Grosu I, de Kock M. New concept in acute pain management: strategies to prevent chronic postsurgical pain, opioid-induced hyperalgesia and outcome measures. *Anesthesiol Clin* 2011; 29: 311-27.
7. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002; 89: 409-23.
8. Sommer M, De Rijke JM, Van Kleef M, et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 267-74.
9. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 149-60.
10. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, Van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013; 118: 934-44.
11. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999; 353: 2051-8.
12. Breivik H. Postoperative pain management: why is it difficult to show that it improves outcome? *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 748-51.
13. Joshi GP, Ogunnaik BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin North America* 2005; 23: 21-36.
14. Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and preventions. *Postgrad Med J* 2014; 90: 222-7.
15. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001; 87: 88-9.
16. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008; 101: 77-86.
17. Montes A, Roca G, Sabate S, et al. Genetical and clinical factors associated with chronic postsurgical pain after hernia repair, hysterectomy and thoracotomy: a two-year multicenter cohort study. *Anesthesiology* 2015; 122: 1123-41.
18. Jones NL, Edmonds L, Ghosh S, Klein AA. A review of enhanced recovery for thoracic anaesthesia and surgery. *Anaesthesia* 2013; 68: 179-89.
19. Joshi GP, Schug SA, Kehlet H. Procedure-specific pain management and outcome strategies. *Best Pract Clin Anesthesiol* 2014; 28: 191-201.

20. Memtsoudis SG, Sun X, Chiu XL, et al. Perioperative comparative effectiveness of anesthetic technique in orthopedic patients. *Anesthesiology* 2013; 118: 1046-58.
21. Gan TJ, Robinson SB, Oderda GM, et al. Impact of postsurgical opioid use and ileus on economic outcomes in gastrointestinal surgeries. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 677-86.
22. Bohl DD, Louie PK, Shah N, et al. Multimodal versus patient-controlled analgesia after an anterior cervical decompression and fusion. *Spine* 2016; 41: 994-8.
23. Liu SS, Wu CL. The effect of analgesic technique on the patients-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesthesia & Analgesia* 2007; 105: 789-808.
24. Harley RW, Cohen SP, Williams KA, et al. The analgesic effect of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31: 237-47.
25. Amr YM, Yousef AA. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. *Clin J Pain* 2010; 26: 381-5.

Dott.ssa Virginia Cotticelli, Dipartimento di Anestesia e Rianimazione - Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: virginiacott@libero.it

Conferenza

15 maggio 2018

L'arteriosclerosi nell'immaginario collettivo

B. Domenichelli

Quello dell'arteriosclerosi è un immaginario ineluttabile di corruzione del corpo e di disfacimento di quella scintilla di divina umanità che, finché le arterie cerebrali ne sono immuni, illumina il cervello e fa zampillare idee fosforescenti come fuochi d'artificio. È l'immaginario collettivo di un biblico castigo che a poco a poco spegne nella mente la musica del pensiero, avviandola fatalmente al silenzio.

Nell'immaginario della gente, l'arteriosclerosi esordisce spesso con l'incertezza di una fugace amnesia. I luoghi ben noti dell'infanzia si allontanano sempre più, così come si spegne il ricordo del nostro aspetto giovanile. I volti di esperienze che si credevano indimenticabili perdono insensibilmente i loro contorni. Disperatamente allunghi allora la mano e la ritrai vuota di ricordi. È un immaginario che si sostanzia di stranezze comportamentali, di riduzione dell'attenzione, dei mutamenti imprevedibili del carattere e di un generico ripiegamento in se stessi.

Le risonanze affettive dell'animo si spengono poco a poco, fatalmente avviate verso la china di una "sclerosi" sempre più impietosa della capacità di provare sentimenti e verso l'indifferenza emotiva. O, viceversa, è la facilità immotivata al pianto a tradire uno scarso controllo corticale o forse solo un'inconscia commiserazione di se stessi.

Arteriosclerosi è nell'immaginario popolare l'andatura che si fa di giorno in giorno più incerta; o aggirarsi smarriti nel parcheggio, alla ricerca della propria macchina.

Arteriosclerosi cerebrale: un immaginario che la gente confonde talora con quello della depressione senile o con quello più tragico dell'Alzheimer, che evoca i fantasmi del naufragio totale dell'essere. Immagini di popolazioni di neuroni cerebrali inariditi, nel deserto di un cervello senza più scintille di pensiero, con i dendriti alzati al cielo, in una resa senza condizioni, nella foresta pietrificata del nulla, che hanno peraltro il loro preciso riferimento istopatologico nel progressivo ridursi dei neuroni e dei loro dendriti.

Un immaginario che tenta di creare orgogliose barricate per non arrendersi, dedicandosi ad esempio, per rinforzare la memoria, alle parole crociate o ai lavori a maglia.

Un erotismo spento e talvolta paradossale fa parte dell'immaginario popolare del vecchio affetto da arteriosclerosi cerebrale, assumendo talora venature di amaro umorismo, come questo paludato accademico dallo sguardo allucinato che non trova di meglio che usare come leggio le disponibili sinuosità glutee dell'avvenente fanciulla.

Ha un suo specifico immaginario anche la placca, come protervo conglomerato denso e informe di cellule degenerate e di poltiglia giallastra di colesterolo “cattivo”, che apre nel roseo endotelio ferite come melagrane mature. I medici le chiamano “cellule schiumose”, e l’immaginazione della gente le raffigura mentalmente come cellule che, gonfie di grassi, soccombono alla loro ingordigia di colesterolo. Un immaginario che, quando riferito alle coronarie, si confonde con quello della morte improvvisa, in agguato dietro ad ogni emozione di alcova o discussione col capoufficio.

L’immaginario dell’arteriosclerosi è soggettivo e composito. Sarà compito del medico individuarne caso per caso le specifiche componenti, come l’immaginario del colesterolo, del fumo, dell’ipertensione e dell’obesità.

L’immaginario del colesterolo

Colesterolo: idea platonica carica di inquietudine, che in pochi anni ha conquistato una sua solida posizione nell’immaginario popolare, idea che ognuno costruisce interiormente secondo esperienze ed elaborazioni del tutto personali, capace di innescare nella mente miscele esplosive di significati psicosomatici allarmanti.

Colesterolo: totem e tabu. Totem da esorcizzare con pallide diete vissute come purificazioni rituali. Tabu, immagini ambivalenti, piaceri proibiti della mensa e insieme evocazione interiore del senso di colpa. Poi hanno trovato che anche il colesterolo ha una sua morale e può essere anche “buono”. Un appiglio al quale l’immaginario popolare si aggrappa alla ricerca di improbabili rassicurazioni.

Conversazioni pseudoerudite su farmaci e alimentazione si intrecciano fra i banchi del supermercato e la poltrona del barbiere. E la pseudoscienza dei rotocalchi consuma orge sponsorizzate, oscillanti fra grassi animali e vegetali.

Colesterolo-killer. L’immagine la suggeriscono gli epidemiologi che mettono statisticamente a confronto il popolo finlandese, che occupa le lunghe notti nordiche a spalmare etti di burro sul pane e per i quali l’infarto è malattia nazionale, con i pacifici pastori e marinai dell’isola di Creta, dove le condizioni di vita sembrano garantire duratura giovinezza alle arterie.

Un immaginario che si concede però qualche vena di speranza, nella consapevolezza che una quotidiana corsa sui prati o un bicchiere di buon vino rosso possano sconfiggere il colesterolo “cattivo” e favorire quello “buono”, combattendo una nefasta pigrizia.

L’immaginario dell’obesità

Quello dell’obesità è un immaginario polivalente e contraddittorio, le cui radici affondano nella preistoria, nella lipidica ridondanza delle veneri steatopigie. Amuleti di fecondità, o modelli di bellezza nell’immaginario erotico dell’uomo preistorico? Nell’attuale cultura occidentale l’immaginario collettivo dell’obesità, si carica in genere di significati negativi, anche perché ormai riconosciuta per le sue associazioni con l’arteriosclerosi. Diverso era l’immaginario dell’antica Roma, in cui, come nel Satyricon, l’esaltazione di trimalcioniane libagioni celebrava il trionfo di una crapula raffinata, elevata a sistema esistenziale da un’intera classe dirigente.

La golosità dell'obeso mostra il suo volto di allegria e socievolezza, spesso però vissuta con sentimenti di colpa e generata da compensazione ansiosa di carenze affettive o insoddisfazioni esistenziali.

“Grassezza è bellezza” è un detto ricorrente in molte regioni italiane. Nel corso della storia, autorità e prestigio hanno spesso trovato la loro emblematica espressione in immagini di pletorica floridezza. Nel gergo della mafia il “pezzo grosso” è definito anche “omo de panza”.

Un problema a parte è ancora costituito dal bambino obeso, oggetto di riti di iperalimentazione forzata da parte di genitrici nevrotiche. Le sue gote paffute sono mostrate con orgoglio dalle nonne a parenti ed amici, insieme ai rotolini di precoce adipe dei rosei sederini. Va diffondendosi comunque anche a livello popolare la consapevolezza che l'arteriosclerosi è anche problema pediatrico, dipendente da abitudini alimentari errate acquisite fin dalla prima infanzia.

Ora l'obesità, volontariamente ricercata e ostentata, è fuori moda e persiste tutt'al più in ristretti ambiti sottoculturali, anche se gli epidemiologi ci ammoniscono che il problema obesità, legato ad errate abitudini alimentari è tutt'altro che risolto.

L'immaginario dell'ipertensione

Quello dell'ipertensione è un immaginario relativamente più giovane ed è certamente più ansiogeno; la “nevrosi dell'iperteso” induce a snervanti misurazioni pluriquotidiane, fino a veri e propri stati di dipendenza psicologica dalla conoscenza dei propri valori pressori.

Un pericoloso circolo vizioso. È un immaginario che si esprime nelle domande che gli ipertesi fanno al loro medico, nelle fobie relative alla continua variabilità della pressione e nel timore per gli ipotetici effetti collaterali dei farmaci. L'ansia correlata all'immaginario dell'ipertensione è uno dei fattori di instabilità del regime pressorio. Tipo di personalità, stress, fattori psicologici ed ambientali di inibizione, costituiscono altrettanti fattori aggravanti del decorso dell'ipertensione e devono essere ben conosciuti da parte di un medico capace di indagarne il negativo impatto psicosomatico sull'eziopatogenesi, sulla compliance e sulla prevenzione.

L'immaginario del fumo

L'immaginario del fumo acquista particolare importanza anche clinica per i noti rapporti patogenetici con l'arteriosclerosi, anche se la consapevolezza da parte della gente non è ancora sufficiente per liberarsi dal fumo. Per impostare efficaci strategie di disassuefazione dal fumo, anche il medico dovrà quindi conoscere bene le psicodinamiche che sottendono all'acquisizione e al mantenimento dell'abitudine.

- Fumo: piacere proibito maturato sui banchi del liceo, emblema di una raggiunta maturità adolescenziale, supporto rassicurante di gestualità nei primi incontri sentimentali.
- Fumo: piacere solitario. Soffice amaca di nuvole cinerine sospesa fra cielo e terra sugli alberi della fantasia.

- Fumo-creazione artistica: stimolante fonte di associazioni mentali, per tanti artisti, insuperato catalizzatore del pensiero.
- Sigaretta post-prandiale fumata in poltrona: stato di grazia, momento privilegiato per ampliare i nostri spazi interiori avvelenati dall'ansia, silenziosa compagna per solitudini disperate, fittizio seno materno nei momenti difficili della vita. Ma anche spesso senso di colpa maturato nella subliminale consapevolezza di un'inconscia autodistruzione.
- Fumo-astinenza: nervosismo, insonnia, aumento del peso corporeo.

L'immaginario dell'arteriosclerosi nei medici e nei ricercatori

Nella mente dei medici, l'immaginario dell'arteriosclerosi è meno generico e intriso di luoghi comuni rispetto a quello dei profani. Un immaginario costruito sulle basi più realistiche dei preparati istologici, del moderno imaging strumentale e del metabolismo lipidico.

L'immaginario dell'arteriosclerosi si apre alla speranza

Un immaginario apparentemente disperato, quello dell'arteriosclerosi, che però mostra recentemente qualche spiraglio di speranza, a voler dar credito alle ipotesi che anche l'aterosclerosi è un processo che, sotto l'urto del progresso farmacologico, non solo può essere arrestato, ma può anche regredire. Un immaginario che comincia a mostrare qualche crepa, ad esempio sull'onda delle speranze apportate dalle statine che, nell'immaginario popolare stanno assumendo a poco a poco le sembianze di Superman miniaturizzati vaganti nel circolo per fare piazza pulita delle minacciose placche o di un benefico Mastro Lindo capace di sgorgare coronarie prossime all'occlusione.

Altre crepe si aprono nel monolitico immaginario dell'arteriosclerosi sulla spinta dei recenti studi sull'importanza del metabolismo ossidativo nella fisiopatologia dell'aterosclerosi e sulle possibilità terapeutiche delle terapie antiossidanti, anche se più che un auspicabile aumento del consumo di arance e di limoni, abbiamo visto lievitare un'illusoria autoprescrizione di pillole di vitamine C ed E.

Un immaginario apparentemente ineluttabile, in quanto incardinato nella stoffa genetica stessa dell'uomo. Ma anche in questo caso, a dar retta alle più recenti ricerche della genetica, l'immaginario dell'arteriosclerosi mostra altre ottimistiche crepe, aperte dalle nuove prospettive delle terapie geniche e da avveniristici "vaccini contro l'infarto". C'è comunque chi si culla nella speranza di avere azzeccato per sorte benigna un paio di genitori geneticamente impeccabili, e di poter dire quindi che: "tanto l'arteriosclerosi è una malattia che viene agli altri, perché mia madre è morta centenaria e mio padre, a novant'anni andava ancora vittoriosamente a donne".

Fantasie di mitiche immortalità o di elisir di lunga giovinezza che l'uomo ha perseguito finora invano nel corso di tutta la sua storia.

Esorcismi millenari

L'eroe mesopotamico Gilgamesc (2500 a. C.) è il primo nella storia a ricercare l'elisir di eterna giovinezza.

Un tipo particolare di “immortalità” la coltiva Ulisse, che vive perennemente alla ricerca del “nuovo” nella vita, nella tensione esistenziale di “seguir virtude e conoscenza”. Ulisse non era forse lontano dalla strada giusta. Oggi sappiamo infatti che coltivare molteplici interessi può avere benefici effetti nel conservare l’elasticità della mente anche nelle età più avanzate.

Nel Rinascimento fiorisce l’idea delle fontane della giovinezza, purtroppo mai trovate, anche se più volte fedelmente raffigurate nei quadri dell’epoca. Vi si immergevano donne vecchie e grinzose e ne uscivano lascive giovinette.

Un immaginario che cambia

L’immaginario popolare si è sbizzarrito alla ricerca di fantasie esorcizzanti contro l’invecchiamento, immaginario che ha molte componenti comuni a quelle dell’arteriosclerosi. Ma, anche se i tentativi sono finora falliti, perché togliere all’uomo il piacere di ascoltare il canto delle sirene dell’illusione di un prolungata giovinezza? Perché rinunciare alle esorcistiche prospettive offerte dagli elisir di lunga vita, specialmente se queste assumono ora più plausibili forme di terapie farmacologiche e soprattutto di regole di vita capaci talora di far regredire le placche?

Oltretutto, alla luce delle più recenti acquisizioni della psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI), vivere nella speranza e affrontare la vita con ottimismo e buon umore fa bene alla salute e può contribuire ad allungare la vita. E migliora comunque la qualità del vivere.

Il medico “cura” l’immaginario

Il medico disponibile all’ascolto e al dialogo e capace di penetrare nel vissuto di malattia, coglie spesso nel più generico immaginario collettivo dell’arteriosclerosi, aspetti specifici ed individuali, in cui si mescolano insieme, in un personalissimo collage, luoghi comuni, esperienze personali, leggende metropolitane e concrete realtà cliniche ed epidemiologiche, allo scopo di far chiarezza nelle credenze spesso ossessive del paziente e impostare così una realistica opera di prevenzione e di tranquillizzazione.

Penetrare in questo immaginario e ridimensionarne la virulenza psicosomatica è per il medico obbligo deontologico al pari della somministrazione di un antibiotico nella polmonite. Se non potrà “allungare” la vita del suo paziente, potrà così almeno renderla psicologicamente accettabile, pur nella sua ineludibile realtà.

Prof. Bruno Domenichelli, Accademico dell’Accademia Lancisiana. Specialista in Cardiologia. Già Docente alle Scuole di Specializzazione in Cardiologia delle Università di Catania, di Chieti e dell’Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma. Già Direttore della rivista *Cardiology Science*.

Per la corrispondenza: brunodomenichelli@libero.it

Conferenza

22 maggio 2018

*L'Accademia Lancisiana incontra la "Società Italiana di Medicina Interna"**

La Medicina di genere: realtà o chimera?

S. Basili

La "Medicina di Genere" rappresenta un concetto relativamente nuovo in Medicina. Fin dagli albori della scienza Medica, l'attenzione era rivolta pressoché totalmente al corpo maschile; nel 1543 Andrea Vesalio, nel suo *De humanis corporis fabrica* - trattato di anatomia umana considerato un testo in grado di rivoluzionare l'approccio allo studio del corpo umano¹ – riteneva "sufficiente studiare il corpo maschile, forma neutra universale, per capire anche il corpo femminile". Tale approccio resterà, sostanzialmente immutato, fino agli anni '90 del secolo scorso: il corpo maschile è il riferimento sul quale costruire le conoscenze; le uniche differenze riconosciute tra uomini e donne sono limitate allo studio degli apparati genitali/riproduttivi. A "squarciare il velo di Maya" contribuisce, nel 1991, Bernardine Healy, cardiologa e prima donna nella storia degli Stati Uniti a dirigere il *National Institute of Health*, che in un editoriale pubblicato sul *New England Journal of Medicine* pone l'accento sulla disparità di cure e le minori attenzioni cui le donne affette da cardiopatia ischemica sono sottoposte², sottolineando come decenni di ricerca improntata all'esclusivo studio del sesso maschile avessero, in qualche modo, contribuito a generare una visione distorta del tema, tralasciando aspetti centrali in grado di differenziare la patogenesi nei due sessi. Healy introduce il tema fondamentale della sotto-rappresentazione delle donne nei grandi studi scientifici; un problema che risulta ancora attuale³ (non solo in ambito cardiovascolare) e determinante nel compromettere il raggiungimento della piena conoscenza in campo medico.

Limitatamente alle malattie cardiovascolari, ancora oggi la rappresentazione delle donne nei trial clinici randomizzati non rispecchia la prevalenza, nel sesso femminile, delle malattie oggetto di studio⁴, nonostante nel corso degli anni siano state promosse diverse iniziative per cercare di migliorare la gestione sesso-specifica della cardiopatia ischemica e le conoscenze relative all'impatto del sesso su tale spettro di patologie. Tra questi interventi rientrano la produzione di linee guida specifiche per la prevenzione cardiovascolare nelle donne⁵ e l'iniziativa "Go Red for Women", promossa dall'*American*

* Presidente Prof. Francesco Perticone

Heart Association al fine di sensibilizzare non solo la comunità scientifica, ma tutta l'opinione pubblica, sull'impatto delle malattie cardiovascolari nel sesso femminile, sulle loro manifestazioni e sulla disparità di accesso alle cure tra i due sessi.

La promozione di tali iniziative rende comunque evidente come la comunità scientifica abbia cominciato, soprattutto nel corso degli ultimi 20 anni, a porsi il problema della "salute della donna". Diversi fattori hanno probabilmente contribuito - interagendo peraltro fra loro - a questo cambiamento di paradigma: la spinta culturale del femminismo americano; l'aumento della rappresentazione femminile tra il personale sanitario e, particolarmente, tra i medici (in Italia, fino al 1876, alle donne era vietato iscriversi a Medicina); la possibilità, per alcune di esse, di raggiungere posti di alta responsabilità e ad elevato potere decisionale, anche grazie alla "massa critica" raggiunta dal numero di donne nel mondo della Medicina.

L'evoluzione e lo sviluppo di tale attenzione nei confronti degli aspetti sesso-specifici delle malattie, tuttavia, non è limitata al sesso femminile. Così come la patologia cardiovascolare veniva ritenuta patologia di prevalente interesse negli uomini, altre malattie sono state per lungo tempo considerate di specifico (e quasi esclusivo) impatto nelle donne. L'osteoporosi, ad esempio, è stata negli ultimi anni riconsiderata sotto la prospettiva della Medicina di genere, e numerosi studi stanno focalizzando la propria attenzione sulle manifestazioni di tale patologia nel sesso maschile⁶⁻⁸. Tuttora, però, molti farmaci utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi risultano studiati prevalentemente nelle donne, e similmente la determinazione della densità minerale ossea è effettuata molto più spesso nelle donne rispetto agli uomini, sebbene questi ultimi sperimentino una mortalità, successiva a fratture, superiore rispetto al sesso femminile⁹.

La Medicina di genere deve essere quindi tesa a considerare, in maniera equa e bilanciata, le problematiche sanitarie di entrambi i sessi, tenendo in considerazione le differenze che sempre più spesso vengono evidenziate in termini di patogenesi, prognosi e differente risposta agli approcci terapeutici che sussistono tra uomini e donne.

L'identificazione della parola "genere" con il sesso femminile (o con problematiche sanitarie riconducibili alle donne) è dunque erranea, poiché la Medicina di genere considera entrambi i sessi con eguale dignità ed attenzione ed è ormai chiaro come esistano degli scenari clinici in cui la sotto-rappresentazione negli studi clinici e la minore attenzione a tali problematiche riguardi il sesso maschile.

Un'ulteriore distinzione necessaria risulta peraltro quella tra le parole "sesso" e "genere". Il sesso identifica le differenze biologiche, e indica quali caratteristiche contraddistinguono il sesso maschile da quello femminile.

Il sesso comprende quindi l'assetto cromosomico e le caratteristiche genitali, ormonali e riproduttive dei singoli soggetti. Le differenze biologiche, peraltro, non sono caratteristiche immutabili, ma influenzabili da alcuni fattori ambientali ed epigenetici che possono modulare l'attività dei geni¹⁰.

Il genere, al contrario, identifica gli aspetti sociali, comportamentali e culturali che influenzano l'autodeterminazione di ogni individuo, nonché la sua salute. Sotto il termine "genere", dunque, rientrano i concetti di "identità di genere" (come gli individui

percepiscono se stessi) e di “norme” sociali e relazionali che influenzano i comportamenti degli individui all’interno di nuclei familiari, luoghi di lavoro e rapporti interpersonali¹¹.

“Misurare” il genere risulta molto più complesso rispetto all’identificazione del sesso di una persona, e a tutt’oggi non esistono dei sistemi validati e universali per quantificare tale variabile; sono stati tuttavia proposti diversi metodi e score per stimare le caratteristiche legate al genere^{12, 13}.

Si comprende, dunque, poiché si è definita la Medicina di genere come nuovo concetto, ma non come nuova specialità o “branca”. Essa rappresenta infatti una naturale dimensione della Medicina, necessaria a studiare come sesso e genere influenzino la fisiopatologia delle malattie e la capacità di intervento terapeutico¹⁴. A tal riguardo è ormai acclarato come sussista una risposta sesso-specifica nella risposta terapeutica in differenti scenari clinici, tra cui diabete¹⁵, ipertensione polmonare¹⁶ e prevenzione cardiovascolare¹⁷. Tali differenze sono implicate nel determinare fallimenti terapeutici o differente insorgenza ed entità di effetti collaterali, contribuendo ad alimentare la disparità nell’accesso alle cure o nel raggiungimento della *optimal medical therapy*, che rappresenta un fattore fondamentale nel ridurre morbilità e mortalità di numerose patologie, particolarmente in ambito cardiovascolare¹⁸.

La cardiopatia ischemica è stata una delle prime e principali patologie studiate dal punto di vista della Medicina di genere, e tuttora rappresenta uno dei migliori esempi di come uomini e donne, pur essendo soggetti alle medesime patologie, possano presentare significative differenze riguardo insorgenza, progressione e prognosi in differenti scenari clinici. Le donne presentano generalmente un esordio di cardiopatia ischemica in età più avanzata rispetto agli uomini¹⁹, ma tendono a presentare una prognosi più grave successiva all’evento ischemico quando confrontate con uomini della stessa età: ciò è stato messo in relazione a una possibile risposta differenziale agli agenti anti-piastrinici esistente tra i due sessi^{19, 20}, ma rende soprattutto conto di come un’adeguata diagnosi e prevenzione della cardiopatia ischemica sia necessaria nelle pazienti di sesso femminile.

Le differenze tra uomini e donne consistono anche nella presentazione clinica della cardiopatia ischemica e nella differente espressione dei marcatori di danno cardiaco (fra cui le troponine ad alta sensibilità), che contribuiscono a rendere ulteriormente difficile la diagnosi di cardiopatia ischemica nelle donne^{19, 21, 22}. Alla base di queste disuguaglianze potrebbe sottostare una differente patogenesi della cardiopatia ischemica: un crescente numero di evidenze dimostra come, specialmente nelle donne, la coronaropatia ostruttiva non sia l’unico meccanismo fisiopatologico alla base della cardiopatia ischemica. Sebbene l’ostruzione coronarica rappresenti infatti il modello convenzionale, un numero rilevante di pazienti affetti da sindrome coronarica acuta presenta in realtà una malattia coronarica non ostruttiva, e fra questi le donne sono maggiormente rappresentate rispetto agli uomini^{23, 24}. I concetti di “angina microvascolare” e “disfunzione del microcircolo coronarico” rappresentano due concetti di crescente interesse nell’ambito della cardiopatia ischemica, e sono state avanzate diverse ipotesi – tuttora oggetto di studio – per spiegare la patogenesi sesso-specifica di tali entità cliniche, che comprendono il ruolo degli ormoni sessuali e della modulazione che essi potrebbero esercitare nei confronti dell’aterosclerosi coronarica, della funzione endoteliale e dell’attivazione piastrinica^{25, 26}.

Anche variabili genere-specifiche sono state messe in relazione con una differente espressione della cardiopatia ischemica, e in particolare con un differente tasso di recidive ischemiche²⁷. L'approccio dettato dalla Medicina di genere, come testimoniato dalla cardiopatia ischemica, è quindi in grado di evidenziare caratteristiche importanti e critiche che differiscono non soltanto in base al sesso, ma anche in relazioni a variabili sesso-specifiche, e che potrebbero rappresentare fondamentali target terapeutici e di prevenzione.

In conclusione, la Medicina di genere rappresenta un campo in costante e rapida evoluzione; essa costituisce una dimensione necessaria e fondamentale della Medicina moderna, volta a considerare le variabili sesso e genere-specifiche nell'approccio fisiopatologico, diagnostico e terapeutico alle patologie umane.

La dimensione di genere rappresenta non soltanto una necessità di metodo e analisi, ma uno strumento di programmazione sanitaria, poiché permette di migliorare la prevenzione primaria e secondaria di patologie ad elevato costo umano, socio-sanitario ed economico.

Il principale mezzo di cui si avvale la Medicina di genere è rappresentato dalla ricerca scientifica: essa dev'essere sviluppata con particolare attenzione alle tematiche sesso- e genere-specifiche, garantendo prioritariamente la paritaria rappresentazione di ambo i sessi nei trial clinici.

È necessario quindi indirizzare gli sforzi all'individuazione di fattori di rischio sesso e genere-specifici in tutte le discipline di ambito sanitario. Le evidenze derivanti dalla ricerca scientifica rappresenteranno uno strumento fondamentale per sviluppare percorsi diagnostici e terapeutici orientati al sesso e al genere: ciò dovrà comprendere necessariamente un'adeguata formazione del personale sanitario, al fine di sensibilizzare i portatori di cure relativamente allo studio e alla conoscenza di tali tematiche e sottolineando l'importanza che queste ricoprono nel determinare la riuscita terapeutica degli interventi portati.

BIBLIOGRAFIA

1. Toledo-Pereyra LH. De Humani Corporis Fabrica Surgical Revolution. *J Investig Surg.* 2008; 21: 232-6.
2. Healy B. The Yentl Syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 274-6.
3. Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, et al. Participation of Women in Clinical Trials Supporting FDA Approval of Cardiovascular Drugs. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1960-9.
4. Melloni C, Berger JS, Wang TY, et al. Representation of Women in Randomized Clinical Trials of Cardiovascular Disease Prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 135-42.
5. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation* 2007; 115: 1481-501.
6. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 2008; 29: 441-64.
7. Golds G, Houdek D, Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int J Endocrinol* 2017; doi: 10.1155/2017/4602129.

8. Rochira V, Balestrieri A, Madeo B, Zirilli L, Granata ARM, Carani C. Osteoporosis and male age-related hypogonadism: role of sex steroids on bone (patho)physiology. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:175-85.
9. Khosla S. Update in Male Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3-10.
10. Nugent BM, McCarthy MM. Epigenetic underpinnings of developmental sex differences in the brain. *Neuroendocrinology* 2011; 93: 150-8.
11. Clayton JA, Tannenbaum C. Reporting Sex, Gender, or Both in Clinical Research? *JAMA* 2016; 316: 1863-4.
12. Pelletier R, Ditto B, Pilote L. A Composite Measure of Gender and Its Association With Risk Factors in Patients With Premature Acute Coronary Syndrome. *Psychosom Med* 2015; 77: 517-26.
13. Holt CL, Ellis JB. Assessing the Current Validity of the Bem Sex-Role Inventory. *Sex Roles* 1998; 39: 929-41.
14. Tartaglia F, Ronco C. Donne e Medicina. Amore, Genere, Cura. Scuola di Medicina Umanistica. Centro di cultura medica Giuseppe Roi. Libreriauniversitaria.it, 2015.
15. Campesi I, Franconi F, Seghieri G, Meloni M. Sex-gender-related therapeutic approaches for cardiovascular complications associated with diabetes. *Pharmacol Res* 2017; 119: 195-207.
16. Marra AM, Benjamin N, Eichstaedt C, et al. Gender-related differences in pulmonary arterial hypertension targeted drugs administration. *Pharmacol Res* 2016; 114: 103-9.
17. Cangemi R, Romiti GF, Campolongo G, et al. Gender related differences in treatment and response to statins in primary and secondary cardiovascular prevention: The never-ending debate. *Pharmacol Res* 2017; 117: 148-55.
18. Gibbons RJ, Miller TD. Optimal Medical Therapy for Known Coronary Artery Disease. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 1030.
19. Safdar B, Nagurney JT, Anise A, et al. Gender-specific research for emergency diagnosis and management of ischemic heart disease: proceedings from the 2014 Academic Emergency Medicine Consensus Conference Cardiovascular Research Workgroup. *Academ Emerg Med* 2014; 21: 1350-60.
20. Basili S, Raparelli V, Proietti M, Tanzilli G, Franconi F. Impact of Sex and Gender on the Efficacy of Antiplatelet Therapy: The Female Perspective. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 109-25.
21. Park S-M, Merz CNB. Women and Ischemic Heart Disease: Recognition, Diagnosis and Management. *Korean Circ J* 2016; 46: 433-42.
22. Kimenai DM, Janssen EBNJ, Eggers KM, et al. Sex-Specific Versus Overall Clinical Decision Limits for Cardiac Troponin I and T for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Clin Chem* 2018; 64:1034-43.
23. Lanza GA, Crea F. Acute Coronary Syndromes Without Obstructive Coronary Atherosclerosis: The Tiles of a Complex Puzzle. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 278-81.
24. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, Clinical Presentation, and Outcome in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 1999; 341: 226-32.
25. Löffler AI, Bourque JM. Coronary Microvascular Dysfunction, Microvascular Angina, and Management. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18: 1.
26. Sedlak T, Izadnegahdar M, Humphries KH, Bairey Merz CN. Sex-Specific Factors in Microvascular Angina. *Can J Cardiol* 2014; 30: 747-55.

27. Pelletier R, Khan NA, Cox J, et al. Sex Versus Gender-Related Characteristics: Which Predicts Outcome After Acute Coronary Syndrome in the Young? J Am Coll Cardiol 2016; 67: 127-35.

Prof.ssa Stefania Basili

Professore di Medicina Interna – Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, “Sapienza” Università di Roma.

Per la corrispondenza: stefania.basili@uniroma1.it

Ulcere vascolari degli arti inferiori

Moderatori: Pier Luigi Antignani, Giorgio Guarnera

Ulcere vascolari degli arti inferiori. Approccio clinico e terapia medica

P.E. Mollo*, **F. Pomella****, **M. Lucchi*****, **S. Bilancini*****, **G. Guarnera******

L'ulcera vascolare è una lesione ad andamento cronico, caratterizzata da perdita di sostanza cutanea che non tende a guarigione spontanea, poiché nella gran parte dei casi è sostenuta da una alterazione circolatoria di base (macro- e/o micro-circolatoria, ischemica, flebostatica, mista, linfostatica) tale da compromettere la perfusione, la diffusione e lo scambio dell'ossigeno e dei nutrienti ai tessuti. Le lesioni ulcerative a genesi vascolare costituiscono quadri nosografici di grande rilevanza sotto il profilo medico-sociale per gli elevati costi, per la loro significatività dal punto di vista epidemiologico e per la perdita di giornate lavorative che determinano sia per il paziente che per i familiari e, più in generale, per il personale di assistenza. Secondo una classificazione eziologica di Guarnera e Papi, vanno distinte le ulcere da danno primitivo delle strutture vascolari, che comprendono le ulcere venose (70-80%), quelle arteriose (15-25%), le miste, le microangiopatiche (infiammatorie, vasocclusive), dalle ulcere da danno secondario delle strutture vascolari (ulcere da pressione e da cause fisico-chimiche, ulcere infettive, metaboliche, ematologiche, neoplastiche, da deficit della pompa muscolare)¹. Un recente studio italiano su larga scala indica per le ulcere venose una percentuale di incidenza del 55% (Apollonio A., Antignani PL, Di Salvo M.M. e coll. 2014). Secondo Baker e coll. (1992) le percentuali in rapporto alle diverse eziologie su una casistica complessiva di 239 lesioni ulcerative, sono risultate così ripartite: 160 (67%) da insufficienza venosa cronica, 66 (28%) da deficit perfusivo arterioso e 35 (15%) ascrivibili a genesi mista artero-venosa.

Ulcere arteriose: caratteristiche cliniche



Si presentano come lesioni eritemato-cianotiche a margini netti, spesso multiple, tendenti ad approfondire, con cute perilesionale distrofica e necrosi puntiformi marginali. Prediligono sede acrale, periungueale, salienze ossee più esposte a traumi, quali malleolo, calcagno, teste metatarsali. Hanno forma regolare e, all'esordio, piccole dimensioni con progressivo aumento dell'estensione. Molto dolenti, soprattutto in clinostatismo (dolore notturno), sovente alleviato dalla posizione ortostatica. La presenza di lesioni cutanee su base ipoperfusiva arteriosa (IV stadio della classificazione di Lériche e Fontaine – III grado, categoria 5-6 della classificazione Rutherford, 1997) coincide sostanzialmente con il quadro della ischemia critica cronica d'arto.

Con la definizione di ischemia critica degli arti inferiori (ICAI) si indica il quadro clinico caratterizzato da dolore a riposo e/o lesioni trofiche di diverso grado ed estensione quali ulcere e/o gangrene, insorte da oltre quindici giorni, secondarie ad arteriopatia a evoluzione obliterante e sul piano emodinamico dai rilievi pressori sistolici < 50 mmHg alla caviglia e < 30 mmHg all'alluce. Sotto il profilo microcircolatorio si caratterizza per la riduzione distrettuale della tensione transcutanea di ossigeno (< 30 mmHg) a livello dell'avampiede interessato.

Sul piano clinico la diagnosi di ischemia critica deve essere sospettata in presenza dei seguenti sintomi o segni: a) dolore a riposo a carico degli arti inferiori prevalentemente notturno ovvero in clinostatismo che dura da oltre 15 giorni e che esige un trattamento analgesico; b) lesioni cutanee parcellari acrali; c) lesioni cutanee estese o gangrena.

A tale classificazione "ufficiale" molti esperti ritengono opportuno aggiungere anche il quadro della claudicazione severa, intendendo con tale aggettivazione un intervallo di marcia libera di pochi passi. Trattasi di una definizione che riunisce diverse stadiazioni cliniche che correlano ad un elevato rischio di amputazione e di morte, criticità che caratterizzano anche il quadro della claudicazione severa. L'incidenza della ischemia critica d'arto è in Europa di circa 450 casi/milione di abitanti con un rischio relativo di amputazione del 50% nei pazienti non rivascolarizzati e del 26% nei soggetti sottoposti a trattamenti di rivascolarizzazione diretta o indiretta, mentre il rischio relativo di morte è rispettivamente del 50 % e del 18%. Com'è noto gli interventi demolitivi d'arto sono gravati da una prognosi molto sfavorevole: circa il 30% dei pazienti decede entro i dodici mesi successivi, mentre un altro 30% raggiunge una parziale autosufficienza e solo il restante 30% realizza una condizione di totale autonomia ed autosufficienza.

In presenza di diagnosi certa di ischemia critica il paziente deve essere indirizzato, senza ulteriori indugi, in strutture dedicate di Chirurgia Vascolare. Il percorso terapeutico, infatti, esige in primo luogo un intervento di rivascolarizzazione diretta tradizionale o endovascolare, seguito da un trattamento farmacologico teso a garantire la pervietà del o dei by-pass. Se i rilievi angiografici risultano sfavorevoli per una soluzione chirurgica, l'opzione è per un trattamento farmacologico intensivo in strutture ospedaliere dedicate al trattamento delle malattie cardiovascolari, al fine di assicurare al paziente le migliori possibilità di successo. Nonostante l'ormai nota e dimostrata comorbilità tra l'arteriopatia obliterante cronica periferica da una parte e la cardiopatia ischemica e/o malattia cerebrovascolare dall'altra, non appare giustificata né tanto meno comprensibile l'erronea quanto consolidata tendenza di molti medici a trattare i fattori di rischio cardiovascolare dell'AACP meno intensivamente di quanto facciano in presenza di cardiopatia ischemica.

Attualmente il trattamento farmacologico del paziente con ischemia critica non passibile di rivascolarizzazione chirurgica prevede dunque l'utilizzo di diversi medicinali che possono essere raggruppati in tre gruppi: 1) farmaci convenzionali diversi dai prostanoidi; 2) prostanoidi; 3) terapia genica e con cellule staminali.

Farmaci convenzionali. Il gruppo dei farmaci convenzionali non ascrivibili alla categoria dei prostanoidi comprende gli antiaggreganti piastrinici, gli anticoagulanti, i fibrinolitici, gli emoreologici vasoattivi. Tra gli antiaggreganti, di cui è noto il meccanismo d'azione sulla prevenzione del danno endoteliale conseguente alla aggregazione piastrinica, vanno citati, l'aspirina, la ticlopidina, il clopidogrel, l'indobufene. L'efficacia di tali medicinali è stata dimostrata in pazienti con claudicazione severa sulla protezione cardiovascolare delle complicanze. In particolare l'azione positiva di ASA e Ticlopidina nella riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (IMA, morte improvvisa e vasculopatie cerebrali) è stata dimostrata nel 27% di tali eventi (metanalisi Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Lo studio CAPRIE ha documentato nel sottogruppo di oltre 6000 pazienti con claudicazione trattati con clopidogrel (75 mg/die) una riduzione ulteriore annua dell'8,7% del rischio relativo di incidenza di infarto del miocardio, di ictus o di morte per eventi cardiovascolari, rispetto ai pazienti trattati con ASA.

Per quanto riguarda il trattamento del paziente con ischemia critica non esistono dati significativi. L'unico lavoro in letteratura è uno studio giapponese del 1982 nel quale soggetti trattati con ticlopidina (500 mg/die) vs placebo hanno mostrato una percentuale di guarigione di lesioni trofiche (24% vs 14%) e una riduzione del tasso di amputazione (2% vs 4%).

Tra i farmaci anticoagulanti le eparine a basso peso molecolare sono attualmente preferite all'eparina non frazionata per la migliore maneggevolezza e facilità di impiego e per la tolleranza individuale. La terapia con eparina a basso peso molecolare ha mostrato una riduzione del dolore a riposo e una riduzione della estensione delle lesioni trofiche resistenti ad altri trattamenti convenzionali. Non risultano trial a supporto della efficacia dell'eparina non frazionata.

Il gruppo dei farmaci cosiddetti vasoattivi comprende molecole differenti come la pentossifillina, il buflomedil, farmaco a prevalente azione alfa-1 e alfa-2 antiadrenergica, il naftidrofuryl antagonista della serotonina, impropriamente definiti vasodilatatori nel recente passato, per la illusione di determinare un aumento di "r" nella formula di Hagen-Poiseuille perché in grado, in taluni casi, di incrementare il flusso ematico distrettuale. Non esistono tuttavia evidenze in studi controllati di una loro azione efficace. Tali farmaci agiscono prevalentemente su altri parametri quali la viscosità ematica, attraverso un aumento della deformabilità eritrocitaria, la riduzione della aggregabilità delle piastrine, l'inibizione dell'attivazione leucocitaria e del rilascio di radicali liberi. Anche la nifedipina, Ca-antagonista con effetti sul sistema vascolare periferico per la sua attività "antivasospastica", non ha mostrato significativi effetti favorevoli nel trattamento della ischemia critica. Tali risultati, scarni per quantità di produzione scientifica e per il ridotto numero di farmaci testati in maniera appropriata, non ne consigliano l'impiego in tale quadro clinico. Al contrario l'impiego degli antiaggreganti (ticlopidina, clopidogrel ed ASA) è raccomandato in considerazione della dimostrata riduzione di eventi cardiovascolari

(IMA, ictus e mortalità cardiovascolare). Controverso l'impiego a lungo termine degli anticoagulanti orali, in quanto a tutt'oggi non esistono dati che possano confermare una maggiore percentuale di salvataggi d'arto.

Prostanoidi. I principali meccanismi di autoregolazione del microcircolo sono modulati dalla prostaciclina e proprio in tale contesto i prostanoidi si sono rivelati come farmaci straordinariamente utili in relazione alla possibilità di controllo della maggior parte dei componenti della unità microcircolatoria; essi possono contribuire a ridurre l'aggregabilità piastrinica, l'attivazione leucocitaria e il danno endoteliale. I prostanoidi impiegati nel trattamento dell'ischemia critica non rivascolarizzabile sono la prostaglandina (PGE1), prostaciclina naturale (PGI2) e la prostaciclina stabile sintetica (Iloprost).

La prostaciclina naturale, utilizzata nei primi studi sul trattamento della ischemia critica, ha una emivita di pochi minuti. La PGE1, secondo quanto confermato dalla TASC è da somministrare solo per via endoarteriosa, a causa della sua nota inattivazione polmonare. Per tale fugacità di azione queste molecole sono state sostituite nell'uso clinico dalla PGI2 analogo di natura sintetica (Iloprost) chimicamente più stabile ed attivo.

Con questo farmaco sono stati condotti numerosi trial in pazienti con ischemia degli arti inferiori sia in aperto che in doppio cieco, a breve e a lungo termine. I risultati emersi hanno dimostrato che la PGI2 (Iloprost) costituisce un efficace presidio farmacologico per il paziente critico, in particolare in soggetti non passibili di procedure di rivascolarizzazione, ovvero in quelli nei quali è prevedibile o si è verificato un insuccesso di altri trattamenti e/o per i quali l'intervento demolitivo costituisce l'unica alternativa. Iloprost, come innanzi detto, costituisce l'analogo stabile di sintesi della prostaciclina PGI2, e possiede in vitro una potente azione antiaggregante piastrinica e vasodilatante arteriosa, ascrivibile prevalentemente all'incremento dei livelli di AMPc nelle cellule muscolari lisce vasali e secondariamente alla riduzione della risposta vasocostrittrice al trombossano A2, oltretutto una attività angiogenetica (induzione del fattore di crescita endoteliale). Il razionale di Iloprost nella pratica clinica si basa sulla sua azione di "blocco" della interazione tra piastrine ed endotelio "danneggiato" con conseguente miglioramento del flusso ematico e ripristino del normale equilibrio tra prostanoidi endogeni, quali il trombossano e la prostaciclina. Numerosi studi (GISAP 1994, Staben e Albring 1996, DAWID Study Group 1998, Duthois e coll. 2000) effettuati per ragioni etiche non vs placebo ma in aperto o verso trattamenti farmacologici tradizionali, hanno confermato l'efficacia di Iloprost nel ridurre il dolore, nel migliorare le lesioni trofiche, nell'incrementare l'intervallo libero di marcia, nel ridurre il tasso di mortalità e quello di eventi cardiovascolari maggiori e di amputazione. Pertanto può concludersi che la terapia con Iloprost debba essere ritenuta il trattamento di elezione nel paziente con ischemia critica con rischio di amputazione, non passibile di intervento di rivascolarizzazione chirurgica o in caso di fallimento di precedenti interventi^{2, 3}.

Il trattamento con Iloprost risulta tanto più efficace quanto più precoce risulterà l'impiego nelle fasi iniziali della ischemia critica (quando cioè si è in presenza di dolore a riposo o di lesioni parcellari e isolate).

Cilostazolo. Farmaco inibitore della fosfodiesterasi III, potente inibitore dell'aggregazione piastrinica con effetti vasodilatanti, induce vasodilatazione, inibisce la formazione di trombi, aumenta i livelli plasmatici di colesterolo HDL ed esplica effetti

antiproliferativi sulla muscolatura liscia vascolare. Anche se trattasi di farmaco con specifica indicazione nella claudicatio intermittens, può essere prescritto nei casi in cui, dopo trattamento con prostanoidi, si realizza la regressione dal III stadio al II b.

L-propionil-carnitina. È una molecola che fa parte del sistema biologico delle carnitine ed è dotata di proprietà farmacodinamiche tali da conferirle un ruolo fondamentale nel mantenimento della omeostasi macro- e microcircolatoria. A tale molecola vengono riconosciute numerose azioni sul microcircolo e sul muscolo scheletrico. Sul versante microcircolatorio sono dimostrate azioni quali la protezione delle cellule endoteliali dall'ischemia (soprattutto per "stabilizzazione" della membrana), la protezione dell'integrità e della funzione delle cellule stesse per riduzione della concentrazione dei radicali liberi e del calcio intracellulare, l'effetto profibrinolitico (aumento della sintesi del t-PA ed inibizione della sintesi dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno PAI-1), la prevenzione del rilascio di fattori vasocostrittivi di origine endoteliale (inibizione della liberazione di endotelina-1), l'azione antinfiammatoria (inibizione del fattore di attivazione piastrinico – PAF e riduzione della componente vascolare del processo infiammatorio), la diminuzione dei processi di lisi eritrocitaria, l'azione sui parametri emoreologici (riduzione della viscosità ematica e conseguente aumento del flusso eritrocitario). Inoltre sul muscolo scheletrico la formazione di succinil-CoA con conseguente aumento di attività del ciclo di Krebs e della produzione di energia e un aumento della produzione di ATP. Il farmaco può essere somministrato per via endovenosa e per via orale.

In conclusione, nessuno dei singoli farmaci utilizzato nel trattamento delle arteriopatie si è dimostrato tuttavia in grado di modificare da solo la prognosi a distanza della CLI. Sono riportati in letteratura buoni risultati con protocolli di trattamento intensivo basato sul contemporaneo utilizzo, in ambiente specialistico, di anticoagulanti, antitrombotici, prostanoidi, antidolorifici e terapia iperbarica. Molti studi confermano la severità prognostica dei pazienti con CLI e la correlazione con la perdita d'arto e l'esito infausto. Ad oggi lloprost rappresenta l'unica opzione terapeutica nei soggetti con ischemia critica non rivascolarizzabile. Rappresenta anche efficace terapia adiuvante per i pazienti chirurgici perché permette di demarcare le aree di necrosi e consente di controllare il fenomeno di preconditionamento dei tessuti che saranno riperfusi. È importante sottoporre i pazienti a terapia con lloprost nelle fasi precoci della loro storia clinica di ischemia critica, cioè prima della irreversibilità. lloprost trova indicazione anche in pazienti anziani fragili o con significative comorbidità, non immediatamente rivascolarizzabili e in tutti quei soggetti nei quali le procedure chirurgiche e endovascolari possono essere procrastinate senza ulteriori danni. È possibile associare alla terapia con lloprost altri trattamenti quali farmaci metabolici (LPC) e inibitori delle fosfodiesterasi III (Cilostazolo). Quest'ultimo può costituire trattamento di "mantenimento" utile in caso di miglioramento del quadro perfusivo con ritorno al II stadio B o di claudicatio severa.

Ulcere venose o flebostatiche

L'ulcera venosa o più correttamente flebostatica è una lesione ad andamento cronico, caratterizzata da perdita di sostanza cutanea che non tende a guarigione spontanea determinata dalla alterazione emodinamica indotta dalla ipertensione venosa

tale da compromettere la perfusione, la diffusione e lo scambio dell'ossigeno e dei nutrienti ai tessuti, in conseguenza delle significative alterazioni dell'unità microcircolatoria che sono all'origine dello "sfacelo" tessutale.

La malattia venosa cronica (MVC), di cui la lesione ulcerativa rappresenta l'epifenomeno clinico e obiettivo di maggiore gravità di scompenso emodinamico distrettuale, può correlare o con le sequele di una flebotrombosi profonda (SPF) (MVC da SPF) o con quelle di una flebopatia varicosa (MVC da flebopatia varicosa tronculare, reticolare o mista) ovvero con quelle di entrambi i quadri (MVC da SPF e flebopatia varicosa). Il momento etiopatogenetico posto alla base dello scompenso emodinamico dell'unità microvascolotessutale tipico della insufficienza venosa cronica (IVC) è sempre rappresentato da una ipertensione venosa significativa (ortostatica e ortodinamica). Nella gran parte dei casi, l'ipertensione è causata dal reflusso attraverso valvole incontinenti, anche se l'eziopatogenesi può essere ascrivibile a ostruzione venosa ovvero a deficit grave della pompa muscolare del polpaccio correlata a obesità, a quadri neurologici o a patologia articolare.

Nelle aree cutanee con manifestazioni distrofiche e sovente già sede di processi di dermoipodermite siderinica e di atrofia bianca, l'evoluzione del danno può giungere fino all'ulcera flebostatica.

Caratteristiche cliniche



Ulcere venose

Le ulcere a genesi flebostatica prediligono la tipica sede sovra- o perimalleolare, elettivamente in sede sovramalleolare interna. Presentano forma variabile, da rotondeggiante a ovalare, spesso irregolare, con aspetti bizzarri. La grandezza è variabile da una estensione millimetrica a forme fagedeniche. Può essere unica ma può presentarsi anche in numero multiplo. Presenta bordi irregolari e frastagliati, talvolta esuberanti e callosi. Raramente interessa i piani profondi fino alla fascia muscolare o al piano osseo. Il fondo si presenta solitamente granuleggiante o fibrinoso, raramente necrotico. La cute perilesionale può presentare desquamazione lamellare sovente con eczema da stasi, discromie, dermo-ipodermite siderinica (lipodermatosclerosi) e atrofia bianca. Gli annessi cutanei possono esprimere manifestazioni distrofiche più o meno evidenti e si possono manifestare alterazioni delle secrezioni sebacee e sudoripare⁴.

Criteri generali di terapia. Come per tutte le lesioni cutanee croniche degli arti inferiori anche di fronte a un'ulcera a genesi flebostatica un approccio terapeutico adeguato deve basarsi sostanzialmente sui seguenti criteri generali: il corretto e tempestivo inquadramento eziopatogenetico e fisiopatologico, il trattamento della patologia di base quando possibile, il trattamento locale (preparazione del letto della lesione ulcerativa,

medicazioni tradizionali, medicazioni avanzate), l'eventuale utilizzo delle nuove proposte terapeutiche (ozonoterapia - OTI - fattori peptidici cellulari di crescita - vacuum assisted closure - terapia genica - trapianti di lembi dermo-epidermici - stimolazioni elettriche).

La terapia medica deve essere utilizzata sin dai primi stadi della malattia e non come alternativa ad altri trattamenti, utilizzando farmaci di provata efficacia clinica (su indicazione delle Linee Guida Nazionali e Internazionali e della Medicina Basata sulle Evidenze) che vadano ad agire sui diversi bersagli responsabili delle alterazioni macro e microvascolari, dell'unità microvascolotessutale e, conseguentemente, dei segni dei sintomi e della loro evoluzione clinica.

I bersagli d'azione della terapia, in aderenza a criteri di ordine fisiopatologico sono rappresentati dal tono venoso, dalla stasi del microcircolo, dal drenaggio linfatico, dalla permeabilità capillare, dalla disfunzione endoteliale, dalla depressione del tono venocapillare, dalla cuffia di fibrina pericapillare, dall'attività fibrinolitica. È inoltre dimostrata una significativa riduzione dei tempi di guarigione dell'ulcera, associando alla terapia compressiva una specifica terapia farmacologica.

La terapia farmacologica trova indicazione in tutti gli stadi della classificazione CEAP (da C0 a C6) riferita alla MVC. Il suo ruolo risulta confermato dai numerosi lavori in letteratura, la sua efficacia riscontrata, la sua sicurezza accertata. I principali farmaci indicati sono i cosiddetti flebolinfotropi, anche definiti flebo-tonici, termine non del tutto appropriato in quanto non esprime la complessiva capacità di agire sul tono, sulla permeabilità e sulla emoreologia. A questo gruppo di farmaci appartengono prodotti estrattivi naturali o molecole di sintesi. Si tratta di circa 700 sostanze ben identificate (Geismann e Hinreiner). Chimicamente sono dei polifenoli vegetali con la struttura chimica del flavone a cui fu assegnato il nome di bioflavonoidi (1955) a seguito di determinazione della Accademia delle Scienze di New York. Hanno in comune la proprietà di migliorare il ritorno venoso e linfatico agendo sul tono e sulla permeabilità capillare. Per molti anni sono stati utilizzati sulla scorta di risultati valutati empiricamente nella loro efficacia sulla sintomatologia soggettiva. Oggi mediante studi videocapillaroscopici e microinfografici è stata dimostrata la loro capacità di determinare una accelerazione della velocità di flusso, una riduzione della permeabilità e un aumento del drenaggio linfatico a livello del microcircolo. Secondo una raccomandazione di grado A delle linee guida sulla diagnosi e terapia della MVC, questi farmaci trovano indicazione sui sintomi soggettivi e funzionali, sull'edema, sulla riduzione dei tempi di guarigione delle ulcere (meta-analisi specifica condotta su Diosmina-Esperidina micronizzata). In particolare la frazione flavonoica purificata micronizzata (FFPM) costituita per il 90% da diosmina e per il 10% da flavonoidi, aumenta il tono venoso, migliora il drenaggio linfatico e ha una azione antinfiammatoria che si estrinseca con una riduzione delle interazioni leucociti-endotelio. Tra gli altri principi attivi impiegati nel trattamento del paziente con IVC, merita di essere citata la cumarina (alfa-benzopirone), usata in particolare nel linfedema per la sua azione proteolitica e proinfocinetica in grado di migliorare il flusso linfatico riducendo l'edema. Di tale principio occorre tuttavia ricordare la sua epatotossicità a dosi elevate. Nei quadri con evidente componente edematosa può essere utilizzata l'escina, una saponina estratta dai semi di ippocastano proprio per la sua spiccata e significativa azione antiedemigena. Grande attenzione meritano i glucosaminoglicani o GAGs (Mesoglicano e Sulodexide), sostanze

eparinoidi di estrazione, derivate dalla parete vascolare con effetti antitrombotici e fibrinolitici. Infine alcuni prodotti di sintesi quali il calcio dobesilato e l'aminaftone per la loro azione di drenaggio linfatico e la pentossifillina indicata, da alcuni lavori in letteratura, nel trattamento delle ulcere cutanee.

Anche l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) ha un suo razionale di utilizzo per la sua nota azione antitrombotica e per la riconosciuta attività inibitoria sulla adesione e sulla migrazione leucocitaria. Uno studio multicentrico e randomizzato (condotto da Guarnera), ha documentato una percentuale di guarigione e/o di riduzione della estensione delle ulcere con il trattamento associato EBPM-elastocompressione, rispetto alla sola elastocompressione, con regressione del dolore e miglioramento della qualità di vita⁵.

Secondo le Raccomandazioni del Collegio Italiano di Flebologia è consigliato l'uso di farmaci flebotropi (FFPM, oxerutina, sulodexide, escina) per i pazienti con dolore e gonfiore a causa di MVC (Grado B 1b), è consigliato l'uso di pentossifillina, FFPM, mesoglicano e sulodexide, in combinazione con l'elastocompressione, per accelerare la guarigione delle ulcere cutanee (Grado B 1b).

Studi clinici osservazionali non controllati ma su vasta popolazione di pazienti sottoposti a chirurgia ablativa o scleroterapia in associazione con FFPM 1 g, hanno dimostrato un miglioramento della qualità di vita (Grado C3).

Integratori alimentari. Negli ultimi anni sono state introdotte numerose sostanze con azione capillarotropica e/o flebotropa. Esiste molta confusione tra farmaci estrattivi, fitoterapici, prodotti di erboristeria, alimenti o integratori alimentari. In materia di pubblicità la UE ha stabilito che gli integratori alimentari siano da considerarsi coadiutori fisiologici e "non-curativi" e si mette in guardia dagli abusi. Il Ministero della Salute (DL 169 del 21/05/2004) sottolinea l'indicazione d'uso "salutistico" priva di finalità terapeutiche. Per quanto riguarda i tempi di trattamento, la terapia a lungo termine, dovrebbe essere sempre "vestita" sulla accettabilità e sulla aderenza del paziente ad essa. Razionalmente, nel paziente con MVC può essere suggerito il seguente schema: nel 1° anno dopo la diagnosi elastocompressione e terapia farmacologica quotidiana sempre associate al rigoroso rispetto delle norme comportamentali, posturali e di stile di vita; dopo 1 anno di trattamento continuo, se la MVC risulta in buon compenso emodinamico, si può utilizzare il solo trattamento elastocompressivo in autunno e in inverno, mentre in primavera e estate, soprattutto in presenza di esacerbazione dei sintomi e dei segni, solo terapia farmacologica, utilizzando l'elastocompressione quando ben tollerata. Costantemente rispetto delle norme comportamentali e posturali.

Ulcere miste. Sono lesioni trofiche correlate fisiopatologicamente alla compartecipazione di una patologia venosa e di una ischemica, concorrenti alla loro genesi in differente prevalenza.

Il quadro clinico iniziale può variare con aspetti che caratterizzano la prevalenza della componente arteriosa su quella venosa o viceversa. La coesistenza di questi due quadri clinici deve essere ricercata e confermata attraverso una anamnesi accurata (ricerca di pregresse flebotrombosi primitive o secondarie) e una valutazione diagnostica completa, volte a stabilire l'esatta stadiazione clinica dell'arteriopatìa, percorso

fondamentale per un corretto trattamento terapeutico. Una conseguenza pratica molto importante consiste nell'impiego dei trattamenti elastocompressivi necessari ed insostituibili nel paziente con MVC da SPF e/o malattia varicosa, mal sopportati e talora controindicati nel paziente arteriopatico.

La sede di tali lesioni ulcerative dipende dalla prevalenza della turba macrovasale. Sono lesioni dolenti e suscettibili all'infezione. Si presentano con forma non caratteristica. La cute mostra aspetti atipici e talora appare pallida mostrando sovente pigmentazioni discromiche. I margini sono netti o a picco, il fondo pallido o necrotico che può approfondirsi fino a raggiungere le strutture muscolo-tendinee⁶.

Si possono avere tre tipologie di ulcere miste.

Tipologia 1: pazienti con prevalente arteriopatìa dei grossi rami di trasporto e di distribuzione (ulcera sovramalleolare di dimensioni variabili, bordi regolari, rotondeggianti, margini netti e tagliati a picco. Talora trattasi di lesioni ulcerative profonde con aree di necrosi sul fondo e sovente con esposizioni ossee e tendinee. Il dolore è intenso, continuo con esacerbazioni notturne e in decubito. Vi è assenza dei polsi periferici e spesso un edema declive da posizione antalgica coatta.



Ulcera mista di tipo 1

Tipologia 2: compare in pazienti con prevalente patologia venosa. Sono ulcere perimalleolari su aree di lipodermatosclerosi, eczema da stasi e talora su zone già sede di atrofia bianca. Solitamente è una lesione estesa, con margini irregolari e fondo essudante, fibrinoso. Di norma è meno dolorosa.



Ulcer mista di tipo 2

Tipologia 3: trattasi di lesione mista “vera”. I pazienti presentano grave IVC e severa arteriopatìa. Si rilevano assenza dei polsi arteriosi e quadri clinici distrettuali risultanti dalla sommazione dei due precedenti.



Ulcera mista di tipo 3

La strategia terapeutica è strettamente dipendente dalla prevalenza dell'una o dell'altra componente vascolare (ipertensione venosa/flebostasi e deficit arterioso) e soprattutto dalla severità della compromissione perfusiva. Per il trattamento della componente venosa valgono naturalmente tutte le indicazioni precedentemente riportate. In presenza di arteriopatìa moderata ($ABI = 0,6-0,8$) indicazione al bendaggio a pressione moderata che non deve superare la pressione arteriosa alla caviglia e, al tempo stesso, deve risultare efficace sull'emodinamica venosa (max 15-25 mmHg rispetto ai 40 mmHg riservata alle ulcere venose).

Se l'arteriopatìa richiede una rivascolarizzazione distale e la safena ancorché refluenta non è particolarmente ectasica, il prelievo della safena può consentirne l'utilizzo per il by-pass.

Se l'arteriopatìa è severa ($ABI < 0,5$) l'angiografia e l'intervento di rivascolarizzazione devono essere eseguiti prima di ogni trattamento della patologia flebologica.

Ulcere linfatiche



Lesione ulcerativa linfatica

Sono lesioni che compaiono come complicanza di un linfedema primario o secondario, rappresentando tuttavia una evenienza infrequente, tranne che nei paesi tropicali e sub-tropicali dove la grande incidenza della filariosi correla con una elevata presenza di tali lesioni. La comparsa di tali lesioni è strettamente legata alla fisiopatologia dell'edema linfatico, alla progressione della stasi linfatica con accumulo di edema interstiziale e alla conseguente macerazione cutanea.

Il cardine della terapia è rappresentato dal trattamento elastocompressivo realizzato con adeguati bendaggi e indumenti elastici sovente personalizzati, per le dimensioni volumetriche dell'arto e per le gravi obesità sovente concomitanti. Importante lo stile di vita, l'attività fisica, il controllo del peso corporeo ed il trattamento locale impostato sulla tipologia e stadiazione della lesione stessa⁷.

In conclusione: le ulcere cutanee, in primo luogo quelle a genesi primitivamente vascolare che rappresentano la quota percentualmente maggiore, sono determinate da alterazioni anatomo-funzionali dei distretti macro e microcircolatori. Pertanto per una corretta gestione del paziente con lesione ulcerativa, risulta fondamentale un approccio clinico metodologicamente rigoroso e un percorso strumentale appropriato, prima di intraprendere qualsiasi opzione terapeutica topica o sistemica. Una corretta gestione consente la razionalizzazione degli interventi terapeutici, la riduzione dei costi sociali correlati a questa patologia, connotata da cronicità e recidività, e il miglioramento della qualità della vita. Non si deve prescindere dalla conoscenza dei singoli quadri nosografici, di cui le lesioni ulcerative rappresentano l'epifenomeno e per le quali "l'attenzione" clinica e il trattamento topico, ancorché necessario e fondamentale, rappresentano soltanto la parte "esternistica" del programma diagnostico-terapeutico. Come per la maggior parte delle ulcere dunque, il modo di pensare "locale" o "distrettuale" deve essere abbandonato a favore di un approccio "generale", in difetto del quale si assisterebbe soltanto a insuccesso terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Guarnera G, Papi M. L'ulcera cutanea degli arti inferiori. Saronno: Monti, 2000.
2. Mollo PE, Di Salvo MM, Failla G, Marcoccia A, Mosti G, Guarnera G. Ulcera ischemica e ischemia critica. *Acta Vulnol* 2012; 10: 206-39.
3. Mollo P, Guarnera G. Ischemia critica non rivascolarizzabile degli arti inferiori: risultati preliminari del trattamento con Iloprost. *Acta Vulnol* 2010; 8: 127-8.
4. Mollo PE, Pomella F. Venous ulcers. Definitions and differential diagnosis. In: Allegra C, Antignani PL, Kalodiki E. *News in phlebology*. Torino: Minerva Medica, 2013; 207-10.
5. Guarnera G. Treatment of venous ulcers with LMWH: effects on healing rate, pain and quality of life. *Acta Phlebologica* 2010; 11: 17-21.
6. Guarnera G, Bonadeo P, Marchitelli E, Crespi A. La terapia farmacologica e chirurgica dell'ulcera venosa. *Acta Vulnol* 2010; 8: 161-204.
7. Guarnera G. *Ulcere vascolari degli arti inferiori*. Torino: Minerva Medica, 2016.

*Dott. Pierluigi Edgard Mollo, Servizio di Angiologia Medica, Casa di Cura INI, Divisione Città Bianca, Veroli, Frosinone

**Dott.ssa Federica Pomella, Servizi Ambulatoriali Specialistici, Branca Angiologia, ASL Frosinone

*** Dott. Massimo Lucchi, Dott. Salvino Bilancini, Angiologia Medica, Centro J.F. Merlen, Frosinone

**** Prof. Giorgio Guarnera, Chirurgia Vascolare, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: pierluigi.mollo@libero.it

Ulcere degli arti inferiori infette: le cose giuste da fare

I. Versace

Lo sviluppo di un'infezione su un'ulcera degli arti inferiori è sempre correlato all'interazione tra fattori legati all'ospite ed al germe che ne è la causa.

In particolare, l'immunocompetenza dell'ospite gioca un ruolo preponderante ed è influenzato da molteplici fattori quali le età estreme della vita, lo stato nutrizionale, il diabete mellito, l'abuso di alcol o droghe, l'assunzione di farmaci che deprimono il sistema immunitario.

Tuttavia, anche fattori legati al germe rivestono un ruolo importante quali virulenza e patogenicità.

In particolare, le diverse specie batteriche possono mettere in atto numerosi meccanismi di virulenza tra cui la produzione di esotossine ed endotossine, la formazione di pili per adesione alle cellule bersaglio, i polisaccaridi di parete, ma soprattutto è con la formazione del biofilm che viene esaltata la resistenza batterica.

Per biofilm si intende una comunità ben strutturata di batteri e cellule eucariotiche racchiuse in una matrice polimerica prodotta dalle cellule stesse, e che cresce su superfici (inerti o "biologiche"), soprattutto all'interfaccia con una fase liquida.

Il biofilm permette di trasferire plasmidi coniugativi o frammenti cromosomici su cui sono presenti geni che trasferiscono resistenza ad antibiotici ed enzimi di degradazione di sostanze organiche.

L'alta frequenza di coniugazione nei biofilm rappresenta quindi un vantaggio di questa forma di organizzazione cellulare.

La capacità che hanno i batteri di comunicare tra di loro si esplica attraverso il quorum sensing, un sistema di regolazione dipendente dalla densità cellulare. Meccanismi di quorum sensing sono stati individuati nella quasi totalità dei batteri gram positivi e gram negativi. Il sistema è composto da due elementi: la molecola segnale (solitamente una *omoserina lattone* acilato per i batteri gram-negativi, un oligopeptide per i gram-positivi) e l'attivatore trascrizionale. La molecola segnale è un induttore che diffonde all'esterno della cellula originaria, e può così entrare nel citoplasma di altre cellule adiacenti. Se la concentrazione di molecola segnale all'interno di cellule della popolazione batterica è alta, questa molecola si legherà all'attivatore trascrizionale, che a sua volta attiverà o reprimerà una serie di geni, determinando l'attivazione o lo spegnimento di vie metaboliche o processi cellulari specifici.

La diagnosi di ulcera infetta non può basarsi solo sul rilevamento di crescita batterica da un esame colturale specie se eseguito in superficie e senza adeguata preparazione del fondo dell'ulcera, ma necessita di una valutazione olistica che prende in considerazione anche segni e sintomi clinici, rilievi di esami strumentali ed ematochimici.

Si possono distinguere diversi stadi nell'interazione ospite-germe che passano dalla contaminazione alla colonizzazione, colonizzazione critica fino all'infezione.

Qualsiasi lesione cutanea si può contaminare con batteri ma anche funghi, tuttavia in questa situazione non si verifica proliferazione batterica ed il processo di guarigione dell'ulcera non viene interrotto.

Nella colonizzazione si assiste a proliferazione delle specie batteriche, tuttavia i meccanismi immunitari dell'ospite sono efficaci e impediscono danni tissutali. In entrambe queste situazioni non è richiesto alcun trattamento antimicrobico. La colonizzazione critica è uno stadio intermedio, spesso difficile da individuare in cui la crescita batterica non è contenuta dai meccanismi immunologici dell'ospite, vengono prodotte tossine e proteinasi con progressivo danno tissutale fino ad arrivare ad un franco quadro di infezione dove la guarigione dell'ulcera è interrotta.

Quando l'esame clinico e gli accertamenti ematochimici e strumentali sono suggestivi di un quadro infettivo, si pone indicazione all'esecuzione di un esame colturale.

Il gold standard per la diagnosi microbiologica è rappresentato dalla biopsia che riduce nettamente la possibilità di evidenziare crescita di germi contaminanti o colonizzanti.

Nelle condizioni in cui sia impossibile effettuare un esame biotico, il tampone superficiale va eseguito dopo adeguata preparazione del fondo dell'ulcera, rimozione di materiale purulento e tessuto necrotico, scegliendo l'area più rappresentativa, esercitando una pressione su un'area di circa 1 cm avendo cura di andare in profondità ed inviando nel più breve tempo possibile il campione in laboratorio. La crescita batterica viene considerata suggestiva di infezione quando è superiore a 10^5 UFC/gr tessuto.

Tra le specie batteriche più spesso responsabili di infezioni di ulcere degli arti inferiori le più frequenti sono *Stafilococcus aureus* ma anche molti coagulasi negativi, Enterococchi e Streptococchi, con una sempre più frequente diffusione di ceppi multiresistenti agli antibiotici. Tuttavia, la vera problematica degli ultimi anni sono le *Enterobatteriacee* produttrici di ESBL e Carbapenemasi.

La diffusione in ambiente ospedaliero di specie batteriche resistenti agli antibiotici è ormai considerato un enorme problema, in primis per le esigue possibilità terapeutiche ma soprattutto per la contaminazione ambientale, da cui ne deriva la possibilità di piccole epidemie intraospedaliere specie per i pazienti più fragili con grande impatto sulla prognosi del paziente e sulla spesa sanitaria.

Le mani degli operatori rappresentano a tutt'oggi il veicolo più efficace per la diffusione ospedaliera di tali germi ed il lavaggio delle mani, l'uso adeguato dei (dispositivi di protezione individuali) DPI e l'immediata istituzione di protocolli di isolamento da contatto sono ancora le procedure più efficaci per contenerne la diffusione.

Anche l'uso razionale ed oculato dell'antibioticoterapia è un mezzo molto efficace nel contenimento della farmaco-resistenza, riservando il trattamento solo alle infezioni e non alle colonizzazioni, adeguando la durata della terapia alla gravità del quadro clinico, sfruttando i sinergismi tra molecole e qualora sia necessarie consultando uno specialista infettivologo nelle situazioni più complesse.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Akiyama H, Huh WK, Yamasaki O, Oono T, Iwatsuki K. Confocal laser scanning microscopic observation of glycocalyx production by *Staphylococcus aureus* in mouse skin: does *S. aureus* generally produce a biofilm on damaged skin? *Br J Dermatol* 2002; 147: 879-85.
- Bonham PA. Swab cultures for diagnosing wound infections: a literature review and clinical guideline. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2009; 36: 389-95.
- Cutting KF, White R. Defined and refined: criteria for identifying wound infection revisited. *Br J Community Nurs* 2004; 9: S6-15.
- Duan K, Dammel C, Stein J, Rabin H, Surette MG. Modulation of *Pseudomonas aeruginosa* gene expression by host microflora through interspecies communication. *Mol Microbiol* 2003; 50: 1477-91.
- Dunny GM, Leonard BA. Cell-cell communication in gram-positive bacteria. *Ann Rev Microbiol* 1997; 51: 527-64.
- Esposito S, Bassetti M, Borrè S, et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI): a literature review and consensus statement on behalf of the Italian Society of Infectious Diseases and International Society of Chemotherapy. *J Chemother* 2011; 23: 251-62.
- Esposito S, Esposito I, Leone S. Considerations of antibiotic therapy duration in community-and hospital-acquired bacterial infections. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2570-5.
- Fowler E. Chronic wounds: an overview. In: Krasner D, editor. *Chronic wound care: a clinical source book for healthcare professionals*. King of Prussia, PA: Health Management Publications Inc, 1990; 12-8.
- Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection. *Wound Repair Regen* 2001; 9: 178-86.
- Greif R, Akça O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. Outcomes Research Group. *N Eng J Med* 2000; 342: 161-7.
- Heinzelmann M, Scott M, Lam T. Factors predisposing to bacterial invasion and infection. *Am J Surg* 2002; 183: 179-90.
- Hunt TK. Surgical wound infections: an overview. *Am J Med* 1981; 70: 712-8.
- Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 211-22.
- Leone S, Rossi M, Bisi L, Gori A, Esposito S. Antimicrobial therapy duration: a major matter in the management of severe infections. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42: 287-8.

Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DJ. Effects of preoperative warming on the incidence of wound surgery after clean surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 876-80.

Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol* 2001; 55: 165-99.

Pozzilli P, Leslie RD. Infections and diabetes: mechanisms and prospects for prevention. *Diabet Med* 1994; 11: 935-41.

Reddy M, Gill SS, Wu W, Kalkar SR, Rochon PA. Does this patient have an infection of a chronic wound? *JAMA*. 2012; 307: 605-11.

Rumbaugh KP, Griswold JA, Iglewski BH, Hamood AN. Contribution of quorum sensing to the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in burn wound infections. *Infect Immun* 1999; 67: 5854-62.

Van Delden C, Iglewski BH. Cell-to-cell signaling and *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 551-60.

Wilson JW, Schurr MJ, LeBlanc CL, Ramamurthy R, Buchanan KL, Nickerson CA. Mechanisms of bacterial pathogenicity. *Postgrad Med J* 2002; 78: 216-24.

Dott.ssa Ilaria Versace, Medicina Generale, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: iversace@alice.it

Moderni aspetti di terapia del dolore

V. Cotticelli

I moderni aspetti della terapia antalgica fondano le loro basi su un'intuizione di Celso che, già nel primo secolo dopo Cristo, individuò nel dolore il punto cardine dell'infiammazione. Successivamente si ipotizzò un'associazione tra dolore e sistema neuroimmune sulla base di osservazioni cliniche effettuate negli anni '70 in cui i pazienti riferivano iperalgesia ed allodinia e, negli ultimi decenni, è stato identificato nella plasticità neuronale un meccanismo fondamentale per lo sviluppo e la persistenza dello stimolo algico^{1,2}.

In uno scenario così complesso come le patologie vascolari, che coinvolgono alterazioni arteriose, venose, linfatiche, oltre che la malattia di Buerger ed il fenomeno di Raynaud, i meccanismi di trasmissione del dolore sono multifattoriali e la conoscenza dei processi alla base della genesi del dolore può guidare ad un'adeguata terapia antalgica^{3,4}. Nei pazienti con patologie vascolari, infatti, il dolore può essere di tipo nocicettivo (figura 1), infiammatorio (figura 2) e neuropatico (figura 3): il riconoscimento del processo fisiopatologico predominante è essenziale per un adeguato trattamento del dolore⁵.

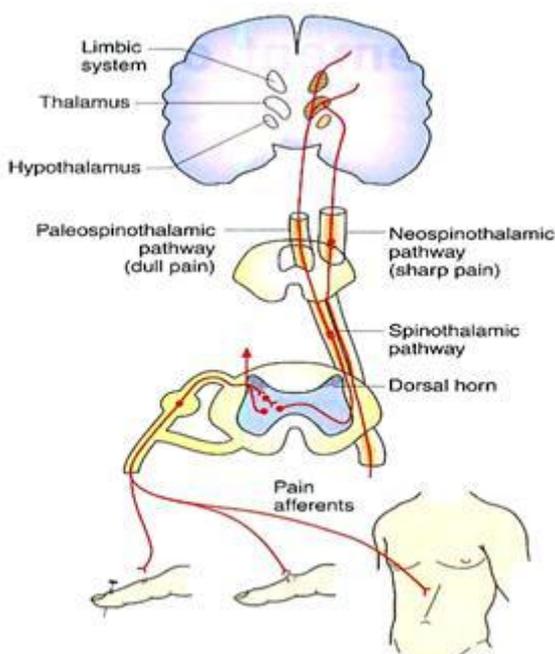


Fig. 1. Il dolore nocicettivo si manifesta dopo stimoli termici, meccanici o chimici attraverso l'attivazione di nocicettori periferici e costituisce la risposta fisiologica ad un danno reale o potenziale. Rappresenta la normale risposta adattiva del sistema nervoso somatosensoriale

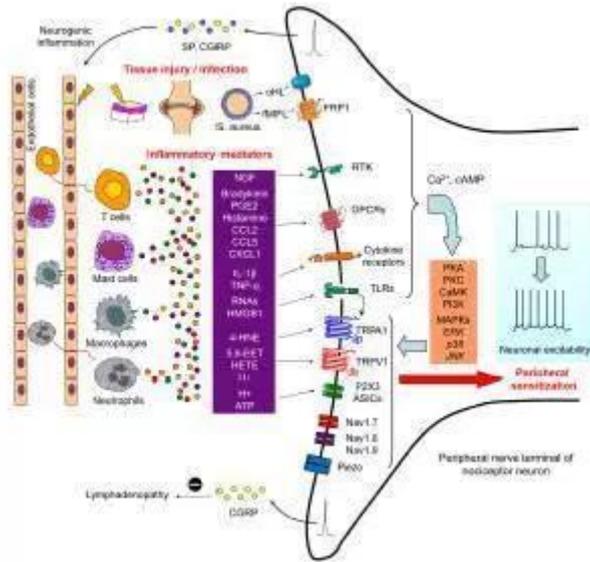


Fig. 2. Risposta del sistema somatosensoriale all'infiammazione: i mediatori dell'infiammazione determinano il rilascio di citochine (tumor necrosis factor, bradichinina, prostaglandine, interleuchina 1 β , interleuchina 6, nerve growth factor) e chemochine pro-infiammatorie. I recettori di queste sostanze sono espresse sui neuroni nocicettivi, la loro attivazione determina il rilascio di secondi messaggeri e la produzione di chinasi. L'attivazione di queste chinasi causa la sensibilizzazione periferica.

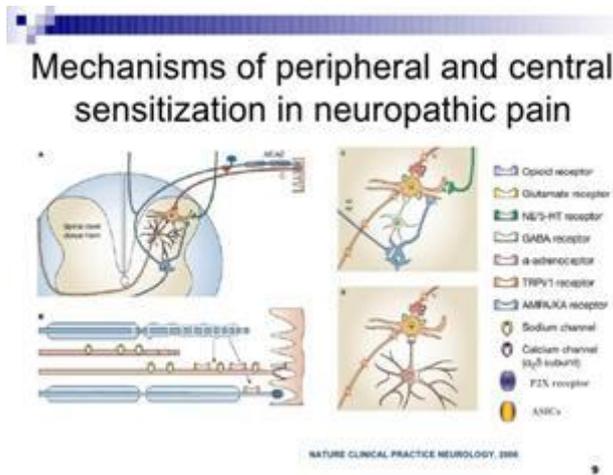


Fig. 3. Dolore neuropatico: (A) le fibre nocicettive terminano nel corno dorsale del midollo spinale qui contraggono sinapsi con il neurone di secondo ordine. La microglia (le cellule grigie) facilita la trasmissione sinaptica. (B) I cambiamenti periferici che causano la sensibilizzazione periferica a livello dei neuroni afferenti primari dopo il trauma. (C) L'attività spontanea dei nocicettori induce ipereccitabilità spinale. (D) Il danno nervoso periferico attiva le cellule gliali.

Dolore in chirurgia vascolare

La chirurgia vascolare include un ampio range di procedure che spazia dall'intervento di safenectomia al trattamento di aneurisma dell'aorta addominale sia open che endovascolare (EVAR). Numerosi studi hanno valutato la mortalità e la sopravvivenza a lungo termine della chirurgia open vs EVAR, ma la valutazione del dolore non era un outcome indagato in questi trials⁶. Sono limitati anche gli studi riguardanti la scelta della tecnica anestesiológica ed antalgica per questo tipo di interventi: l'unica chiara evidenza è riportata in uno studio di coorte in cui 142 pazienti venivano randomizzati a ricevere anestesia generale con analgesia epidurale od anestesia generale ed analgesia con oppioidi. In questo studio i pazienti che avevano ricevuto l'analgesia epidurale riferivano un miglior controllo del dolore⁷.

Soltanto due studi, invece, hanno indagato il controllo del dolore negli interventi di tromboendoarteriectomia carotidea. Il più recente ha comparato in due gruppi di pazienti: in un gruppo è stata effettuata l'anestesia generale associata all'infiltrazione della ferita con ropivacaina 0.75% 20ml, mentre nell'altro è stata eseguita l'anestesia generale associata all'infiltrazione con soluzione salina. Entrambi i gruppi hanno mostrato una riduzione della richiesta di oppiacei nel periodo postoperatorio con una migliore analgesia nei pazienti cui era stata effettuata l'infiltrazione della ferita con anestetico locale⁸.

Anche riguardo al trattamento del dolore negli interventi di rivascolarizzazione sono riportate poche evidenze scientifiche, ad eccezione di un trial in cui i pazienti sottoposti ad intervento di bypass aorto-femorale in anestesia neuroassiale riportavano un miglior controllo del dolore nei tre giorni successivi la chirurgia⁷.

Contrariamente all'esiguità degli studi sul controllo del dolore negli interventi di rivascolarizzazione, sono numerose le evidenze circa la terapia antalgica in pazienti sottoposti ad amputazione che sono ad alto rischio per l'insorgenza di dolore persistente postchirurgico⁹. Questi studi hanno valutato l'uso della pre-emptive analgesia¹⁰, iniziata alcuni giorni prima dell'intervento, e l'approccio antalgico intra e postoperatorio con epidurale¹¹: sebbene non sia stata riscontrata una riduzione della sindrome dell'arto fantasma con l'utilizzo dell'analgesia epidurale, è stato dimostrato un miglior controllo del dolore postoperatorio¹¹. Ulteriori studi hanno paragonato il posizionamento di cateteri perineurali con l'infiltrazione postoperatoria di anestetici locali, suggerendo una riduzione del dolore nell'immediato periodo postoperatorio in entrambi i gruppi. Questi studi, tuttavia, presentano delle lacune metodologiche e necessitano di ulteriori conferme¹¹; inoltre nessuna specifica tecnica antalgica intra o postoperatoria presenta una chiara evidenza nel migliorare l'outcome a lungo termine.

Concludendo, le evidenze scientifiche presenti in letteratura suggeriscono in questa popolazione di pazienti, che per l'alto rischio di conversione a dolore cronico mostrano una notevole alterazione della qualità di vita, l'uso, ove possibile, di strategie antalgiche preventive basate su un approccio multidisciplinare.

BIBLIOGRAFIA

1. Basbaum AI, Batistuta DM, Scherrer G, et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009; 139: 267-84.
2. Ossipov MH, Dussan GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010; 120: 3779-87.
3. Bouman E, Dortangs E, Buhre W, et al. Current techniques and strategies for anesthesia in patients undergoing peripheral bypass surgery. *J Cardiovasc Surg* 2014; 55: 207-16.
4. Ramaswamy S, Wilson JA, Colvin LA. Non-opioid-based adjuvant analgesia in perioperative care. *Contin Educ Anaesth, Crit Care Pain* 2013; 13: 152-7.
5. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807-19.
6. EVAR Trial Group: Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 2179-86.
7. Rigg JRA, Jamrozik K, Myles PS, et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1276-82.
8. Cherprenet AL, Rambourdin-Perraud M, Laforet S, et al. Local anaesthetic infiltration at the end of carotid endarterectomy improves post-operative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 107-14.
9. Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and preventions. *Postgrad Med J* 2014; 90: 222-7.
10. Wilson JA, Nimmo AF, Colvin LA, et al. A randomised double blind trial of the effect of pre-emptive epidural ketamine on persistent pain after lower limb amputation. *Pain* 2008; 135: 108-18.
11. Borghi B, D'Addabbo M, White PF, et al. The use of prolonged peripheral neural blockade after lower extremity amputation: the effect on symptoms associated with phantom limb syndrome. *Anesth Analg* 2010; 111: 1308-15.

Dr.ssa Virginia Cotticelli, Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: virginiacott@libero.it

Attualità in tema di debridement e innesti di matrice dermica

G. Guarnera^{*}, R. Borioni^{*}, L. Fratticci^{*}, P. E. Mollo^{**}, F. Pomella^{***}, S. Bilancini^{****}, M. Lucchi^{****}

Il debridement

La corretta gestione di una lesione ulcerativa prevede in primo luogo un inquadramento clinico del paziente e uno studio delle cause fisiopatologiche che hanno determinato la comparsa della lesione. La terapia della malattia che ha causato l'ulcera non deve tuttavia essere disgiunta da un adeguato trattamento topico. La preparazione del letto dell'ulcera rappresenta una tappa importante dell'iter diagnostico-terapeutico del paziente. Essa consiste nella "gestione globale e coordinata della lesione volta ad accelerare i processi endogeni di guarigione e a promuovere l'efficacia di altre misure terapeutiche"^{1, 2, 3}. Questo approccio è stato caratterizzato con l'acronimo **TIME** (T=debridement tessutale, I=trattamento dell'infiammazione e dell'infezione, M=gestione dell'essudato, E=stimolo alla riepitelizzazione a partenza dai margini della lesione)⁴.

Il **debridement** (termine coniato dal francese Desault) rappresenta quindi una tappa essenziale nella preparazione del letto dell'ulcera. Ha lo scopo di rimuovere i tessuti necrotici e devitalizzati, i batteri, le cellule senescenti, il tessuto ipercheratosico. Il debridement deve avvenire con regolarità e periodicità e deve raggiungere anche gli spazi "morti" o sottominati.

Accanto alle metodiche tradizionali (enzimatiche, autolitiche, meccaniche, biologiche, chirurgiche) negli ultimi anni nuove proposte terapeutiche hanno permesso di ottenere risultati brillanti in tema di rapidità ed efficacia di trattamento. Il **bisturi ad acqua** (Versajet) permette di tagliare e aspirare i tessuti devitalizzati, anche nelle aree di più difficile accesso. Viene impiegato un getto di soluzione salina, di cui si può regolare la potenza propulsiva, che passa attraverso la finestra operativa di un manipolo, creando un vuoto localizzato (effetto Venturi) in grado di aspirare il tessuto e convogliarlo in un raccoglitore di scarico. In tal modo si realizza una detersione rapida ed accurata. In una recente pubblicazione 53 lesioni trattate con bisturi ad acqua mostravano dopo una settimana una percentuale di tessuto di granulazione superiore all'80%⁵.

Anche la terapia con **ultrasuoni** ha dimostrato di essere efficace in tema di riduzione significativa dell'essudato e miglioramento dei tempi di guarigione. Una recente estesa revisione della letteratura conferma tali dati, ma evidenzia la mancanza di trials prospettici randomizzati che mettano a confronto le metodiche⁶.

La scelta della tecnica di debridement deve comunque tener conto di diversi criteri quali velocità, selettività, dolore, quantità di essudato, presenza di infezione, costi (Tab. 1).

Tabella 1 Parametri di giudizio nella scelta della metodica di debridement

	Enzimatica	Autolitica	Meccanica	Chirurgica
Velocità	+++	+	++	++++
Selettività	++++	++	+	+++
Dolore	+++	++++	++	+
Essudato	+	++	+++	++++
Infezione	++	+	+++	++++
Costi	+++	++++	++	+

Modificato da Sibbald RG et al, 2000

Negli ultimi anni ha trovato sempre più spazi di impiego, nella detersione e nella preparazione dell'ulcera ad un intervento di innesto, la **terapia topica a pressione negativa**. Esistono una serie di variabili connesse alla metodica (livello di pressione negativa, materiale a contatto dell'ulcera, modalità di applicazione della pressione, possibilità di istillazione di fluidi) che possono influenzare il processo di guarigione. Esiste altresì anche una vasta esperienza clinica che documenta l'efficacia della metodica nel creare un ambiente umido, rimuovere l'essudato e l'edema, ridurre la carica batterica, esercitare una forza attrattiva sui bordi, indurre angiogenesi e formazione di tessuto di granulazione⁷.

In sintesi, il debridement può essere condotto con diverse metodiche e si rivela particolarmente utile nella gestione delle ulcere cutanee. Tuttavia, le evidenze scientifiche a supporto del debridement come regime di trattamento primario al fine di migliorare la guarigione sono esigue. I dati di economia sanitaria specificatamente correlati alle tecniche di debridement sono limitati e vi è necessità di studi sul rapporto costo-efficacia⁸.

Le matrici dermiche

Di fronte ad un danno tessutale, soprattutto se esteso, l'obiettivo terapeutico è quello di riparare il danno restituendo funzionalità e ottenendo una cicatrice di qualità, esente da fenomeni di fibrosi marcata.

Nelle lesioni croniche, si verifica un eccesso di metalloproteasi (MMPs) e una ridotta attività dei fattori di crescita. Ne consegue una degradazione della matrice extracellulare. L'intervento terapeutico deve consistere nel riequilibrare il rapporto tra MMPs e fattori di crescita. È stato dimostrato che l'applicazione sul letto dell'ulcera di prodotti a base di collagene può iniziare il processo di guarigione, attraverso l'inibizione dell'eccesso di MMPs e lo stimolo all'angiogenesi e alla formazione del tessuto di granulazione⁹.

L'innesto di un tessuto cutaneo autologo ha rappresentato a lungo la prima opzione terapeutica, ma gravata da una serie di inconvenienti: danno cutaneo permanente a livello del sito donatore che può essere fonte di dolore e oggetto di infezione, limitata estensione dell'area disponibile, scarsa compliance del paziente, specie se anziano. In questo

contesto si inseriscono i prodotti di ingegneria tessutale sotto forma di equivalenti cutanei, cute e derma omologhi, sostituti dermici¹⁰.

Tali prodotti devono possedere proprietà importanti: protezione contro l'infezione e la perdita di liquidi, flessibilità e adattabilità al letto dell'ulcera, resistenza alle forze di trazione, assenza di reazioni immunologiche, fungere da matrice naturale per la formazione di tessuto di granulazione, proliferazione di fibroblasti, angiogenesi, riepitelizzazione¹¹.

Le matrici dermiche sono prodotti di ingegneria tessutale, di origine umana o animale, decellularizzati (per evitare fenomeni infiammatori e immunologici) che posseggono la capacità di riprodurre le funzioni strutturali, biomeccaniche e biochimiche della matrice extracellulare e quindi costituire un substrato idoneo per una rapida colonizzazione da parte delle cellule dell'ospite. Le matrici combinano molteplici componenti di derivazione animale (bovina, porcina) come collagene, elastina e glicosaminoglicani e sono trattati con processi di cross-linking per aumentarne la stabilità meccanica. Essendo permeabili, molte di esse presentano uno strato esterno di silicone, che agisce come epidermide temporanea e ha la funzione di proteggere dalle infezioni e controllare le perdite di fluidi dall'ulcera. Possono essere poi rimosse e sostituite da un innesto autologo.

Esse permettono un processo ripartivo ottimale con riduzione della componente fibrotica della cicatrice¹².

Al fine di fornire criteri di scelta di facile applicabilità è stato proposto di recente un sistema di classificazione dei sostituti dermici basato sui seguenti parametri: cellularità (cellulare o acellulare), strato (singolo o doppio), regione sostituita (epidermide, derma o entrambe), materiale usato (naturale, sintetico o entrambi), permanenza in base alla biodegradabilità (temporanea o permanente)¹³.

Per quanto concerne i risultati, due differenti trials controllati randomizzati, che mettevano a confronto nel trattamento di ulcere vascolari una matrice acellulare naturale con una medicazione tradizionale e con una matrice acellulare artificiale, hanno entrambi documentato una più rapida e completa guarigione nei pazienti trattati con innesto di matrice naturale¹⁴.

Una recente revisione sistemica pone l'accento sulla necessità di ottenere maggiori dati per esprimere un giudizio definitivo sull'efficacia delle matrici acellulari, soprattutto nei pazienti con piede diabetico e ulcere ischemiche, mentre una evidenza, anche se non di alto grado, esiste per le ulcere venose¹⁵.

Il protocollo di trattamento che adottiamo presso la Divisione di Chirurgia Vascolare dell'Aurelia Hospital di Roma, per il trattamento di ulcere di varia eziologia, prevede un accurato inquadramento clinico, studio ecocolordoppler ed esame colturale del fondo della lesione. Una volta trattata la patologia di base e firmato il consenso informato, in anestesia periferica i pazienti sono sottoposti a debridement dell'ulcera con bisturi ad acqua e innesto di matrice dermica. Utilizziamo una matrice formata da uno strato di atelocollagene

G. Guarnera, R. Borioni, L. Fratticci, P. E. Mollo, F. Pomella, S. Bilancini, M. Lucchi - "Attualità in tema di debridement e innesti di matrice dermica"

derivato da tendine porcino, di circa 3 mm di spessore, con pori di 60-110 micron di diametro, foggata a rete e rinforzata da uno strato esterno di silicone (Pelnac, prodotta da Gunze Ltd e distribuita in Italia da Siad). Questa matrice consente una gestione agevole dell'essudato e una buona aderenza al fondo della lesione, mentre lo strato esterno di silicone consente di ottenere un rinforzo della forza tensile del materiale e una protezione dall'infezione¹⁶ (Fig. 1a, 1b, 1c, 1d, 1e).



Fig. 1a. Ulcera post-traumatica infetta



Fig. 1b. Aspetto del fondo della lesione dopo debridement con bisturi ad acqua



Fig. 1c. Innesto di matrice dermica fenestrata, con strato esterno di silicone



Fig. 1d. Controllo dopo una settimana dall'innesto: la matrice è ben adesa al fondo



Fig. 1e. Controllo dopo 20 giorni: è presente un nuovo tessuto dermico vitale

In alcuni casi, dopo l'applicazione di matrice dermica è stata praticata terapia a pressione negativa per favorire l'attecchimento dell'innesto, che è avvenuto rapidamente e completamente, in accordo con altre esperienze riportate in letteratura¹⁷.

I pazienti sono controllati dopo 5 giorni dall'innesto, 10 giorni per la rimozione degli eventuali punti di ancoraggio, 20 giorni per constatare l'avvenuto distacco dello strato esterno di silicone e poi con periodicità variabile per controllare lo sviluppo del nuovo tessuto dermico e lo stato di avanzamento del processo di riepitelizzazione. In relazione ai reperti viene valutata la migliore scelta terapeutica: continuare la gestione della lesione con medicazioni o praticare un innesto epidermico.

BIBLIOGRAFIA

1. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Rep Reg* 2000; 8: 347-52.
2. Sibbald RG, Williamson D, Orsted HL. Preparing the wound bed-debridement, bacterial balance and moisture balance. *Ost Wound Manag* 2000; 46: 14-35.
3. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Rep Reg* 2003; 11: 1-28.
4. AA vari. Wound Bed Preparation nella pratica clinica. Documento di posizionamento European Wound Management Association. London: MEP Ltd, 2004.

5. Ferrer-Sola M, Sureda-Vidal H, Altimiras-Roset J, et al. Hydrosurgery as a safe and efficient debridement method in a clinical wound unit. *J Wound Care* 2017; 26: 593-9.
6. Bekara F , Vitse J, Fluieraru S, et al. New techniques for wound management: A systematic review of their role in the management of chronic wounds. *Arch Plast Surg* 2018; 45: 102-10.
7. Apelqvist J, Willy C, Fagerdahl A, et al. Negative pressure wound therapy. Overview, challenges and perspectives. *J Wound Care* 2017; 26 (3, Suppl. 3): S1-S113.
8. Strohal R, Apelqvist J, Dissemond J, et al. EWMA document: Debridement. *J Wound Car* 2013; 22 (Suppl. 1): S1-S52.
9. Cullen B, Watt PW, Lundqvist C, et al. The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 1544-56.
10. Guarnera G. *Ulcere vascolari degli arti inferiori*. Torino: Minerva Medica, 2015.
11. Van der Veen V, van der Wal M, van Leeuwen M, Ulrich M, Middelkoop E. Biological background of dermal substitutes. *Burns* 2010; 36: 305.
12. Greaves NS, Iqbal SA, Hodgkinson T, et al. Skin substitute-assisted repair shows reduced dermal fibrosis in acute human wounds validated simultaneously by histology and optical coherence tomography. *Wound Repair Regen* 2015; 23: 483-94.
13. Davidson-Kotler E, Sharma V, Kang NV, García-Gareta E. A universal classification system of skin substitutes inspired by factorial design. *Tissue Eng Part B Rev* 2018; 24: 279-88.
14. Piaggese A, Lauchli S. Advanced therapies in wound management. *J Wound Care* 2018; 27: 23-30.
15. Greer N, Forman NA, MacDonald R, et al. Advanced wound care therapies for nonhealing diabetic, venous and arterial ulcers: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 159: 532-42.
16. Guarnera G, Mollo PE, Pomella F, Borioni R. Processi riparativi e ulcere cutanee: il ruolo dei sostituti dermici. *Hi Tech Derm* 2018; 1: 13-7.
17. Eo S, Kim Y, Cho S. Vacuum-assisted closure improve the incorporation of artificial dermis in soft tissue defects: Terudermis and Pelnac. *Int Wound J* 2011; 8: 261-7.

*Prof. Giorgio Guarnera, Prof. Raoul Borioni, Dott.ssa Laura Fratticci, Chirurgia Vascolare, Aurelia Hospital, Roma

**Dott. Pierluigi Edgard Mollo, Servizio di Angiologia Medica, Casa di Cura INI, Divisione Città Bianca, Veroli, Frosinone

***Dott.ssa Federica Pomella, Servizi Ambulatoriali Specialistici, Branca Angiologia, ASL Frosinone

****Dott. Salvino Bilancini, Dott. Massimo Lucchi, Angiologia Medica, Centro J.F. Merlen, Frosinone

Per la corrispondenza: gguarnera@tiscali.it

Ruolo del chirurgo plastico nel trattamento delle estese perdite di sostanza

A. Montagnese

L'intervento del chirurgo plastico nel trattamento delle estese perdite di sostanza avviene quando tutti i precedenti interventi sono falliti o quando l'entità delle lesioni è tale da compromettere la sopravvivenza del paziente. Quindi riguarda perdite di sostanza complesse con esposizione di strutture nobili quali: vasi, nervi, strutture ossee o lesioni molto estese che in pazienti molto defedati potrebbero comportare squilibri elettroliti, ematochimici o portare a morte per setticemia.

Il chirurgo plastico può intervenire su questo tipo di lesione attraverso l'utilizzo di: innesti, lembi pedunculati o lembi liberi microchirurgici.

Innesti

L'innesto cutaneo è un trapianto di cute OMOLOGA (dallo stesso paziente) o ETEROLOGA (da cadavere) che viene utilizzata per coprire perdite di sostanza cutanee superficiali o dermo-epidermiche.

Questo intervento consente di impedire le perdite di acqua, di elettroliti e soprattutto delle proteine; di mantenere una temperatura corporea adeguata; di svolgere una funzione di barriera contro agenti fisici e microbiologici e ridurre o eliminare il dolore.

Lembi

Un lembo è costituito da uno o più tessuti (fascia e cute, muscolo e cute, osso + muscolo e cute....) che vengono trasferiti da una regione donatrice ad una ricevente, dotati di una vascolarizzazione propria proveniente da un peduncolo.

Servono a fornire un'efficiente riparazione in termini estetico-funzionali perché sfruttano l'elasticità dei tessuti delle zone circostanti alla lesione distribuendo vettorialmente le forze di trazione sulle suture¹.

I lembi possono essere:

RANDOM

PEDUNCOLATI

MICROCHIRURGICI

Lembi a vascolarizzazione random

I lembi a pattern di vascolarizzazione random vengono allestiti nei distretti corporei dove si trova una ricca rete vascolare che non ha un decorso standardizzato o noto.

La vitalità del lembo è assicurata da collaudati principi di geometria cutanea, sulla base dei quali il lembo viene progettato attentamente.

Il peduncolo dei lembi random è generalmente più largo rispetto al peduncolo dei lembi assiali, poiché aumentando la larghezza del peduncolo aumenta la probabilità di includere in esso un maggior numero di vasi³.

Lembi peduncolati

I lembi peduncolati sono costituiti da porzioni di tessuto a vascolarizzazione assiale.

Il lembo viene disegnato attorno ad un vaso perforante muscolo-cutaneo o fascio-cutaneo .

La localizzazione del vaso condiziona la FORMA, la SEDE, la DIMENSIONE ed il GRADO DI ROTAZIONE ED AVANZAMENTO del lembo⁵.

Lembi liberi microchirurgici

I lembi liberi sono segmenti di tessuto cutaneo o muscolo-cutaneo o fascio-cutaneo o muscolare o composito (osteo-muscolare), basati su di un sistema artero-venoso specifico che viene anastomizzato ai vasi dell'arcata ricevente con tecniche di microchirurgia².

Vengono utilizzati per riempire una perdita di sostanza dove non c'è alternativa di utilizzare tessuti locali o comunque dove c'è necessità di apportare tessuti vascolarizzati al fine di bonificare i siti d'impianto e fornire una appropriata copertura in zone di sollecitazioni e carichi (come il tallone, il ginocchio, ecc...).

L'allestimento di questi lembi richiede un corretto studio dell'apparato artero-venoso della zona ricevente ed un'appropriata terapia antitrombotica può supportare la sopravvivenza del lembo⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Nicoletti G. Lembi cutanei ischemici ed ozonoterapia. <https://slideplayer.it/slide/590600/>
2. Zhu Z, Wang X, Huang J, et al. Mechanical versus hand-sewn venous anastomoses in free flap reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2018; 141: 1272-81.
3. Weber R, Silver A, Williams SJ, et al. Random flap survival with hyperbaric oxygen: daily versus twice-daily treatments. *Undersea Hyperb Med* 2018; 45: 157-64.
4. Smit JM, Negenborn VL, Jansen SM, et al. Intraoperative evaluation of perfusion in free flap surgery: a systematic review and meta-analysis. *Microsurgery* 2018; 38: 804-18.
5. Prohaska J, Cook C. Flaps, Rotation. 2018, StatPearls.com. <https://www.statpearls.com/as/integument/28649/>

Dr.ssa Antonella Montagnese, U.O. Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: antonellamontagnese74@gmail.com

Conferenza

5 giugno 2018

L'iperuricemia: una vecchia conoscenza riconsiderata

C. Di Veroli

Introduzione.

Per *fattore di rischio cardiovascolare* s'intende una "variabile attiva che nel tempo sia in grado di incrementare in modo rilevante la probabilità che una specifica malattia si sviluppi in un gruppo di persone esposte a tale elemento, rispetto ad un altro gruppo non esposto". Tuttavia, non è né causa necessaria, né sufficiente di malattia. Attualmente possono essere distinti in:

1. Fattori di rischio non modificabili, come il sesso, l'età, la genetica, la positività cardiovascolare dell'anamnesi familiare, ecc.
2. Fattori di rischio modificabili da opportuni trattamenti che possono a loro volta essere distinti in:
 - a. Maggiori, ove il legame con il danno è alto e la probabilità statistica è ben definita: diabete, dislipidemia, fumo ed ipertensione arteriosa.
 - b. Minori, ove il rapporto con il danno cardiovascolare è meno sicuro e statisticamente meno certo: omocisteinemia, iperuricemia, frequenza cardiaca, indici spirometrici alterati, sedentarietà, ecc.

Un fattore di rischio, quindi, aumenta la probabilità che si realizzi una malattia, nel nostro caso, cardiovascolare. Dai fattori di rischio si può transitare lentamente e progressivamente verso un danno d'organo, in un primo tempo *sub-clinico*, quindi non sintomatico, e successivamente sintomatico, che potrebbe progredire nel tempo sino all'*exitus*, se non opportunamente trattato.

Nel contempo però è difficile che un soggetto abbia un solo fattore di rischio cardiovascolare. Essi tendono prima o poi a presentarsi in maniera associata (*cluster*) ed integrata nelle stesse persone con effetto sinergico verso il danno clinico. La presenza di più fattori di rischio cardiovascolare, escludendo il fumo, è stata dimostrata con la clinica e con la presenza di legami genetici, che prima o poi tenderanno con differenti modulazioni a comparire insieme.

E l'iperuricemia?

Sino ad un recente passato l'iperuricemia veniva considerata un fattore di rischio cardiovascolare minore, probabilmente perché aveva un numero limitato di studi epidemiologici e clinici, ma anche perché ha sempre ricevuto poca considerazione.

Infatti, è sempre stata valutata in modo settoriale e subordinata ad altre condizioni, come l'ipertensione arteriosa, la sindrome metabolica, la cardiopatia ischemica, lo *stroke*, ecc.

In tempi relativamente recenti, invece, diversi studi di epidemiologia e sperimentali, hanno iniziato a fornire alcuni interessanti razionali probabilistici per un rapporto favorevole con il danno cerebrale, cardiaco e/o renale. Inoltre, l'iperuricemia tenderebbe a combinarsi con i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (specie con quelli maggiori) incrementandone la lesività, ed in più si ritiene che abbia una propria potenzialità di danno cardiovascolare. Infine, a conferma, è da tener presente che un aumento dell'uricemia è praticamente sempre presente nei soggetti con sindrome metabolica.

Uricemia e metabolismo.

Il metabolismo delle purine esogene (alimentazione) ed endogene (adenina e guanina del DNA), dopo alcune trasformazioni arriva a formare una sostanza idrosolubile (allantoina) e dopo altri passaggi terminali si formano ammoniaca (NH_3) ed anidride carbonica (CO_2) (Fig. 1). Il precursore acido urico è meno solubile con una concentrazione plasmatica di 2-2,5 mg/dl. D'altro canto, nell'uomo, nelle grandi scimmie o primati (*Chimpanzee, Gibbone, Gorilla, Orango*) e nel cane dalmata i valori non patologici sono più alti (4-6 mg/dl).

Tale difformità è espressione di una lenta, ma progressiva mutazione temporale, con il risultato ultimo di una perdita di attività del gene dell'*enzima urato-ossidasi o uricasi* (enzima che degrada l'acido urico in allantoina) (Fig. 1). In particolare, per l'uomo si tradusse in modo progressivo in un vantaggio. Infatti, secondo alcuni studi di paleontologia genetica, fu ipotizzato che questa lenta e graduale sottrazione dell'enzima uricasi si dovrebbe con buona probabilità collocare durante il Miocene (10-20 milioni di anni fa). In questo lungo periodo l'uricemia nell'uomo aumentò progressivamente in relazione all'assunzione della posizione ortostatica, condizione che ha fatto rendere inefficace l'attività dell'uricasi. Tale postura infatti implicava la presenza di una maggiore quantità di sodio plasmatico che non era necessaria in precedenza, ovvero prima dell'ortostatismo perché ci si alimentava in prevalenza di vegetali e frutta che sono poveri in sodio. *L'acido urico più elevato forse ha vicariato la bassa sodiemia, almeno in un primo momento. Successivamente, grazie ad un'alimentazione carnea, si sarebbe introdotta una maggiore quantità di sodio necessario all'incremento dei valori pressori.*

È stato un evento positivo, in quanto l'acido urico (acido debole e composto organico eterociclico) nell'ambito dei suoi valori normali nell'organismo:

1. effettua un'attività *antiossidante*, che protegge dall'attacco dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS), prolungando in tal modo l'aspettativa di vita e diminuendo, sembrerebbe, anche l'incidenza di forme tumorali;
2. proviene dal catabolismo delle basi puriniche endogene (adenina e guanina) ed esogene (alimentazione), (Fig. 1) in quei tessuti ove è presente l'enzima xantina-ossidasi (fegato, rene, cuore ed intestino tenue) e viene eliminato per 3/4 circa per via renale ed un'altra quota attraverso la via intestinale. Nel plasma è presente sotto forma ionizzata (urato), ma si ritrova pure nei liquidi *extra*-cellulari e sinoviali. Con un pH di 5,4 gli urati sono presenti al 98% come urato monosodico.

La *xantina-ossidoreduttasi* trasforma l'ipoxantina in acido urico (Fig. 1) e contiene due principali attività enzimatiche in una sola catena proteica. In relazione alla sua formulazione chimica può pertanto esprimersi con una:

1. attività Xantina-Deidrogenasi (XDH), come avviene nel fegato o nell'intestino (*in vivo*), in questo caso ha la funzione di *conversione dell'ipoxantina in acido urico* in condizioni normali;
2. attività Xantina-Ossidasi-Reduttasi (XOR) (*in vitro e in vivo*), che costituisce il *substrato di azione dei farmaci* quando esiste una eccessiva produzione di acido urico. Studi sperimentali hanno evidenziato che l'attività di XOR possiede anche altre funzioni, tra cui ricordiamo:
 - a. la *prima è fisiologica* e promuove la diversificazione cellulare e l'adipogenesi;
 - b. la *seconda è patologica* e consiste nella trasformazione dei macrofagi in «*foam cell*» e nell'accumulo di grasso (obesità);
 - c. la *terza si attiva* per motivi genetici o per una abbondanza di un substrato favorevole la presenza di ROS.

In corso di *stress* ossidativo o di fenomeni di ischemia-riperfusion e a livello tissutale, le modificazioni metaboliche indotte da questi processi trasformano la XDH in XOR. Quest'ultima continua a produrre acido urico, ma genera pure radicali superossidi che trasformandosi in perossido d'idrogeno favorisce uno stato di citotossicità. L'incremento dell'attività di XOR (*xantino-ossido-reduttasi*) a livello endoteliale, in particolare, facilita lo *stress* ossidativo e la risposta infiammatoria, favorendo lo stato aterosclerotico con le successive conseguenze. Questa risposta è ovviamente modulata dalla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, specie di quelli maggiori.

I livelli plasmatici dell'acido urico sono bassi nell'infanzia ed aumentano dopo la pubertà raggiungendo valori nell'adulto, cosiddetti normali, compresi tra 3 e 6 mg/dl nel sesso maschile; nel sesso femminile soltanto in *post-menopausa* raggiungono tali valori (in età *pre-menopausale* gli estrogeni incrementano la *clearance* renale dell'acido urico, per cui l'uricemia è bassa). Molti laboratori considerano normali i valori dell'uricemia sino a 7 mg/dl. In realtà è un valore elevato, in quanto la solubilità degli urati è intorno a 6,8 mg/dl per cui al di sopra di questi valori tende a depositarsi nei tessuti con le varie complicanze. Vi sono inoltre alcuni farmaci che incrementano l'acido urico nel plasma (come l'ASA) oppure lo eliminano per via tubulare. Il trattamento con diuretici in particolare costituisce una delle cause di iperuricemia nell'anziano, riconducibile ad una combinazione tra una deplezione di volume ed una diminuzione della secrezione tubulare di acido urico.

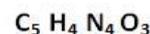
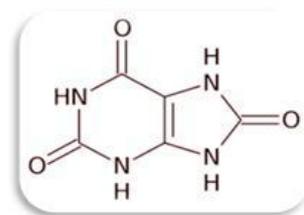
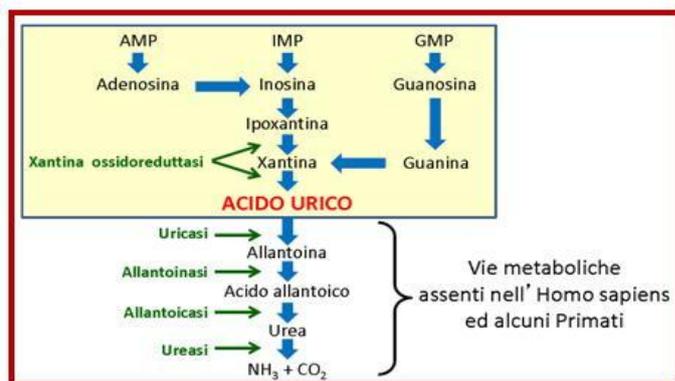
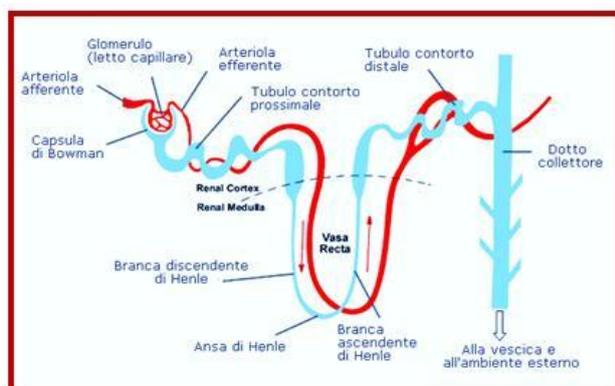


Fig. 1. La via metabolica delle purine. Dalle basi puriniche all'allantoina, attraverso gli enzimi xantina-ossidoreduttasi (xantina-acido urico) ed urato-ossidasi o uricasi (acido urico-allantoina). A questo punto, attraverso altri passaggi enzimatici, si giunge all'ammoniaca (NH₃) e all'anidride carbonica (CO₂). Nell'uomo, nei primati e nel cane dalmata la via metabolica si ferma all'acido urico, mancando i successivi passaggi. Viene riportata a lato la formula chimica dell'acido urico.

In sintesi riportiamo nella Fig. 2 l'eliminazione renale dell'acido urico. È opportuno però considerare che molti fattori condizionano la *clearance* renale dell'acido urico (urato): il riassorbimento tubulare di glucosio, fosfati, calcio, sodio, bicarbonati, secrezione di acidi organici; gli estrogeni, il flusso plasmatico renale, ecc.



1. L'acido urico, idrosolubile e con un basso legame proteico, passa attraverso il letto capillare del *glomerulo* (100%).
2. Il 95% circa si riassorbe dal *tubulo contorto prossimale* in modo attivo con l'URAT-1 (trasportatore di anioni organici), che viene regolato da un sistema genetico.
3. Il 50% viene eliminato nel *tubulo contorto distale*.
4. Il 40-45% viene riassorbito (*post-secretorio*).
5. *Escrezione finale* di 300-800 mg/die, circa l'8-12%, con un riassorbimento finale del 90% circa.

Fig. 2. In modo sintetico si rappresenta l'eliminazione renale dell'acido urico. Si consideri che molti fattori possono condizionare la *clearance* renale dell'acido urico (urato): riassorbimento tubulare di glucosio, fosfati, calcio, sodio, bicarbonati; secrezione di acidi organici; estrogeni (aumentano l'escrezione renale di acido urico); flusso plasmatico renale, ecc.

Sindrome malformativa di Lesch-Nyhan o gotta giovanile.

Sono state identificate alcune sindromi malformative legate ad importanti difetti metabolici dell'acido urico. A titolo di esempio si ricorda la "*Sindrome di Lesch-Nyhan*" (iperuricemia ed encefalopatia). La sindrome è dovuta alla mancanza dell'enzima HGPRT (*ipoxantina-guanina-fosfo-ribosil-transferasi*, che è ubicato nel cromosoma X), determinando un *deficit* di attività della *fosfo-ribosil-transferasi ipoxantina-guanina*, che ha la funzione di inibire la sintesi delle basi puriniche. Questo difetto comporta la mancanza di

controllo lungo la via principale di sintesi causando, sia un accumulo di prodotti purinici, che del loro catabolismo (acido urico).

Si vengono così a determinare importanti depositi di urati con diffuse alterazioni vascolari. Colpisce in prevalenza bambini di sesso maschile dopo il sesto mese di vita, inducendo: ritardo psicomotorio, coreo-ateosi, grave ritardo mentale, vertigini, disartria, presenza di una «sabbia giallognola» (urati) nei pannolini, iper-riflessia tendinea, spasmo degli estensori del tronco, arresto dell'accrescimento, aggressività verso gli altri e verso se stessi con gravi mutilazioni per il continuo mordersi la lingua e le labbra (probabilmente per anomalie del metabolismo di dopamina e serotonina). L'uricemia è >100 mg/dl alla nascita e la litiasi uratica è una manifestazione precoce con superinfezioni, nefropatia cronica ed in seguito presenza di tofi e di manifestazioni articolari.

Incremento dell'acido urico.

L'iperuricemia può essere indotta da problemi metabolici oppure favorita da alcune alterazioni dell'organismo come una lisi cellulare (rabbdomiolisi, trattamento di forme tumorali) o un aumento del riassorbimento tubulare (contrazione di volume per l'assunzione di diuretici). In ogni caso l'incremento plasmatico dell'acido urico determina alcuni effetti:

1. un'iperuricemia senza sintomi o con manifestazione gottosa. In queste circostanze in genere è presente un *deficit* del metabolismo renale dell'acido urico (per filtrazione glomerulare, secrezione tubulare e/o aumentato riassorbimento) con un'eccessiva ritenzione finale;
2. se il paziente non viene trattato si realizzano nell'organismo importanti danni diretti e/o indiretti.

Una iperuricemia può essere prodotta o favorita da alcuni fattori scatenanti, come gli eccessi alimentari (in particolare, il pesce azzurro e le sostanze ricche in zuccheri, come il fruttosio), l'abuso di alcol, il digiuno protratto, alcuni farmaci (diuretici, ecc.). Spesso, quindi non sempre, all'aumento dell'uricemia può conseguire una manifestazione gottosa.

La gotta è una malattia metabolica, determinata da un cronico aumento dell'uricemia, che colpisce in modo più frequente il sesso maschile generalmente con oltre 40-45 anni ed il sesso femminile in età *post-menopausale*. Si può presentare, se non opportunamente trattata ovvero nella sua storia naturale, a causa di una deposizione di cristalli con una o nel tempo con più manifestazioni artritiche:

1. a livello articolare, con uno stato di infiammazione (artrite);
2. a livello sottocutaneo, con la presenza di infiammazione e tofi, cioè delle tumefazioni nodulari, asimmetriche e non dolenti, formate da cristalli di urato mono-sodico posti in una matrice amorfa; la cute diventa tesa, lucida, sottile e se si dovesse ulcerare, fuoriuscirebbe in prevalenza una sostanza bianca e gessosa;
3. a livello renale, con depositi di urato nel parenchima e nelle vie urinarie.

Nella storia naturale della gotta (patologia poligenica e molto complessa) i sintomi il più delle volte iniziano durante la notte (circa tra le ore 01-03) con un dolore acuto (intollerabile è l'aderenza con le lenzuola!). L'articolazione metatarso-falangea di un alluce è la prima ad essere colpita e si presenta arrossata, calda e tumefatta. Una volta superata la crisi, a livello dell'alluce in genere sopraggiunge del prurito seguito da una desquamazione più o meno evidente. Nel tempo questa manifestazione, se non opportunamente trattata, si andrà sempre più ad estendere ad altre articolazioni.

L'iperuricemia, *non più con un'attività antiossidante* come brevemente considerato, diviene pro-infiammatoria e favorisce la disfunzione endoteliale. Questa esprime un precoce danno vascolare *intra-* ed *extra-*parenchimale con il risultato ultimo di una ridotta vasodilatazione per riduzione dell'azione dell'ossido nitrico, favorendo così l'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone. La presenza plasmatica di uno o più fattori di rischio cardiovascolare induce modificazioni *redox* a livello delle cellule endoteliali e della trascrizione genetica dei leucociti (monociti e T-linfociti), sia rendendoli ipersensibili ai normali stimoli, con il risultato di una maggiore adesività ed infiltrazione a livello endoteliale, sia favorendo una risposta patologica con increzione di citochine e di altre sostanze. Si vengono quindi a produrre un incremento di molecole ad attività flogistica (PCR, interleuchina-6 ed altre), fattori di crescita, chemochine (MPC-1 - *monocyte-chemotactic-protein-1*) ed enzimi. Alcuni *trial* clinici hanno a questo proposito evidenziato che il cronico aumento dell'uricemia, con e senza deposito di cristalli, costituisce un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari (*ictus, infarto del miocardio, nefropatia, arteriopatie*). Infatti, l'associazione tra iperuricemia cronica e patologie cardiovascolari sono espressione, oppure facilitate nella loro manifestazione, da questa ridotta attività dell'ossido nitrico (NO) che favorisce uno stato di vasocostrizione.

L'iperuricemia, come abbiamo già osservato, facilmente coesiste con altri fattori di rischio cardiovascolare, specialmente maggiori, e spesso è parte integrante della sindrome metabolica, vuoi in modo diretto, vuoi in sinergia con gli altri fattori di rischio, come dimostrato da numerosi studi.

Iperuricemia e sindrome metabolica.

L'aumento dell'acido urico, se non opportunamente trattato, nella sua storia naturale è fortemente legato alla sindrome metabolica. Infatti, in vari modi è collegato ai vari fattori di rischio cardiovascolare, specie maggiori, e nel contempo anche allo sviluppo del danno d'organo con i successivi eventi (*continuum cardiovascolare, per uno stato di infiammazione generalizzata e costante*). Secondo la predisposizione genetica si può presentare in modi e tempi diversi: inizialmente da solo, per associarsi successivamente agli altri fattori di rischio cardiovascolare, oppure aumentare in un secondo tempo dopo la presenza emodinamica e/o plasmatica degli altri fattori di rischio.

Secondo studi prospettici (n=8) su un totale di 32.016 soggetti iperuricemici, il 9,15% (n=2.930) ha presentato nel tempo un diabete di tipo 2. Questo dato dimostra come l'insulina giochi un ruolo importante perché ostacola a livello tubulare l'eliminazione dell'acido urico. L'iperinsulinemia inoltre in tempi diversificati e in vari

modi si accompagna ad altre manifestazioni che sono proprie della sindrome metabolica (ipertensione arteriosa, eccesso ponderale, diabete di tipo 2 e/o dislipidemia). Alcuni studi hanno dimostrato nell'animale lo sviluppo della sindrome metabolica e, in parallelo, un'alterazione endoteliale che possono essere evitate/ridotte con ipouricemizzanti che inducono una riduzione/normalizzazione, favorendo così l'azione antiossidante. Altre evidenze hanno documentato, come già sottolineato, che l'iperuricemia favorisce a livello degli adipociti flogosi e processi ossidativi, mentre la XOR (attività xantino-ossidasi-reduttasi) è presente pure negli adipociti favorendo e potenziando l'adipogenesi.

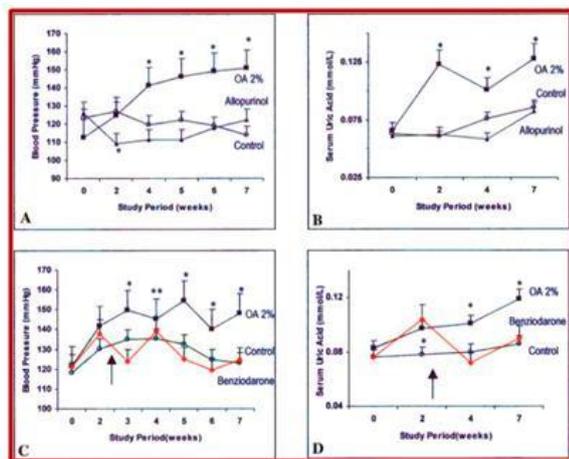
Nei soggetti con ipertensione arteriosa un progressivo aumento dell'uricemia "preannuncia" un diabete di tipo 2. Lo "**Studio MAGIC**" (*Microalbuminuria A Genova Investigation on Complications*) ha evidenziato a questo proposito che per ogni incremento di 1 mg/dl di uricemia vi è un aumento del 17% per lo sviluppo di un diabete del 2° tipo. La logica consisterebbe in una dieta abbondante ricca in fruttosio che farebbe aumentare l'insulino-resistenza e favorirebbe la glomerulosclerosi a partire dall'arteria glomerulare afferente. Sono state anche ben documentate correlazioni positive tra BMI, peso, adiposità viscerale, HOMA-test, ipertensione arteriosa, dismetabolismo, insulinemia, spessore del miocardio verso l'incremento dell'uricemia.

Iperuricemia ed ipertensione arteriosa.

Tra i fattori di rischio cardiovascolare più importanti che sono presenti nella sindrome metabolica, abbiamo già visto, c'è l'ipertensione arteriosa. L'associazione tra lo stato ipertensivo e l'iperuricemia è stata riscontrata da più di un secolo (ipertesi con iperuricemia 25-40%, ipertesi con malattia gottosa 25-50%). Secondo alcuni studi un aumento dell'uricemia anticiperebbe (specie nell'età giovanile) l'ipertensione essenziale, ma non quella secondaria. *Grayson e coll.* nel 2011 riscontrarono, confermando, che l'iperuricemia costituiva un fattore di rischio indipendente per l'ipertensione con una relazione lineare e positiva tra l'acido urico e la pressione sistolica, sia nei soggetti bianchi, che negli afro-americani. Un sottogruppo del *Framingham Heart Study* mostrò che l'iperuricemia favoriva l'ipertensione e un aumento dell'acido urico di 1,3 mg/dl era associato in modo lineare allo sviluppo di ipertensione e/o ad un suo aggravamento. Nello "**Studio MRFIT**" (*Multiple Risk Factor Intervention*) i normotesi di sesso maschile con livelli di acido urico superiori a 7 mg/dl presentavano un aumento dell'80% del rischio di ipertensione e tale associazione era più frequente nei giovani.

Gli eventi gottosi sono maggiormente presenti negli ipertesi, specie se anziani (≥ 65 anni). Infatti, l'ipertensione, con la mediazione dell'acido urico elevato, probabilmente è indotta da fattori genetici e/o ambientali oppure da un ridotto numero di nefroni o da un eccessivo introito di fruttosio o da un'alimentazione in prevalenza purinica. A sua volta l'iperuricemia favorisce l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e può inibire il rilascio dell'ossido nitrico. In ogni caso una vasocostrizione renale può contribuire a determinare ipertensione arteriosa con le conseguenze che ciò comporta.

Per dare un razionale a tale relazione sono stati effettuati alcuni studi sui ratti. La Fig. 3 considera gli effetti sulla pressione sistolica quando viene dato un inibitore farmacologico dell'uricasi (acido ossonico) ed allopurinolo (A e B). Si noti nella figura che quando viene somministrato un prodotto uricosurico (benziodarone), si ottiene una riduzione della pressione arteriosa e dell'uricemia (C e D). Inoltre, nei ragazzi ipertesi con iperuricemia l'assunzione di allopurinolo verso placebo determina una normalizzazione dell'uricemia ed una significativa riduzione pressoria. Un'ulteriore indagine ha evidenziato però che nel tempo si realizza un danno microvascolare di tipo aterosclerotico, che probabilmente altera tale rapporto.



1. In A e B è stata aggiunto acido ossonico (OA) (inibitore farmacologico dell'uricasi *che induce uno stato di iperuricemia*) nella dieta al 2% ed è stato somministrato allopurinolo.
2. Non è stato evidenziato un incremento della pressione arteriosa (A) ed un aumento dell'uricemia (B).
3. In C e D, quando è stato somministrato benziodarone, vi è stato un effetto simile (decremento) della pressione arteriosa (C) e dell'uricemia (D).
4. In questi ratti il benziodarone è stato aumentato da 10 a 15 mg/kg al giorno e somministrato per 2 settimane (freccia).

Fig. 3. Effetti sulla pressione arteriosa sistolica di ratti trattati con allopurinolo, quando viene effettuata una inibizione dell'uricasi con acido ossonico. Quando tutti i ratti dall'esperimento 2 e 3 (n=69) sono stati analizzati (non in figura) è stata evidenziata una correlazione significativa e positiva tra l'uricemia e la pressione arteriosa sistolica.

Lo “**Studio PIUMA**” (**Progetto Iperensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale**) ha seguito e studiato per 12 anni (media 4 anni) l'andamento dell'uricemia ed il rischio cardiovascolare in 1.720 ipertesi essenziali, non trattati e di entrambi i sessi che non presentavano patologie cerebrali, renali, cardiovascolari e tumorali. Lo studio ha dimostrato che un incremento dei quartili dell'uricemia determina un aumento significativo di morbosità e mortalità cardiovascolare ed una crescita significativa di eventi per tutte le cause.

Altri studi clinici effettuati nei giovani hanno evidenziato con il trattamento dell'uricemia una riduzione anche della pressione arteriosa elevata. In sintesi riportiamo:

1. un elevato valore di acido urico plasmatico è stato osservato nel 90% circa degli adolescenti con ipertensione essenziale con una correlazione positiva, sia con la sistolica, che con la diastolica. La riduzione dell'acido urico al di sotto di 5 mg/dl si correlava ad una diminuzione dell'ipertensione arteriosa nell'86% dei soggetti.

2. ragazzi iperuricemici con ipertensione di 1° grado di recente diagnosi (PAS 140-159 e/o PAD 90-99 mmHg) trattati per 14 giorni con allopurinolo hanno avuto una normalizzazione dei valori pressori nel 67% dei casi a confronto dei soggetti che assumevano il placebo.

Iperuricemia e danni cerebro-cardio-vascolari.

Alcuni Autori hanno rilevato a livello *sub-clinico* una significativa e positiva correlazione tra l'iperuricemia cronica verso l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'aumento dello spessore intima-media (IMT) nel sistema carotideo e la presenza di placche a livello dell'aorta, delle arterie renali e dei vasi periferici (sistemi carotideo e degli arti inferiori). Altri studi hanno dimostrato con significatività statistica che l'iperuricemia correla in modo positivo e significativo con: la fibrillazione atriale, lo scompenso cardiaco, gli eventi coronarici, la mortalità cardiovascolare e tutte le cause di tipo cardiovascolare.

Alcune osservazioni hanno anche puntualizzato una correlazione positiva e significativa con un andamento elevato dell'uricemia e la presenza di patologia ictale, di declino cognitivo sino alla demenza vascolare. Tali rapporti sembrerebbero più marcati nel sesso femminile e nei soggetti con altri fattori di rischio e/o con pre-esistenti patologie cardiovascolari, come spesso si presentano nella sindrome metabolica. I soggetti che assumevano farmaci per altre patologie, ma con effetti ipouricemizzanti (come losartan e atorvastatina), presentavano meno problemi cerebro-cardio-vascolari, come dimostrato nello "**Studio LIFE**" (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study*) su 1.195 soggetti con ipertrofia ventricolare sinistra.

È stato anche documentato che nella persona anziana l'iperuricemia, moderata o lieve che sia, e a cui sono stati effettuati *test* della funzione esecutiva, è causa di una riduzione dell'elaborazione ed in particolare delle memorie di lavoro, verbali e visive. La patogenesi di tali modificazioni sarebbero da ascrivere alle alterazioni vascolari secondarie alla disfunzione endoteliale, proprie dello stato iperuricemico.

Sono stati osservati durante sette anni 1.017 soggetti con diabete del 1° tipo (maschi 551, femmine 466) tra i 45 e i 64 anni ed è stata valutata la progressiva incidenza percentuale di *stroke* (fatali e non fatali) in relazione diretta con l'andamento dell'uricemia espressa in quartili ($\mu\text{mol/l}$).

Lo "**Studio ROTTERDAM**" è stato effettuato su soggetti di entrambi i sessi ($n=4.385$; età media 55 anni) senza pregresse patologie ictali e malattie cardio-coronariche. Il *follow-up* è stato di 8,4 anni (36.794 anni-persona). Un elevato livello di acido urico, espresso in quintili progressivi, è stato associato agli eventi cerebro-cardio-vascolari in studio; la stima è stata effettuata tra il 1° ed il 5° quintile e l'età ed il sesso sono stati aggiustati con *Hazard-ratio* (stima di rischio relativo) (Fig. 4).

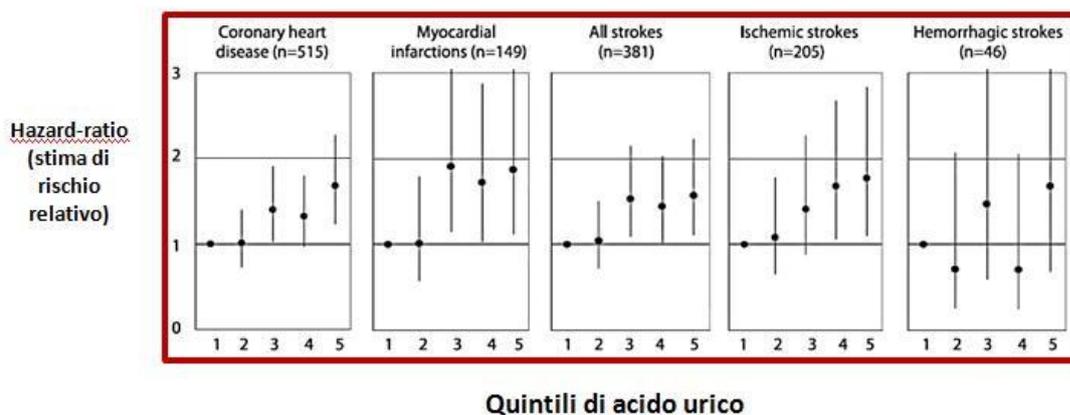


Fig. 4. Nello “Studio ROTTERDAM” l’associazione tra l’uricemia, espressa in quintili di progressività, e le patologie ischemiche cerebro-cardio-vascolari (*coronaropatie e stroke*) hanno dimostrato un aumento in relazione all’incremento dell’uricemia. Si noti come lo *stroke* emorragico non sia legato all’incremento dell’uricemia.

Iperuricemia e rene. L’iperuricemia cronica può favorire alcuni danni a livello renale che possono essere aggravati se il soggetto è portatore anche di altri fattori di rischio cardiovascolare:

1. la *nefropatia acuta* (insufficienza renale acuta) è caratterizzata da precipitati *intra-tubulari* di acido urico;
2. la *nefropatia cronica* da acido urico può evolvere subdolamente verso la glomerulosclerosi, la fibrosi interstiziale ed il danno arteriolare giungendo all’insufficienza renale cronica, che a sua volta può essere causa di iperuricemia. Il quadro istologico è prevalentemente caratterizzato da deposizione di urato nell’interstizio che può evolvere dalla fibrosi interstiziale all’atrofia tubulare. Più recentemente è stato evidenziato un incremento delle resistenze vascolari (<NO) che potrebbe essere una causa non secondaria di perdita proteica con le urine. A questo proposito esisterebbe una correlazione positiva tra l’andamento dell’uricemia e la microalbuminuria;
3. la *calcolosi uratica* deriva, con diversa modulazione, sia dal volume urinario (solubilità dell’acido urico), che da un pH stabilmente acido (più il pH è alcalino, maggiore è il dissolvimento del calcolo). Il trattamento consiste nell’alcalinizzazione delle urine con incremento di cibi alcalinizzanti (frutta e verdure) e riducendo/eliminando i cibi acidificanti (carni);
4. sono stati forniti altri razionali legati all’attività lesiva dell’acido urico o dei suoi urati a livello renale. Il più importante sarebbe da ascrivere ad un *danno cronico arteriolare pre-glomerulare* che renderebbe difficoltosa l’autoregolazione del sangue nel glomerulo con un’aumentata pressione *intra-glomerulare* e successivo danno da insufficienza renale cronica.

La nefropatia uratica (rene gottoso) può determinare una ridotta funzione renale con perdita proteica, ridotta capacità di concentrazione delle urine e, secondo alcuni studi, può indurre un danno microvascolare. Il decremento farmacologico dell'uricemia elevata invece può rallentare la progressione del danno renale, con un netto miglioramento della perdita proteica e del filtrato glomerulare.

È stato anche documentato con l'esame bioptico un certo grado di correlazione positiva tra l'andamento dell'uricemia e la gravità delle alterazioni tubulo-interstiziali nei soggetti con una nefropatia da depositi di IgA.

Iperuricemia e dieta.

Dal 1988 al 1994 è stato effettuato lo “**Studio NHANE**” (*National Health And Nutrition Examination Survey*) su 14.761 soggetti sani e con un età ≥ 20 anni. È stata documentata una correlazione positiva e significativa tra *l'assunzione di bevande industriali ricche di fruttosio e livelli plasmatici di acido urico*, mentre non è stata dimostrata una correlazione positiva tra l'assunzione di bevande non zuccherate e l'andamento plasmatico dell'acido urico. Infatti, esistono alcuni rapporti tra fruttosio ed uricemia nella degradazione delle due sostanze. Quando il fruttosio si trasforma, con l'enzima fruttochinasi, in fruttosio-1-fosfato, l'AMP-ciclico presente prima dell'ipoxantina è in comune con la degradazione delle purine. Il fruttosio entra così a far parte del metabolismo che porterà a “formare” acido urico. Esiste però una diversa risposta tra il fruttosio presente nella frutta e quello industriale, probabilmente per la presenza nella frutta di fibre ed antiossidanti, in particolare della vitamina C che incrementa l'uricuria.

Vengono riportati e distinti i cibi più importanti da evitare, da limitare e da assumere prima e durante l'assunzione dei farmaci ipouricemizzanti:

1. *cibi da evitare* (per l'alto contenuto di purine): acciughe, sardine, cozze, crostacei, vongole, lenticchie, fegato, cuore, cervello ed altre interiora. Ma anche cacao, cioccolato, caffè e tè forti andrebbero esclusi dall'alimentazione perché apportano quantità importanti di teobromina, teofillina e caffeina, sostanze che derivano dalla xantina e che pertanto contribuiscono all'aumento dell'uricemia;
2. *cibi da limitare* (alcuni vegetali): spinaci, piselli freschi e surgelati, asparagi e cavolfiori. La frutta pur contenendo fruttosio può essere assunta in quantità moderate per la presenza di fibre;
3. *cibi controindicati*: le diete iperproteiche (la quota proteica non dovrebbe superare il grammo per kg di peso ideale) e le assunzioni elevate di fruttosio (fa parte della via metabolica che porta alla formazione dell'acido urico) che è presente in prevalenza nel miele, nei dolcificanti ipocalorici e nelle bibite industriali.

Il carico ponderale, il consumo eccessivo di alcol (>300-350 ml/die), la sedentarietà e i grassi saturi (contenuti in prevalenza nelle carni per il grasso visibile e invisibile, nel burro, nello strutto, nel lardo e negli oli di palma e di cocco aumentano la ritenzione degli urati) sono fattori che aggravano lo stato iperuricemico. Anche le diete dimagranti troppo

restrittive (quando si saltano i pasti!) e povere di carboidrati (che in qualsiasi regime dietetico dovrebbero rappresentare la fonte energetica principale) possono determinare uno stato di chetosi per sopperire alla mancanza di energia. Lo stato chetosico provoca a sua volta la riduzione del pH (acidificazione) che può favorire l'iperuricemia.

Iperuricemia e trattamento farmacologico cronico.

Tutti i lavori clinici considerati e le principali fonti della letteratura ci suggeriscono che la regolarizzazione dell'uricemia può favorire una prevenzione del danno *sub-clinico* e clinico, oltre ovviamente alle manifestazioni gottose. Ovviamente, devono essere trattati con cura tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare presenti nella sindrome metabolica, sia i maggiori (ipertensione arteriosa, dislipidemia nelle sue varie forme, diabete, eliminazione del fumo), che i minori. Il decremento dell'iperuricemia, da effettuarsi sempre dopo un attacco acuto di flogosi artritica gottosa con:

1. colchicina: mediamente 1 mg prima di ogni pasto (3 mg/*die* per 3-4 giorni) con attenzione agli effetti collaterali e ad eventuali interferenze farmacologiche;
2. antiinfiammatori/antidolorifici (FANS) presenti nella nostra farmacopea, secondo i comuni dosaggi proposti.

Superato lo stato di acuzie gottosa, oppure se ci si trova davanti ad un aumento cronico dell'uricemia, è *imperativo* effettuare la riduzione dello stato iperuricemico. Questo può essere raggiunto con un incremento dell'uricurìa (Sulfinpirazone) oppure con una diminuita produzione (Allopurinolo e Febxostat).

È possibile effettuare il *trattamento uricosurico* soltanto nei soggetti con una normale funzione renale ed in assenza di calcolosi uratica, ma viene utilizzato molto poco. Unico prodotto presente in Italia che aumenta l'uricurìa è il *Sulfinpirazone* (100-800 mg/*die*) che può indurre effetti collaterali come flogosi a livello cutaneo, problemi a livello dell'intestino ed interazioni con il trasporto tubulare di alcuni farmaci. Altre sostanze, utilizzate per altre patologie, come ad esempio l'antiipertensivo Losartan ed il Fenofibrato che riduce i trigliceridi, hanno dimostrato un certo effetto uricosurico, ma non possono essere considerati sostanze di prima scelta.

Allopurinolo.

L'Allopurinolo (100-900 mg/*die* – in media 100-300 mg/*die*) inibisce, abbiamo visto, in modo competitivo l'enzima xantina-ossidasi, riducendo il passaggio metabolico da ipoxantina a xantina (Figura 1), le quali vengono eliminate con le urine. L'obiettivo è il raggiungimento di livelli accettabili dell'uricemia (<6 mg/dl). La sua efficacia è dimostrata da decenni di esperienza da parte di medici e pazienti, tuttavia l'effetto dell'Allopurinolo sull'incidenza degli attacchi ricorrenti di gotta non è stato mai dimostrato da studi controllati. Dopo la regressione di un attacco acuto di gotta è opportuno iniziare il trattamento con piccole dosi per aumentarle gradualmente (ad esempio, da 50 mg/*die* a 300 mg/*die* in 15-20 giorni).

Gli effetti collaterali sono molti, ma non frequenti (digestivi, dermatologici, ipersensibilità specie in presenza di insufficienza renale e durante terapie diuretiche, vasculiti, nefriti interstiziali, calcolosi di xantina e di ossipurinolo nei soggetti con elevata uricurìa). Le principali interazioni farmacologiche sono con l'Azatioprina e con l'Ampicillina.

In caso di insufficienza renale è opportuno ridurre la dose. Merita di essere ricordato un importante effetto collaterale ma molto raro, la “*Sindrome di Stevens-Johnson*” (caratterizzata da una reazione allergica, tra cui gravi reazioni cutanee con bolle simili a scottature a livello delle mucose).

Febuxostat.

Un secondo farmaco, il Febuxostat (80-120 mg/*die*), è stato in tempi recenti commercializzato in Italia. Si tratta di una molecola ipouricemizzante che non è un analogo purinico come l’Allopurinolo. È in grado di inibire la xantina-ossidasi e nel contempo riduce in maniera più efficace dell’Allopurinolo le specie reattive dell’ossigeno (ROS) nell’endotelio. Ad 80 mg/*die* ha dimostrato un effetto superiore all’Allopurinolo a 300 mg/*die*. Gli effetti collaterali sono in prevalenza disturbi digestivi, varie manifestazioni cutanee ed un lieve incremento delle transaminasi. Anche questo prodotto può determinare alcune forme di ipersensibilità come la “*Sindrome di Stevens-Johnson*”.

Alcune interazioni farmacologiche possono essere indotte anche con questo prodotto (diminuita bio-trasformazione di Azatioprina e di Teofillina). L’efficacia è ridotta in presenza di insufficienza epatica. Viene eliminato attraverso la coniugazione con un enzima (UDGT – Uridin-Difosfato-Glucuronosil-Transferasi) e per ossidazione (citocromo P-450). Presenta una doppia via per l’eliminazione (epatica e renale) e non richiede aggiustamento di dose. L’eliminazione renale: il 3% come Febuxostat ed il 49% come metaboliti. Il farmaco non è stato studiato nei bambini o in giovani con meno di 18 anni.

Lo “**Studio CONFIRMS**” (*Efficacy and Safety of Oral Febuxostat in subjects With Gout*) si è caratterizzato perché ha seguito per 180 giorni soggetti con normale ed alterata funzione renale (n=2.269) e tutti con una uricemia superiore ad 8 mg/dl. In modo casuale sono stati somministrati: Febuxostat 40 mg/*die* (non presente in Italia), Febuxostat 80 mg/*die*, Allopurinolo 300 mg/*die* (200 mg/*die* nei soggetti con ridotta funzione renale). L’*end-point* primario è stata la percentuale di soggetti che ha ottenuto una normalizzazione dell’uricemia (<6,0 mg/dl), sia in quelli con normale funzione renale, sia in quelli con un’alterata funzionalità (Fig. 5).

Sempre lo “**Studio CONFIRMS**” ha dimostrato in un sottogruppo di soggetti anziani (>65 anni) una maggiore efficacia di Febuxostat verso Allopurinolo nel portare l’uricemia a livelli ≤6 mg/dl. La Figura 6 mostra, in ratti trattati con una dieta normale ed una dieta ricca di fruttosio, gli effetti istologici nel rene a livello di un’arteria afferente al glomerulo di Febuxostat (FX) verso il Placebo (P).

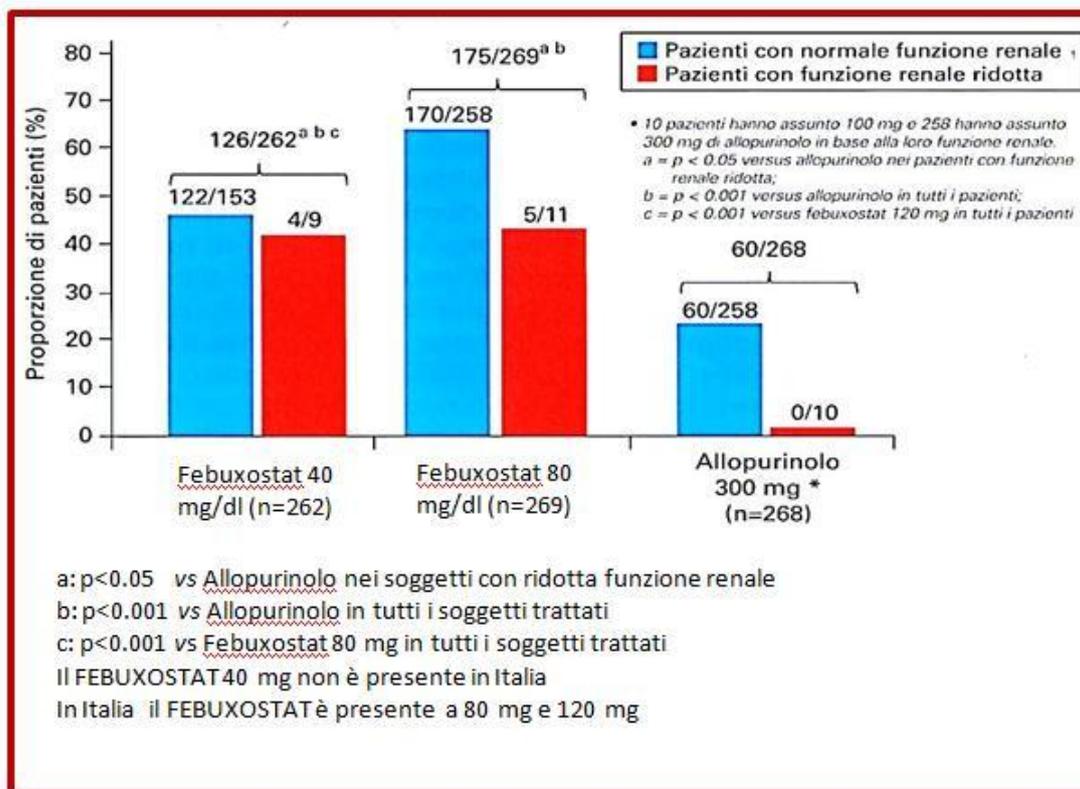


Fig. 5. Lo “Studio CONFIRMS” ha evidenziato una superiorità terapeutica (normalizzazione dell’uricemia: <6 mg/dl) del Febuxostat (80 mg/die) rispetto all’Allopurinolo (200-300 mg/die) nei soggetti con normale e con alterata funzione renale.

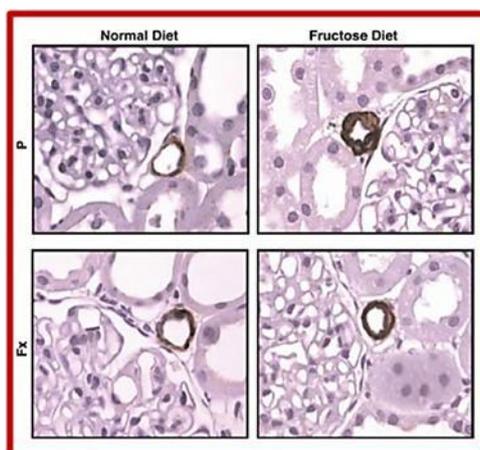


Fig 6. Effetti renali del Febuxostat (Fx) a confronto con il Placebo (P), a livello di un’arteria afferente al glomerulo, in ratti trattati con una dieta normale e con una dieta ricca di fruttosio. Si noti come il diverso trattamento (Febuxostat vs Placebo) influisca sul differente spessore dell’arteria. Per l’effetto iperuricemizante del fruttosio si veda il testo. (Colorazione con acido periodico di Schiff [x1,000])

Confronto tra Allopurinolo e Febuxostat.

L'*Allopurinolo* effettua la cosiddetta "inibizione suicida" della xantina-ossidasi, a cui si lega, determinando la riduzione dall'enzima del "co-fattore molibdeno". Nei soggetti con ipertensione arteriosa e diabete di tipo 2° la terapia ipouricemizzante con Allopurinolo ha migliorato la disfunzione endoteliale.

Il *Febuxostat* invece è in grado di inibire in modo non competitivo la xantina-ossidasi, la formazione di urati e sembrerebbe più efficace nel ridurre le specie reattive dell'ossigeno (ROS) a livello endoteliale.

Pegloticase (non disponibile in Italia).

Per gli adulti colpiti da gotta o da una iperuricemia asintomatica *non-responder* oppure non tolleranti al trattamento con Allopurinolo o Febuxostat, l'Agenzia regolatoria degli Stati Uniti (*FDA - Food and Drug Administration*) ha approvato il Pegloticase (*Krystexxa*). Si tratta di un enzima che viene somministrato per infusione intravenosa ogni 14 giorni. L'effetto è quello di ridurre, sia i depositi dei cristalli di acido urico nelle articolazioni e nei tessuti, sia i livelli plasmatici dell'acido urico metabolizzandolo ed eliminandolo con le urine.

Rimedi fitoterapici.

Esistono alcuni rimedi fitoterapici che possono coadiuvare o, in casi non gravi, sostituire la terapia farmacologica ipouricemizzante. Se ne possono ricordare alcuni tra i principali:

1. il *Ribes Nigrum*: che può essere utilizzato per l'azione antiinfiammatoria, diuretica, nell'iperuricemia e negli episodi gottosi.
2. la *Spiraea Ulmaria* (regina dei prati): che facilita l'escrezione di acido urico.
3. l'*Equisetum Arvensins* (coda cavallina): è particolarmente indicata nelle nefropatie e nelle infiammazioni delle vie urinarie specie vescicali.
4. l'*Urtica Dioica* (ortica): possiede un'azione nel ridurre l'acido urico aumentato.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6858-62.

Battelli MG, Polito L, Bolognesi A. Xantine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress. *Atherosclerosis* 2014; 237: 562-7.

Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 63.

Bologna E. L'acido urico: fatti e misfatti. *Il Policlinico, Sez. pratica* 2010; 117:161-74.

Borghi C, Desideri G, Degli Esposti L, et al. L'evoluzione delle conoscenze su acido urico: il Progetto Cristal. Ed Scientifiche SINERGIE, Milano 2014. www.edizionisinergie.com.

C. Di Veroli - "L'iperuricemia: una vecchia conoscenza riconsiderata"

Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2006; 37: 1503-7.

Di Veroli C. Ipertensione Arteriosa. In: Di Veroli C, De Blasio A. Nefrologia. Milano: McGraw-Hill, 1994.

Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2619-24.

ESH/ESC Task Force. Guidelines 2013 for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2013; 31: 1281-357.

Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008-11.

Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 247-52.

Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811.

Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of Allopurinol on Blood Pressure of Adolescents With Newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 27; 300: 924-32.

Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescent. *Circulation* 2007; 115: 2526-32.

George J, Carr E, Davies J, et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006; 114: 2508-16.

Grayson PC, Kim SY, La Valley M, et al. Hyperuricemia and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 102-10.

Hofman A, Brusselle GGO, Murad SD, et al. The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update. *Eur J Epidemiol* 2015; 30: 661-708.

Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41: 1183-90.

Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and Incidence of Hypertension Among Men Without Metabolic Syndrome. *Hypertension* 2007; 49: 298-303.

Laura G, Tapia E, Bautista-Garcia P, et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F710-F718.

Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. Am J Med 1964; 36: 561-70.

Lindholm LH, Ibsen H, Dallof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2000; 359: 1004-10.

- Manara M, Bortoluzzi A, Favero M, et al. Italian Society of Rheumatology recommendations for the management of gout. *Reumatismo* 2013; 65: 4-21.
- Mara A, McAdams-DeMarco P, Maynard JW, et al. From the Department of Epidemiology, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, MD; 1 and the Division of Rheumatology, School of Medicine, Johns Hopkins University Baltimore. *Clin Hypertension* 2012; 14: 675-9.
- Masciangelo R. *Statistica. Verifiche, simulazioni, esercizi*. Roma: Nuova cultura, 2010.
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101-6.
- Menotti A. *La prevenzione della cardiopatia coronarica*. Roma: Il Pensiero Scientifico, 1976.
- Myllymäki J, Honkanen T, Syrjänen J, et al. Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 89-95.
- Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F625-631.
- Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 80-6.
- Quinones GA, Natali A, Baldi S, et al. Effect of insulin on uric excretion in humans. *AM J Physiol* 1965; 268: E1-E5.
- Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010; 375: 318-28.
- Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: 710-8.
- Schächinger V, Zeiher AM. Atherogenesis: recent insights into basic mechanisms and their clinical impact. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2055-64.
- Schretlen DJ, Inscore AB, Jinnah HA, et al. Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neuropsychology* 2007; 21: 136-40.
- Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1540-8.
- Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28-33.
- Trifiro G, Morabito P, Tavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 694-700.

Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP, et al. Relation between serum uric acid and risk cardiovascular disease in essential hypertension: the PIUMA study. *Hypertension* 2000; 36: 1072-8.

Viazzi F, Leoncini G, Vercelli M, et al. Serum uric acid levels predict new onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study. *Diabetes Care* 2011; 34: 126-8.

Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997; 78: 147-53.

Prof. Claudio Di Veroli, già Docente di Nefrologia "Sapienza" Università di Roma.
"Centro dell'Ipertensione e delle Malattie Metaboliche e Renali", Casa di Cura "San Domenico", Roma.

Per la corrispondenza: c.diveroli@tin.it

Senofonte e il miele tossico

G. De Paola

Con il mio intervento intendo riferire su una strana e insolita intossicazione alimentare: il “miele pazzo” che in alcune medicine asiatiche e in Turchia ha anche applicazioni terapeutiche. Inizio dalla sua prima scoperta e relativa citazione letteraria: la “Anabasi” di Senofonte.

Senofonte, ateniese, nacque intorno al 430 a.C. da una famiglia aristocratica di Atene; si trovò a soffrire la sconfitta di Atene nella guerra del Peloponneso (431-404), ed essendosi schierato a favore dei 30 tiranni instaurati al potere ad Atene dagli spartani vincitori, vide compromessa la sua carriera politica con il ripristino del governo democratico. Forse perciò nel 401 accettò l’invito a partecipare a una spedizione di 10.000 mercenari greci arruolati da Ciro, persiano, in lotta per il potere con il fratello Artaserse. Le due opposte fazioni si scontrarono a Cunassa in Assiria, non lontano dalla confluenza del Tigri con l’Eufrate. Nella battaglia Ciro morì e i mercenari greci, rimasti senza guida per l’uccisione dei loro comandanti, ebbero a capo Senofonte per il ritorno in patria. Il lungo itinerario seguito dal numero progressivamente ridotto dei 10.000 prima per la guerra, poi per disagi, per avversità con piccoli potentati locali, costituisce l’Anabasi. L’arrivo al Mar Nero a Trapezunte, salutato dal famoso grido “talassa, talassa” rappresenta per i greci l’ormai più facile e ben conosciuta via del ritorno.

Poco prima dell’arrivo al mare, presso il monte Teche, si verifica l’episodio della diffusa intossicazione alimentare dei soldati ben descritta da Senofonte e da lui correttamente attribuita al consumo del miele, mentre poteva essere interpretata come punizione degli dei o in altro modo favolistico.

Ma lasciamo la parola a Senofonte: “... in questo paese ci sono molti alveari e quei soldati che hanno mangiato del miele perdono tutti la ragione, vomitano, nessuno ha la forza di tenersi in piedi. Quelli che ne hanno mangiato poco sembrano completamente ubriachi, quelli che ne hanno preso molto sembrano pazzi furiosi o anche moribondi. Così molti restano distesi al suolo come dopo una sconfitta e la costernazione è generale. L’indomani tuttavia nessuno muore e poco a poco tutti alla stessa ora recuperano la ragione. Il terzo giorno e il quarto possono reggersi sulle gambe, come riprendendosi da un avvelenamento”.

Dopo il ritorno Senofonte scrisse altre opere come le “Elleniche”. La sua data di morte, incerta, potrebbe essere intorno al 355 a.C.

Non sappiamo se le proprietà del miele pazzo fossero note alle popolazioni locali già prima di Senofonte o quale fu la risonanza dell'Anabasi, sappiamo comunque che, nel 67 a.C. Mitridate, re del Ponto, in guerra contro Pompeo fece disseminare sul territorio dei contenitori con il miele pazzo per fiaccare le forze nemiche.

Nel I secolo d.C. Dioscoride riferisce nuovamente del miele pazzo.

Che alcuni alveari producano "miele pazzo" è noto da secoli: le api suggono il nettare dai fiori di alcune piante della famiglia Ericacee quali Rhododendron, Pieris, Agarista, Kalma che contengono un agente tossico. Va comunque segnalato che delle 700 circa varietà di rododendro solo 2 o 3, presenti soprattutto sulle alture della Turchia in prossimità del Mar Nero, contengono la tossina.

Questo agente è stato identificato nel 1983 e chiamato Grayanotossina: è un diterpene costituito da strutture cicliche contenenti carbonio, idrogeno, ossigeno, non contiene azoto. Ne esistono varie isoforme.

La grayanotossina è contenuta anche nelle foglie delle piante responsabili. Foglie e fiori sono usati in alcune cucine popolari in Turchia e in Corea o possono venir mangiati da animali e cuccioli di animali con effetto anche letale.

Dal punto di vista farmacologico la grayanotossina agisce come vago mimetico: provoca miosi, ipotensione, bradicardia, distress respiratorio e può arrivare al blocco atrioventricolare con effetti sul circolo cerebrale. La terapia dell'avvelenamento consiste nella somministrazione di atropina.

Gli allevatori di api dovrebbero evitare di posizionare le arnie in zone dove è abbondante la presenza delle piante responsabili, ma nei paesi occidentali le poche varietà tossiche di Rhododendron generalmente non si trovano. Il miele pazzo può raggiungere i nostri paesi attraverso canali di vendita non controllati.

In Turchia e in Corea ne è stato ipotizzato anche l'uso farmacologico proprio per gli effetti vagomimetici come ipotensivo, ma il suo impiego terapeutico nella medicina occidentale è sconsigliato come pericoloso.

Per quanto ci riguarda manteniamo un atteggiamento cauto nel consumo di miele di rododendro e prestiamo attenzione alla provenienza della materia prima per la possibilità di trovare in commercio il miele pazzo, e contentiamoci di riconoscere a Senofonte il merito di averne per primo descritto gli effetti.

Prof.ssa Giovanna De Paola, già Direttore f.f. Reparto di Medicina Cesalpino, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini.

Per la corrispondenza: lancisi@aruba.it

Conferenza

12 giugno 2018

Il rosso porpora: tra arte e patologie cutanee

M. Papi*, C. Papi**, E. Fiscarelli***

Introduzione

Il rosso, con le sue varie sfumature, è il colore più spesso presente nelle lesioni delle malattie cutanee.

Il termine porpora identifica una sfumatura cupa del rosso e in dermatologia è sinonimo di una lesione che non scompare alla pressione e che esprime uno stravasamento di globuli rossi dai piccoli vasi cutanei nei tessuti.

Nei secoli, i tessuti colorati con il pigmento “porpora”, molto costosi, hanno segnalato l’attribuzione di ruoli importanti e cariche ufficiali in molti periodi della storia.

Largamente apprezzato e diffuso sin dall’antichità, il pigmento organico si estraeva dal “Murice comune”, un mollusco gasteropode raccolto nei fondali bassi del Mediterraneo, le cui ghiandole venivano usate per la colorazione delle stoffe sin dal tempo dei Fenici (phoenix=rosso), che ne furono i primi grandi commercianti. Il color porpora era il simbolo del potere nella Roma imperiale ed ha mantenuto questa sua valenza anche in seguito con i paramenti cardinalizi e papali.



Innocenzo X Pamphilj di Diego Velasquez (1650) (Fig. 1) e il Cardinal Decano di Scipione (1930), al secolo Gino Bonichi, sono per aspetti diversi due straordinarie icone della pittura di tutti i tempi e conservano la migliore tradizione romana dell’uso del rosso “porpora”, a tutti nota fin dagli straordinari affreschi di Pompei.

Fig. 1: Diego Velasquez *Innocenzo X* (1650)

Nella patologia cutanea con il termine “porpora” ci riferiamo ad un gruppo di quadri patologici caratterizzati dalla presenza di lesioni di colorito rosso intenso fino alle sfumature violacee. Molti di questi disturbi hanno in comune un danno della parete o della funzionalità dei microvasi cutanei, con alterazione del processo coagulativo e il conseguente stravasamento di globuli rossi nell’interstizio.

Le manifestazioni cliniche descritte sono tipiche delle porpore pigmentarie, vasculitiche, emorragiche e di alcuni quadri più rari di malattie cutanee (amiloidosi, etc.)

Spesso la diagnosi clinica o la severità di un'affezione si basa sulle sfumature cromatiche e sulla distribuzione delle lesioni purpuriche.

È tipico, infatti, delle vasculiti cutanee localizzate preferenzialmente agli arti inferiori, il passaggio dall'iniziale colorito purpurico vivace alle sfumature più cupe o brunastre e infine ocra, legate alle varie fasi del danno cutaneo di superficie e alle modificazione dell'emoglobina in derivati di sfumatura diversa.

Peraltro, ci capita di osservare di frequente nella cute degli arti superiori e del dorso delle mani dell'anziano, chiazze multiple di sfumatura rosso violacea che tendono a formare figure o aree a carta geografica. Espressione di una condizione di recente definita "dermatoporosi", in analogia con il danno degenerativo dell'osso, esse trovano spiegazione nella ridotta elasticità cutanea e nella riduzione del pannicolo adiposo. Minimi traumi causano la rottura dei piccoli vasi e conseguenti emorragie che fanno "porpora", con sfumatura violacea.

Diffusissimo l'uso del color porpora nella pittura moderna e contemporanea (Francis Bacon, Marc Rothko, Otto Dix, Amedeo Modigliani, ma anche i rossi intensi e caldi di Agostino Bonalumi) come nelle più varie sfumature di vesti e drappi di quel capolavoro emozionante che è "La morte della Vergine" di Caravaggio (1604) (Fig. 2).



Fig. 2: Caravaggio *La morte della Vergine* (1604)

Le lesioni purpuriche cutanee

L'emorragia che si verifica nella cute può essere causata da un'alterazione delle 3 principali componenti emostatiche: fattori plasmatici della coagulazione, piastrine e vasi sanguigni. Sul piano clinico si manifesta con quadri diversi che morfologicamente possono orientare verso il tipo di danno che si è realizzato. Le *petecchie*, definite come emorragie puntiformi di dimensioni inferiori ai 2 millimetri, sono abitualmente indicative di un disturbo della funzione piastrinica. Le *ecchimosi*, aree emorragiche superiori ad 1 centimetro di diametro, sono più spesso sostenute da un disordine coagulativo. In entrambi i casi l'istologia evidenzia soltanto una extravasazione di globuli rossi senza segni d'infiammazione della parete vasale.

Le lesioni purpuriche lenticolari, di diametro compreso tra 2 millimetri ed 1 centimetro soprattutto se rilevabili al tatto (*porpora palpabile*), sono invece suggestive di vasculiti (infiammazione angiocentrica) dei piccoli vasi cutanei.

Sotto il profilo clinico si pone il problema di definire emorragia una "sospetta lesione emorragica" cutanea. Il colore può variare dal rosso brillante, al rosso porpora, al rosso bluastrò in relazione alla profondità dello stravasato ed al grado di saturazione dell'emoglobina. Il colorito blu-nerastro è espressione di emorragia associata a fenomeni necrotici tissutali. Nelle lesioni più vecchie prevale il tono giallo-marrone dovuto alla presenza di emosiderina e, a volte, è difficile la diagnosi differenziale con lesioni da

accumulo di melanina. In questi ultimi casi l'osservazione con il dermatoscopio ad epiluminescenza permette di dirimere il dubbio.

La *diascopia* è il semplice esame clinico che consente di accertare la presenza di sangue in sede extravascolare in ambito cutaneo. Si esegue esercitando una pressione nell'area lesionale mediante una lente tascabile od un vetrino per osservazione microscopica. In presenza di una vera emorragia la pigmentazione cutanea non scompare come, al contrario, avviene in caso d'infiammazione o di semplice dilatazione vascolare.

È importante inoltre saper distinguere una lesione emorragica primaria da aree di emorragia secondaria al grattamento ripetuto. Queste sono più frequenti nelle zone cutanee dove fisiologicamente esiste una maggiore pressione idrostatica (es. gambe e caviglie). Sono inoltre associate ad edema, dermatosi preesistenti e hanno aspetto lineare. Alcuni di questi disturbi presuppongono una condizione individuale di "*fragilità dei piccoli vasi*" o *microangiopatosi*. Con tale termine si definisce lo stato predisposizionale di alcune persone a manifestare lesioni purpurico-emorragiche localizzate, in seguito a minimi traumatismi o in zone di pressione prolungata. La positività del segno del laccio è in genere l'unica alterazione biologica rilevabile. Un'anomalia fisiopatologica analoga può essere ipotizzata in caso di porpora solare, causata dall'esposizione a dosi massicce di raggi ultravioletti.

In alcuni casi la "fragilità capillare" può trovare spiegazione in un ridotto supporto strutturale del connettivo di sostegno, definita anche *angiofilia tissutale emorragica*. L'alterazione anatomico-funzionale dei tessuti, con liberazione di enzimi lisosomiali, determina un danno della membrana basale dei vasi e modificazioni del metabolismo glucidico e ossidativo delle cellule endoteliali. Alcune condizioni patologiche ereditarie (s. di Ehlers-Danlos, pseudoxantoma elastico, s. di Marfan), altre acquisite quali la porpora senile, quella in corso di terapie corticosteroidi o di m. di Cushing e la porpora associata a malattie degenerative delle pareti vasali come nel deficit di vitamina C e nell'amiloidosi sistemica, rientrano in tale gruppo di patologie emorragiche.

Un capitolo a parte è, infine, quello delle porpore definite psicogene, nelle quali alla "fragilità capillare" si associano meccanismi patogenetici e momenti scatenanti ancora in fase di definizione.

1. Porpore vasculitiche

Kussmaul e Maier nel 1866 descrissero un paziente con vasculite multiorganica che definirono periarterite nodosa. La Chapel Hill Consensus Conference ha proposto nel 2012 una revisione della classificazione delle vasculiti.

Le vasculiti sono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da infiammazione angiocentrica, con presenza di polimorfonucleati neutrofili (prevalente) e linfomonociti nella parete vasale e nei tessuti perivasali e necrosi fibrinoide delle pareti dei vasi.

Le conseguenze sono: danno della parete del vaso, restringimento del lume, conseguente ipoafflusso ematico, ischemia del tessuto irrorato e al tempo stesso alterazione della integrità della barriera endoteliale e conseguente fuoriuscita di globuli rossi (porpora).

La cute è uno degli organi più spesso sede di vasculite per le caratteristiche anatomiche delle venule post-capillari e per la fisiologia del microcircolo degli arti inferiori

condizionato dalla pressione idrostatica. Per questi motivi la maggior parte delle lesioni vasculitiche si localizza alla metà inferiore della gamba e al dorso del piede. Spesso la cute è soltanto in apparenza l'unico organo coinvolto (*single organ vasculitis* nella classificazione più recente). È stato segnalato un interessamento di organi interni nel 20% dei pazienti con vasculite cutanea. Rene, polmone, cervello e intestino sono le altre strutture frequentemente coinvolte in associazione o colpite in modo isolato dalla vasculite.

Il tipo, la sede e il calibro del distretto vasale interessato condiziona le caratteristiche e la severità delle lesioni cutanee. Pertanto le lesioni possono variare da quadri orticarioidi con note purpuriche (danno modesto) a porpora palpabile (danno moderato) fino a ecchimosi, bolle emorragiche (danno grave) e fenomeni necrotici e ulcerazioni in caso di trombosi ed ischemia tissutale severa. Le vasculiti sono le malattie infiammatorie dei piccoli vasi della pelle più spesso responsabili di ulcere cutanee.

La *porpora palpabile* (Fig. 3) è il quadro clinico cutaneo tipico delle vasculiti dei piccoli vasi. Non scompare alla pressione. Poiché la severità delle lesioni è in stretta relazione con il calibro (e la quantità) dei vasi interessati, spesso le vasculiti assumono all'esordio o, più spesso nel corso dell'evoluzione, un marcato polimorfismo clinico. Pertanto alla porpora palpabile si associano a volte lesioni bollose (es. forme farmaco-



indotte), necrosi focali o di maggiori dimensioni con frequente evoluzione ulcerativa. Le ulcere vasculitiche sono spesso multiple e molto dolorose. Le lesioni sono a volte molteplici, spesso simmetriche, e si localizzano nelle aree di dipendenza (es. 3° inferiore delle gambe o aree inferiori degli avambracci).

Fig. 3: Vasculite

Nelle vasculiti ANCA+ (anticorpi antineutrofili), le lesioni iniziali cutanee di porpora palpabile possono complicarsi con necrosi anche estese (soprattutto nella s. di Wegener), elementi nodulari, aree livedoidi e ulcere torpide. Sintomi sistemici sono associati al possibile interessamento delle vie aeree superiori e inferiori e al danno renale nella s. di Wegener e asma e rinite nella s. di Churg-Strauss.

Nella panarterite nodosa (PAN) il quadro predominante è il nodulo eritematoso e doloroso infiammatorio, spesso localizzato agli arti inferiori, associato a lesioni di livedo racemosa (aree rosso-bluastrae arboriformi) che indicano il danno occlusivo postinfiammatorio che si è determinato nei vasi cutanei. I noduli possono essere multipli ed evolvere, con fenomeni necrotici, in ulcere molto dolenti e resistenti alle terapie. Sintomi sistemici nella PAN sono: astenia, perdita di peso e polineuriti.

2. Porpora traumatica

È il risultato di un danno meccanico in persone che presentano una struttura anatomica microvasale predisposta alla perdita delle connessioni interendoteliali dopo sollecitazioni meccaniche di modesta entità. Si realizza nell'esercizio di numerose attività quali il soffiare in uno strumento musicale e nel vetro o nel caso di forte tosse. Le lesioni

consistono in petecchie localizzate di solito al volto ed al collo o alla parte alta del tronco in caso di manovra di Valsalva. Tipiche emorragie da suzione sono quelle indotte dall'applicazione degli elettrodi per l'esecuzione dell'ECG. Spesso si osservano lesioni petecchiali lineari nella zona di pressione da elastici di capi d'abbigliamento (es. calze, cinture), localizzate prevalentemente agli arti inferiori e superiori.

In questo gruppo di disordini rientra anche la cosiddetta "porpora factitia", autoprovocata e risultato di grattamento intenso. A volte preesistono dermatopatie o prurito "sine materia". Più spesso si tratta di lesioni localizzate in sedi corporee facili da raggiungere per pazienti affetti da disturbi di carattere psico-emotivo.

3. Porpora solare

Si tratta di un disturbo raramente riportato nella letteratura specialistica, ma non infrequente nella pratica clinica. Le lesioni purpuriche si manifestano spesso agli arti inferiori, in virtù della elevata pressione idrostatica associata alla vasodilatazione finalizzata alla termodispersione, in caso di prolungata esposizione ai raggi ultravioletti. I pazienti presentano lesioni ricorrenti di tipo purpurico in occasione dell'esposizione alla luce solare. Le lesioni compaiono a distanza di 24-48 ore dall'evento esposizione. Sono stati descritti anche casi a carattere familiare.

4. Malattia di Rendu-Osler

La *teleangectasia emorragica ereditaria* è una malattia sistemica autosomica dominante caratterizzata dalle seguenti malformazioni vascolari: teleangectasie, fistole artero-venose e aneurismi. Le tipiche lesioni cutanee sono le teleangectasie rilevate localizzate alle labbra e alla lingua, meno spesso alla zona periorale, al palato ed ai polpastrelli. L'epistassi, il segno più frequente, e le emorragie interne (polmonari, renali, gastrointestinali), inducono abitualmente una condizione di anemia e situazioni di emergenza sul piano assistenziale. Le lesioni emorragiche cutanee non sono frequenti, ma possibili per la ridotta continenza vasale.

5. Porpora senile o porpora di Bateman (dermatoporosi)



Fig. 4: Porpora senile

La porpora senile si manifesta con lesioni emorragiche localizzate in corrispondenza di aree cutanee sottili e distrofiche del dorso delle mani, degli avambracci e delle gambe di soggetti anziani. Le chiazze ecchimotiche, ben delimitate, con margini a carta geografica, sono causate da microtraumi accidentali (Fig. 4). Guariscono spontaneamente nell'arco di 10-15 giorni e, a volte, lasciano esiti atrofici caratteristici (pseudocicatrici stellari di Coulomb). La riduzione della funzione di sostegno del

tessuto connettivale perivasale causa la frequente rottura di microvasi cutanei e le conseguenti soffusioni emorragiche. Tale disturbo è tipico della cute dell'anziano ma può presentarsi precocemente in individui predisposti geneticamente che si espongono in maniera prolungata alla luce solare o in seguito a trattamenti prolungati con corticosteroidi locali o sistemici.

6. Porpora da deficit di vitamina C

Un quadro clinico caratteristico è quello della petecchia perifollicolare che si manifesta agli arti inferiori di persone affette da deficit di vitamina C (scorbuto). Tale condizione era diffusa in passato tra i naviganti, costretti a diete prive di frutta e verdura. Può associarsi ad emorragie gengivali e/o epistassi ed occasionalmente ad emorragie profonde in strutture osteo-articolari e muscolari. Tra le diverse funzioni la vitamina C svolge un ruolo centrale nell'assicurare l'integrità del collagene delle pareti vasali. La terapia sostitutiva permette di risolvere rapidamente il quadro cutaneo.

7. Porpora associata a malattie ereditarie del connettivo

Alcune varianti di m. di Ehlers-Danlos ed alcuni pazienti affetti da pseudoxantoma elastico e s. di Marfan possono manifestare lesioni emorragiche in sedi sottoposte a traumi per il disordine connettivale di base.

8. Porpora associata ad amiloidosi

L'amiloidosi sistemica a catene leggere è una rara ma ben nota causa di lesioni emorragiche in aree di minore trauma (es. palpebre superiori). L'infiltrazione delle pareti vasali e la sostituzione del collagene con materiale amiloidosico potrebbe essere la causa degli stravasi cutanei. Le lesioni purpuriche sono persistenti e la diagnosi necessita della conferma istologica.

9. Porpora ortostatica

È caratterizzata dalla comparsa di petecchie in corrispondenza delle superfici declivi degli arti inferiori. È tipica di persone anziane affette da insufficienza venosa cronica. Tuttavia il quadro clinico si presenta precocemente in alcune persone predisposte (ridotta continenza microvasale?) anche in assenza di una chiara stasi venosa. L'aumento della pressione ortostatica nei capillari delle gambe si traduce in uno stravasamento di globuli rossi. Le petecchie puntiformi recidivanti sono l'espressione clinica del disturbo. Il parziale riassorbimento di tali cellule e il conseguente deposito di emosiderina, è responsabile del colorito giallo-ocra del 3° inferiore della gamba nel corso degli anni (dermatite ocra).

10. Porpore psicogene

Le porpore psicogene, oltre a quadri di chiara natura autoprovocata o patomimica, includono anche la sindrome da *autosensibilizzazione eritrocitaria* o *m. di Gardner-Diamond*. In quest'ultima le lesioni purpuriche ricorrenti, a volte infiltrate, sono caratterizzate da sensazioni soggettive di bruciore e dolore. La porpora si manifesta spontaneamente dopo stress emotivi, interventi chirurgici o eventi traumatici, a distanza dalla sede delle lesioni ricevute. Per tale motivo è stata ipotizzata una condizione acquisita di "sensibilizzazione" agli eritrociti stravasati, che indurrebbe la produzione di anticorpi, in grado di reagire nei confronti dei vasi cutanei e di alterarne l'integrità. Per verificare tale

ipotesi le lesioni sono state riprodotte negli stessi pazienti anche mediante iniezione di DNA, emoglobina o membrane di globuli rossi autologhi. È stato notato, tuttavia, che la riproduzione delle lesioni (positività al test con eritrociti autologhi) si realizza prevalentemente in pazienti informati sul tipo di reazione attesa, suggerendo l'origine psicogena del disturbo. È consigliabile un approccio psicoterapeutico nella maggior parte dei casi.

11. Porpore pigmentarie croniche

Le porpore pigmentarie croniche (PPC), definite anche capillariti, porpore capillaritiche e porpore pigmentose, sono un gruppo di dermatosi cutanee purpuriche circoscritte, spesso asintomatiche, che interessano prevalentemente l'estremità distale degli arti inferiori. Assumono spesso un andamento cronico-ricidivante ed evolvono lasciando esiti pigmentari brunastri per il mancato riassorbimento di depositi emosiderinici. Sul piano clinico si associa un quadro di porpora petecchiale puntiforme tendente a



confluire in lesioni di maggiori dimensioni ad aspetti di pigmentazione maculosa (Fig. 5).

Nell'ambito delle macchie pigmentarie si possono apprezzare elementi puntiformi rosso violacei e teleangectasie. Il prurito è assente o moderato. Le lesioni sono di solito raggruppate e simmetriche e la sede elettiva è il 3° inferiore della gamba ed il dorso del piede. Casi con distribuzione diffusa, unilaterale, lineare o palmo-plantare sono stati tuttavia riportati.

Fig. 5: Porpora pigmentaria cronica

L'eziologia è sconosciuta. L'insufficienza venosa cronica è stata associata solo alle forme di dermatite oca. Non si rilevano alterazioni ematologiche o dei parametri coagulativi. Si apprezza frequentemente un'aumentata fragilità e/o permeabilità capillare (Fig. 5).

La fisiopatologia non è nota. L'*attività fibrinolitica* cutanea è stata descritta aumentata nella porpora di Majocchi e diminuita nella porpora di Schamberg. Alcuni casi di porpora pigmentaria cronica sono stati interpretati come espressione di *ipersensibilità da contatto*. In questa direzione può orientare il quadro istologico che si caratterizza per la presenza di cellule mononucleate (linfociti T) in sede pericapillare in corrispondenza delle papille dermiche, per il reperto di esocitosi di globuli rossi con depositi di emosiderina nelle lesioni di vecchia data e spongiosi degli strati inferiori dell'epidermide. Ulteriore supporto a tale ipotesi patogenetica viene dall'osservazione in microscopia elettronica di linfociti in opposizione a macrofagi e cellule di Langherans. Tale reperto suggerirebbe un trasferimento dell'antigene ai T linfociti, come avviene nelle reazioni d'ipersensibilità ritardata. L'esecuzione dei patch tests in alcuni pazienti evidenzia una marcata sensibilità a diversi allergeni (es. nichel, bicromato di potassio). L'eliminazione dalla dieta di tali sostanze è stata associata, in alcuni casi, alla risoluzione delle manifestazioni cliniche. Di recente sono stati segnalati casi di contemporanea presenza di PPC e linfomi cutanei di

tipo T. Si tratta di pazienti con lesioni purpuriche diffuse e/o persistenti per anni che sul piano istologico presentano un infiltrato linfocitario monoclonale di linfociti T. Questa potenziale associazione o evoluzione di quadri di PPC verso malattie linfoproliferative cutanee (micosi fungoide) consiglia un'attenta sorveglianza nei casi PP ad evoluzione cronico-recidivante.

Infine numerosi farmaci possono essere responsabili di eruzioni purpurico-pigmentarie. In primo luogo le sostanze che interferiscono con il processo fibrinolitico-coagulativo (FANS, fibrinolitici) ma anche un nutrito gruppo di molecole che non possiedono selettivamente tale proprietà.

Pertanto, alla luce delle più attuali osservazioni, le PPC sono considerate una famiglia di dermatosi clinicamente correlate sostenute da un comune meccanismo patogenetico, che si riflette in aspetti istologici simili, nonostante le differenziazioni clinico-morfologiche. Il danno microvascolare e lo stravasamento eritrocitario sono secondari ad un processo immunologico localizzato mediato da linfociti T. Tuttavia, il ruolo della pressione idrostatica, rimane a mio avviso, fondamentale per giustificare la localizzazione preferenziale delle lesioni agli arti inferiori e condiziona, pertanto, le scelte terapeutiche. Le manifestazioni cliniche già descritte possono configurare quadri clinici caratteristici sul piano morfologico che non si associano a modificazioni biologiche o laboratoristiche significative. È caratteristica la persistenza delle lesioni che durano anche mesi con modificazioni progressive di tipo cromatico.

Dermatite oca di Favre e Chaix: è la forma di più frequente riscontro. Predomina l'aspetto pigmentario dell'estremità distale delle gambe. Colpisce prevalentemente i maschi affetti da insufficienza venosa cronica. Le lesioni hanno margini indistinti.

Porpora di Schamberg: è tipico il riscontro di chiazze purpuriche rotondeggianti ad estensione centrifuga all'interno delle quali si osservano elementi purpurici lichenoidi puntiformi che per il colorito rosso mattone sono stati assimilati al pepe di cayenna macinato.

Porpora anulare teleangectasica di Majocchi: colpisce soprattutto giovani adulti e consiste in iniziali raggruppamenti di ectasie capillari e di macule purpuriche rosso vivo che si estendono in periferia e risolvono nella zona centrale assumendo aspetto a coccarda.

Eczematide-like purpura di Doukas e Kapetanakis: definita angiodermite eczematiforme dalla scuola francese, si differenzia per la presenza di prurito e la tendenza alla progressione in senso prossimale verso la coscia e l'inguine. Talvolta le lesioni sono desquamanti.

Dermatite purpurica e pigmentaria di Goucerot e Blum: si tratta di piccole papule lichenoidi di 1-3 mm che confluiscono a costituire placche anulari o arciformi. E' presente prurito.

Lichen aureus: colpisce di solito giovani maschi sotto forma di chiazza isolata unilaterale del 3° inferiore della gamba. Sono state segnalate sedi atipiche ed è ben nota la persistenza per mesi o anni delle lesioni.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Purpura in infants and children. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 673-705.
- Berman DA, Roenigk HH, Green D. Autoerythrocyte sensitization syndrome (psychogenic purpura). *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 829-32.
- Fabbri P, Bonciani D, Antiga E, Caproni M. Classification and clinical diagnosis of cutaneous vasculitides. *G Ital Dermatol Venereol* 2015; 150: 169-81.
- McCourt C, Dutz JP. Making necrotizing vasculitis simple. *J Cutan Med Surg* 2013; 17, S1: S40-6.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
- Kalivas L, Kalivas J. Solar purpura. *Arch Dermatol* 1988; 124: 24-5.
- Papi M. Le ulcere microangiopatiche. Roma: Marrapese, 2009.
- Papi M. Le ulcere vasculitiche. *Acta Vulnol* 2003; 1: 9-19.
- Papi M. Le vasculiti cutanee. *Clinica dermatologica* 1993; 4: 583-601
- Papi M. Ma perché la pelle invecchia? Milano: Mazzotta, 2014.
- Papi M. Microangiopatie organiche. In: Bilancini S, Izzo M, Lucchi M. *Acrosindromi vascolari*. Torino: Minerva Medica, 2004.
- Papi M, De Pità O, Frezzolini A, et al. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: what is the role of antineutrophil cytoplasmic antibody? *Arch Dermatol* 1999; 135: 714-5.
- Papi M, Didona B, De Pità O, Gantcheva M, Chinni L. Chronic hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinaemia, leukocytoclastic vasculitis and antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lupus* 1997; 6: 737-8.
- Papi M, Didona B, De Pità O, et al. Livedo vasculopathy vs small vessel cutaneous vasculitis. Cytokine and platelet P-selectin studies. *Arch Dermatol* 1998; 134: 447-52.
- Papi M, Didona B. *Dermart: dermatologia tra scienza e arte*. Milano: Mazzotta, 2012.
- Papi M, Guarnera G. *L'ulcera cutanea degli arti inferiori*. Saronno: Monti, (edizioni 1998 e 2002).
- Papi M, Papi C. Vasculitic ulcers. *Int J Low Extrem Wounds* 2016; 15: 6-16.
- Papi M, Ruggeri S, De Pità O, et al. Leukocytoclastic vasculitis: clinic, immunologic, epidemiologic study of 70 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 9, Suppl.1: S157.
- Piette WW. Purpura. In: Callen JP, Jorizzo JL, Greer KE, Penneys NS, Piette WW, Zone JJ. *Dermatological signs of internal disease*. Philadelphia: Saunders, 1995; 87-95.

Dott. Massimo Papi*, Responsabile Naz. ADOI Gruppo di studio ulcere cutanee e dermatologia vascolare

Dott.ssa Claudia Papi**, Specializzanda in Neurologia*

Dott.ssa Ersilia Fiscarelli***, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Per la corrispondenza: ma.papi57@gmail.com

Simposio

19 giugno 2018

Osteomielite ematogena in Africa

Moderatore: Pietro Ortensi

Osteomielite ematogena in Africa: introduzione

P. Ortensi

Il termine Osteomielite (OM) fu coniato per la prima volta da Nelaton nel 1884.

L'osteomielite è una progressiva infezione dell'osso e del midollo da parte di microrganismi, che risulta in una distruzione infiammatoria, necrosi e formazione di nuovo osso.

Può essere secondaria a contaminazione ossea diretta, ad esempio come complicanza di una frattura esposta, una ferita penetrante, contigua ad una infezione delle parti molli o ematogena per localizzazione nell'osso di patogeni presenti nel sangue (batteriemia). L'OM si può presentare in forma acuta o cronica (meno o più di 3 settimane).

Il Simposio è focalizzato sulla forma ematogena e particolarmente sulla Childhood Chronic Osteomyelitis (CCHOM) di frequente osservazione in particolare nell'Africa subsahariana.



Le Foto 1-3 mostrano la presenza di un sequestro esposto di tibia. In particolare, nella Foto 3 si nota la presenza di un sequestro che, dopo apertura della "cassa da morto", viene estratto dalla diafisi della tibia di un bambino di 8 anni.

L'OM ematogena è una malattia prevalentemente pediatrica con una prevalenza nel sesso maschile (circa 2 a 1). Si localizza principalmente nelle ossa lunghe in accrescimento, al primo posto la tibia (46%)¹, seguita dal femore (26%)¹³ ed omero, con minore frequenza calcagno. (Foto 4, 5).

Foto 1



Foto 2



Foto 3



Foto 4



Foto 5

Il perone rappresenta una localizzazione relativamente frequente (Foto 6). Nella Foto 7 si nota un sequestro di perone asportato con la sua "cassa da morto". La diafisi di quest'osso può essere asportata integralmente, conservandone le epifisi per la stabilità articolare. In tal modo è possibile ottenere una "bonifica" abbastanza radicale con una procedura relativamente semplice.



Foto 6

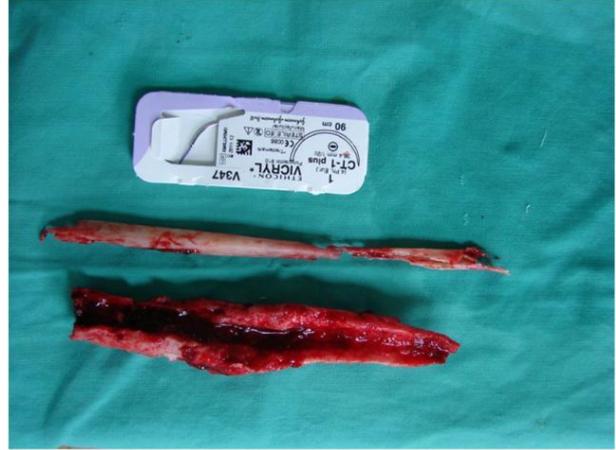


Foto 7

In generale l'OM può colpire tutti i distretti dello scheletro.

Diffusione della osteomielite in Africa

È praticamente impossibile stabilire la prevalenza della malattia nei Paesi in via di sviluppo ed in Africa in particolare per la scarsità di dati in letteratura. Può tuttavia dare un'idea dell'importanza del problema una metanalisi condotta su diversi lavori: in Gambia il 15% dei giorni di ricovero in chirurgia ed il 5,7% dei nuovi ricoveri sono per CCHOM2; in Burkina Faso il 5,3% dei ricoveri sono per CCHOM3 e nell'Ospedale Beit Cure in Malawi il 7,6% delle giornate di ricovero in chirurgia ed il 6,7% di tutti gli interventi di chirurgia pediatrica sono per CCHOM4 (Tab 1).

CCHOM (Childhood Chronic Haematogenous Osteomyelitis)

Gambia il 15% dei giorni di ricovero in chirurgia ed il 5,7 dei nuovi ricoveri

Burkina Faso il 5,3 % dei ricoveri

Malawi nell' Ospedale Beit Cure in 7,6% di giornate di ricovero in chirurgia ed il 6,7% di tutti gli interventi di chirurgia pediatrica

Tab. 1

Ospedale di Bubanza (Burundi)

su 283 casi trattati (23 settimane effettive dal 30 /11/2010 al 23/9/2011)

- PIEDE TORTO 17,3%
- OSTEOMIELITI 10,2%
- USTIONI 5,3%
- ALTRE PATOLOGIE 67,2

L'OM è una patologia di comune osservazione negli ospedali africani. In Uganda una statistica dimostra che il 3,5% degli interventi sono stati effettuati per osteomielite⁵. In Uganda, Burkina Faso e Camerun con piccole differenze l'OM è la seconda patologia osservata negli ambulatori dopo le ustioni. In una nostra statistica operatoria (2011-2012) presso l'Ospedale di Bubanza (Burundi), l'OM rappresenta la seconda patologia trattata dopo il piede torto. Attualmente la

percentuale dei casi trattati è aumentata in relazione al maggior afflusso di pazienti affetti da questa patologia che si rivolgono o vengono inviati all'Ospedale di Bubanza, essendo noto che qui viene trattata la loro malattia.

Le Osteomieliti vengono comunemente classificate secondo due sistemi⁶: il primo (Waldvogel), usato meno comunemente, è basato su etiologia e durata del processo.

Classificazione Waldvogel

- Osteomielite ematogena
- Osteomielite secondaria a infezione focale contigua
- Assenza di malattia vascolare generalizzata
- Malattia vascolare generalizzata
- Osteomielite cronica (necrosi ossea)

Il secondo (Cierny-Mader)⁷ usato più spesso principalmente nell'adulto è basato su due criteri: anatomo-patologia dell'osso infetto, fisiologia dell'ospite (condizioni generali).

Cierny and Mader (1985)

Tipi anatomici

- I Osteomielite midollare
- II Osteomielite limitata alla superficie ossea
- III Osteomielite localizzata, con lesioni ben delimitate che coinvolgono a tutto spessore l'osso con sequestri e formazione di cavità
- IV Osteomielite diffusa

Classi fisiologiche

- A Ospite generalmente sano
- B Ospite compromesso con patologie sistemiche
- C Ospite gravemente compromesso con rischio inaccettabile del trattamento in una logica di bilancio rischio/beneficio

La OM ematogena è correlata significativamente alla Anemia Falciforme (Sickle Cell Disease, SCD)⁸.

Anemia falciforme e osteomielite

La SCD è una comune e grave malattia estremamente diffusa in Africa subsahariana dove si trovano il 75% dei casi mondiali. In Nigeria particolarmente, la più popolosa nazione nera, si trova il maggior numero di persone affette da SCD in Africa e conseguentemente in quella nazione si concentrano la maggior parte dei casi di SCD del mondo⁸.

La SCD, è una emoglobinopatia ereditaria a carattere autosomico recessivo (HbS), nella forma eterozigote è presente il 40% di HbS. La diffusione della SCD, come la talassemia nei paesi dove la malaria è endemica, è conseguenza della selezione operata dalla malaria per la maggiore resistenza ad essa dei soggetti HbS. La SCD viene comunemente diagnosticata in infanti anche di 6-11 mesi che spesso presentano mani e piedi gonfi ed ittero; anemia, dolorosissime crisi vaso-occlusive sono viste comunemente in bambini di 1-5 anni affetti da SCD. La morbilità associata a SCD è la stessa in entrambi i sessi e vede fra le malattie più frequentemente associate broncopneumopatie, malaria negli omozigoti ed osteomieliti. L'OM è conseguenza della alta suscettibilità alle infezioni per l'anemia cronica, la splenectomia funzionale (dovuta ai danni provocati dalla malattia alla milza) con conseguente riduzione delle difese immunitarie, la formazione di microemboli con aree di ischemia e necrosi (pabulum ideale per la proliferazione batterica).

L'OM nella SCD è il motivo del nostro interesse per questa emoglobinopatia.

The World Health Organization (WHO) suggerisce programmi di prevenzione delle complicanze della SCD (vaccinazioni, cicli di somministrazione di antibiotici) da cui la necessità di una diagnosi precoce. In oltre 50 paesi nel mondo si effettua già la diagnosi perinatale di routine.

Particolarmente grave il carico economico della malattia nel Terzo Mondo per la collettività e per le famiglie, considerando che in quei paesi le cure mediche sono generalmente a pagamento.

È importante sapere che se la CCHOM si presenta in pazienti con SCD è spesso dovuta a patogeni Gram negativi e questo può orientare nella scelta della terapia antibiotica. È necessario considerare che in molti paesi africani è praticamente impossibile

effettuare esami colturali ed antibiogrammi, per cui la terapia antibiotica (che va mediamente effettuata per 6 settimane) viene condotta affidandosi a valutazioni probabilistiche. In pazienti SCD omozigoti i batteri responsabili sono di solito Gram-negativi (Salmonella, E. Coli, Klebsiella), piuttosto che S. Aureus (che comunque può essere presente per superinfezione piogenica).

Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico, per l'impossibilità di porre diagnosi precoci data la limitatezza degli strumenti diagnostici, di fatto riguarda solo i casi conclamati con fistole e sequestri ed evidenza RX.

In pazienti SCD è importante differenziare le crisi ischemiche (20 volte più frequenti) dalla OM9; in questo sono di aiuto l'ecografia (che può evidenziare ascesso sottoperiostale) e il laboratorio (PCR, conta dei Globuli Bianchi ed altro se disponibile).

Il trattamento chirurgico va adattato alle singole situazioni e consiste nel debridement, asportazione di sequestri, con medicazione a piatto e zaffi con garze imbevute con soluzioni di Dakin (stamponamento dopo 24 h in anestesia generale), resezioni ossee segmentali, emidiafisectomie, amputazioni. Quando è possibile occorre effettuare una chiusura immediata dopo la bonifica; a tal fine è opportuno ruotare lembi muscolari di vicinanza sull'osso operato (Foto 9).



Foto 9: Tibiale anteriore ruotato su tibia dopo ampio debridement

In presenza di instabilità ossea dopo la bonifica, applicare fissazione esterna.

Si può procedere a trattamento in 2 tempi secondo la tecnica di Masquelet^{10, 11} che prevede debridement, borrhaggio con cemento antibiotato che induce la formazione di una membrana periosteale. Una volta guarito il processo, il cui decorso si può seguire con controlli effettuati con markers dell'infiammazione e RX, si effettua la rimozione del cemento e la sostituzione con innesti ossei.

Una tecnica che stiamo utilizzando da circa un anno e che si dimostra promettente, è quella di utilizzare cemento (polymethyl methacrylate: PMMA)¹², antibiotato con gentamicina o gentamicina + vancomicina, per il borraggio dopo debridement ed emidiafisectomie. In tal modo si persegue il duplice scopo di aumentare la resistenza meccanica dell'osso e di effettuare un trattamento locale protratto con antibiotico.

La filosofia di questa procedura si adatta bene alle condizioni locali, assicurando con un solo tempo chirurgico una terapia che non ha bisogno di controlli frequenti, medicazioni ravvicinate, impossibili da effettuare in pazienti difficili da rintracciare dopo la dimissione.

Dettaglio di tecnica dell'Autore: dopo la fase demolitiva (Foto 10-12) si appone il cemento antibiotato nel quale vengono effettuate fossette allo scopo di aumentare la superficie di scambio attraverso la quale viene rilasciato l'antibiotico (Foto 13). Bisogna precisare che non ci sono prove che questa procedura offra dei vantaggi. Essa comunque si basa sul noto razionale per il quale la superficie del cemento antibiotato cede il farmaco¹³.

Una volta bonificato l'osso (controllo Rx, clinico, ematologico) si può procedere alla asportazione del cemento e chiusura diretta (Foto 14) o ricostruzione con innesto di osso dalla cresta iliaca o di perone secondo la tecnica di Masquelet.

Occorre specificare che l'uso del tourniquè per l'emostasi promuove la formazione di falci per l'acidosi e l'ipossiemia, quindi è preferibile limitarne l'uso e comunque provvedere alla spremitura preventiva con fascia di Esmarch.



Foto 10



Foto 11



Foto 12



Foto 13



Foto 14

Conclusioni

L'argomento è certamente di grande interesse, per la grande diffusione della malattia e gli scarsi risultati attualmente ottenuti sul piano terapeutico e preventivo. C'è inoltre molto da fare per quanto riguarda le valutazioni statistiche attualmente insufficienti.

Tutti gli sforzi vanno indirizzati alla ricerca di soluzioni diagnostiche e terapeutiche che tengano conto delle condizioni presenti nei paesi in via di sviluppo: difficoltà di fare esami colturali e di diagnostica per immagini (che si limita di fatto nella maggior parte dei casi alla radiologia base), spesso impossibilità di seguire i pazienti dopo il trattamento iniziale, in quanto irrintracciabili dopo la dimissione. Da ciò la necessità di studiare procedure sintetiche ed efficaci che siano focalizzate sul minor numero possibile di interventi diagnostici e terapeutici.

BIBLIOGRAFIA

1. Stevenson AJ, Jones HW, Chakatho LC, Beckles VL, Harrison WJ. The Beit Cure classification of childhood chronic haematogenous osteomyelitis-a guide to treatment. *J Orthop Surg Res* 2015; 10: 144.
2. Bikler SW, Sanno-Duanda B. Epidemiology of paediatric surgical admissions to a government surgical hospital in the Gambia. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 1330-6.
3. Nacoulma SI, Ouédraogo DD, Nacoulma EWC, Korsaga A, Drabo JY. Ostéomyélites chronique au CHU de Ouagadougou (Burkina Faso). Étude rétrospective de 102 cas (1996-2000). *Bull Soc Pathol Exot* 2007; 100: 264-8.
4. Bekless VL, Jones HW, Harrison WJ. Chronic haematogenous osteomyelitis in children: a retrospective review of 167 patients in Malawi. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92: 1138-43.
5. Stanley CM, Rutherford GW, Morshed S, Coughlin RR, Beyeza T. Estimating the healthcare burden of osteomyelitis in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104: 139-42.
6. Ikepeme IA, Ngim NE, Ikepeme AA. Diagnosis and treatment of pyogenic bone infections. *Afr Health Sci* 2010; 10: 82-8.
7. Cierny G 3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 414: 7-24.
8. Vanderhave KL, Perkins CA, Scannell B, Brighton BK. Orthopaedic manifestations of Sickle Cell Disease. *J Am Acad Orthop Surg* 2018; 26: 94-101.
9. Inusa BP, Oyewo A, Brokke F, Santhikumaran G, Jogeessvaran HK. Dilemma in differentiating between acute osteomyelitis and bone infarction in children with Sickle Cell Disease: the role of ultrasound. *PLoS One* 2013; 8: e65001. doi: 10.1371/journal.pone.0065001. Print 2013.
10. Masquelet AC, Fitoussi F, Begue T, Muller GP. Reconstruction of the long bones by the induced membrane and spongy autograft. *Ann Chir Plast Esthet* 2000; 45: 346-53.
11. Canavese F, Corradin M, Khan A, Mansour M, Rousset M, Samba A. Successful treatment of chronic osteomyelitis in children with debridement, antibiotic-laden cement spacer and bone graft substitute. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2016; 27: 221-8.
12. Ikepeme IA, Oku EO, Ngim NE, Ilori IU, Abang IE. Comparison of the outcome of treatment of chronic osteomyelitis by surgical debridement with and without local antibiotic delivery system: experience from a Nigerian teaching hospital. *Int J Clin Med* 2013; 4: 313-8.
13. Walenkamp GH, Vree TB, van Rens TJ. Gentamicin-PMMA beads. Pharmacokinetic and nephrotoxicological study. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 205:171-83.

Dott. Pietro Ortensi, Fondazione Internazionale Medici per l’Africa Centrale, FIMAC

Per la corrispondenza: dportensi@virgilio.it

I rischi del tessuto osseo nell'Anemia Drepanocitica

B. M. Ricerca

Note sulla fisiopatologia della malattia

L'Anemia Drepanocitica (AD) è il complesso quadro clinico che deriva dalla presenza della Variante S della β -globina, trasmessa con modalità autosomica recessiva. La malattia è presente nella sua piena espressione quando l'HbS è in omozigosi o in eterozigosi composta con mutazioni talassemiche (β^0 o β^+) o con altre emoglobinopatie (esempio C, D). La distribuzione dei casi segue la localizzazione nel mondo delle aree endemiche per la malaria.

Nonostante i progressi fatti per prevenire le emoglobinopatie, individuando i portatori (eterozigoti S), in Africa ed in Asia, in contesti socio-economici precari, l'AD rappresenta tuttora un importante problema della Sanità. Anche negli Stati Uniti è molto frequente negli Afro-americani. L'Europa, oltre a possedere delle zone ad elevata prevalenza (Cipro, Sicilia, Calabria, Sardegna, Grecia), si trova, in questo momento storico, a fronteggiare i flussi migratori dai paesi maggiormente colpiti. Un'indagine epidemiologica ormai datata¹ già metteva in evidenza un'incidenza di nuovi casi di emoglobinopatie di circa 330.000 soggetti all'anno, di cui circa l'83% rappresentati da Anemie drepanocitiche.

Dal punto di vista clinico, la complessa patogenesi della malattia riconosce alcuni momenti fondamentali che riassumiamo in maniera altamente sintetica.

- Il primo è rappresentato da quanto avviene all'interno del globulo rosso per la presenza del variante S della β -globina. In essa l'acido glutammico in posizione 6 è sostituito dalla valina. Questo amminoacido, essendo polare, in condizioni di bassa tensione di ossigeno, attira altre molecole di HbS contribuendo a formare, all'interno del globulo rosso, delle fibre rigide costituite da 14 coppie di HbS. Questo evento crea una struttura rigida all'interno della cellula, alterandone la forma. Infatti, il globulo rosso assume la caratteristica forma a falce che dà il nome alla malattia. Per di più, le fibre di HbS, andando incontro a denaturazione, innescano fenomeni ossidativi che ledono tutte le strutture della cellula. Oltre alla bassa tensione di ossigeno, la formazione delle fibre di HbS è facilitata dall'alta concentrazione dell'emoglobina stessa, facendo la differenza clinica tra gli omozigoti, che esprimono la malattia nella sua completezza, e gli eterozigoti per la variante S della β -globina: nei primi la concentrazione di HbS è quasi del 100% e nei secondi al massimo del 40%. L'acidosi e l'aumento della temperatura sono altre variabili che facilitano la falcizzazione. In vivo entrambe si verificano in corso di infezioni febbrili.
- Il secondo momento patogenetico vede le strutture del globulo rosso al centro della rovinosa cascata di eventi². Lo stress ossidativo attacca i lipidi di membrana, non solo della membrana della cellula ma anche quelle dei lisosomi, consentendo la liberazione degli enzimi in essi contenuti amplificando i danni. Le membrane della

cellula perdono la loro elasticità riducendo la deformabilità del globulo rosso per clusterizzazione della band-3 protein; inoltre viene esposta maggiormente la fosfatidilserina che rappresenta un sito di richiamo delle piastrine e dei fattori della coagulazione contribuendo, insieme a quanto verrà specificato dopo, alla diatesi trombotica che caratterizza la malattia. Il danno dei canali di Gardos comporta profondi turbamenti del contenuto elettrolitico della cellula (perdita di potassio e cloro e aumento del sodio) e disidratazione. I globuli rossi così danneggiati vanno incontro prevalentemente ad emolisi intravascolare, anche se una parte di essi sono eliminati anche dal sistema macrofagico tissutale, ovunque ma in particolare nel fegato e nella milza. L'emolisi intravascolare è anche alla base della deplezione di ossido nitrico (NO) presente anche in altre malattie emolitiche croniche, perché esso fuoriesce dal globulo rosso emolizzato e viene rapidamente degradato; inoltre, il catabolismo dell'arginina ad opera dell'arginasi presente in circolo, principale metabolita alla base della sintesi di NO, contribuisce alla sua deplezione. Pertanto, **l'anemia emolitica cronica** caratterizza le fasi di steady state della malattia. All'anemia si accompagna, se il bilancio marziale ed il pattern vitaminico sono nella norma, il compenso eritropoietico con espansione midollare.

- Il terzo ed ultimo punto spiega quello che rende a volte gravissima la clinica. della malattia, cioè l'insorgenza della **crisi vaso-occlusiva**³. Alla sua base sta l'interazione tra i globuli rossi deformati e danneggiati e l'endotelio. La variazione della forma dei globuli rossi e la loro rigidità rende difficile il loro passaggio nel microcircolo creando un ostacolo meccanico. Inoltre, i globuli rossi dei pazienti con anemia drepanocitica, soprattutto se giovani, hanno elevate capacità adesive all'endotelio che, nel versante capillare venoso, iper-esprime il fattore vWillebrand e numerose molecole di adesione. All'ostruzione del microcircolo partecipano, pertanto, tutti questi fattori a cui si aggiungono l'attivazione delle piastrine e dei fattori della coagulazione, nonché le citochine liberate dai globuli bianchi presenti nel sangue che influenzano e vengono influenzati dalla tempesta umorale in cui sono coinvolti.

A questa profonda alterazione del microcircolo che caratterizza le crisi vaso-occlusive possono conseguire danni d'organo in qualsiasi distretto (Sistema nervoso centrale, retina, cuore, rene, fegato, milza, intestino). Il tessuto osseo non è una sede infrequente di crisi vaso-occlusive ma il suo coinvolgimento non è solo limitato ai danni da esse provocati, ma riconosce una patogenesi molto più complessa ed articolata.

Patogenesi dei danni del tessuto osseo nell'anemia drepanocitica^{4, 5}

Può essere riassunta come effetti delle condizioni seguenti:

1. Crisi vaso-occlusive
2. Iperplasia midollare
3. Osteomieliti ed artriti settiche
4. Necrosi asettiche
5. Riduzione della crescita

1-Crisi vaso-occlusive

L'osso è una sede frequentissima di crisi vaso-occlusive a tutte le età, ed in qualsiasi sede. Sono prevalentemente coinvolti i piccoli vasi che penetrano nella midollare ossea e presenti nelle epifisi. Non si conosce bene il perché di questo particolare coinvolgimento ma si presume che esso derivi dal rallentato flusso sanguigno causato dall'iperplasia eritroblastica del midollo di questi pazienti con relativa ipossia. La sintomatologia dolorosa si accompagna ad arrossamento e gonfiore e, pertanto, se la crisi vaso-occlusiva è localizzata a livello delle epifisi, il quadro può mimare un'artrite settica anche perché spesso durante la crisi vaso-occlusiva è presente febbre ed alterazione dei parametri infiammatori.

Le sedi più frequenti sono la tibia (30%), il femore (25%), il radio, l'ulna e l'omero (21%)⁶.

Nei bambini di età inferiore a 7 anni è tipica la localizzazione a livello delle dita delle mani e dei piedi che a quell'età contiene ancora midollo eritropoietico (hand-foot syndrome). Le dita interessate, vivamente dolenti sono gonfie ed arrossate. L'aspetto radiologico documenta spesso assottigliamento e discontinuità della corticale e può mettere in evidenza versamento intorno all'osso. Se interessate le epifisi delle falangi i danni possono risultare nella loro fusione delle falangi con accorciamento delle dita.

Crisi vaso-occlusive a livello vertebrale possono scaturire in crolli vertebrali, causando bassa statura dei pazienti con anemia drepanocitica.

In corso di Acute Chest Syndrome, infarti ossei possono interessare le coste.

2-Iperplasia eritroblastica.

Essa è una naturale risposta all'anemizzazione periferica conseguente all'emolisi. L'argomento è stato ampiamente studiato nelle sindromi talassemiche. Infatti, lo scopo delle trasfusioni nella Talassemia Major (TM) è anche quello di contrastare adeguatamente la iperplasia eritroblastica fonte di osteopenia, osteoporosi e nei casi poco trasfusi o non trasfusi delle caratteristiche e drammatiche deformità ossee. Un ottimo modello è rappresentato dallo studio delle Talassemie Non Trasfusione Dipendenti (TNTD)⁷.

La fonte della riduzione della densità ossea viene attribuita ad innumerevoli fattori; primo fra tutti lo squilibrio tra il complesso RANK/RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor K e RANK Ligando) e l'osteoprotegerina (OPG). Il complesso RANK/RANKL attiva l'assorbimento osseo innescando l'attività osteoclastica e la OPG, prodotta dalle cellule stromali del midollo, rappresenta un'esca per RANK/RANKL che lo blocca dando spazio alla attività osteoblastica. Nell'iperplasia midollare RANK/RANKL prevale sulla OPG favorendo il riassorbimento osseo. A ciò contribuiscono numerose altre condizioni umorali ed ormonali di frequente riscontro nell'Anemia Drepanocitica quali l'ipotiroidismo, l'ipoparatiroidismo, l'ipogonadismo primitivo o ipogonadotropo, il deficit di Vitamina D, il diabete mellito⁸.

In contesti socio-economici adeguati, i pazienti con Anemia Drepanocitica devono essere sottoposti annualmente a valutazione strumentale della densità ossea e del bilancio calcico (calcemia, fosfatemia, calciuria e fosfaturia nelle urine delle 24 ore dosaggio del Paratormone e della Vitamina D). Osteoporosi ed osteopenia sono state riscontrate nel 42% di 78 soggetti adulti maschi Afro-Americani (nello studio sono state escluse le donne per evitare interferenze ormonali) e osteoporosi nell'11% di essi⁹. In 55 pazienti del Barhain, di età superiore a 18 anni (età media 28 ± 8.64), 34 femmine e 21 maschi sono risultati fattori predittivi della riduzione della densità ossea la riduzione della vitamina D e il basso testosterone. Le sedi più interessate oltre che il rachide, il radio ed il collo del femore. Differenti, in maniera statisticamente significativa, nel gruppo dei pazienti rispetto alla popolazione generale, erano la superficie corporea, il Body Mass Index ed il testosterone (più bassi), la conta reticolocitaria e l'LDH (più elevati)¹⁰.

La perdita di densità ossea è frequentissima nelle vertebre; è, comunque causa di dolori ossei oltre che nel rachide anche diffusamente.

Molto più raramente sono presenti lesioni ossee di tipo osteosclerotico. Su 135 pazienti affetti da AD (86 maschi, 49 femmine; età media 27 anni) erano presenti nel 15 dei casi¹¹.

3-Osteomieliti ed artriti settiche

I pazienti con Anemia Drepanocitica sono gravati da deficit immunitario.

La raccolta di una estesa letteratura a riguardo, prevalentemente in una patologia affine quale la talassemia ma anche nella AD, fa riflettere sul fatto che esistono le prove di una attivazione immunitaria in queste patologie (es ipergammaglobulinemia, aumento dell'attività macrofagica) ma prevalentemente diretta verso l'attacco a una serie eritroide profondamente alterata e allo smaltimento dell'eccesso di ferro e, quindi "distratta" dalla normale difesa dell'organismo contro i patogeni¹².

La seconda ragione dell'immunodeficit è rappresentata dall'asplenia funzionale dovuta alla sclerosi dell'organo, sede di episodi infartuali insorgenti soprattutto durante l'infanzia, oltre alla sua assenza nei pazienti splenectomizzati.

Le osteomieliti riconoscono come agenti patogeni, in ordine decrescente di frequenza, la Salmonella, lo Stafilococco Aureo, l'Escherichia Coli, bacilli Gram negativi ed il Mycobacterium tuberculosis. Le sedi più coinvolte sono il femore, la tibia e l'omero.

Cruciale è la differenziazione tra le osteomieliti e le crisi vaso-occlusive a localizzazione ossea. Il quadro clinico non aiuta in quanto entrambe le condizioni si accompagnano dal punto di vista sintomatologico e clinico a segni analoghi (febbre o febbricola, dolore, arrossamento della cute sovrastante). Fondamentali sono le tecniche di imaging: più che l'RX standard, che allo scopo della differenziazione tra i due eventi è scarsamente diagnostico, la TAC dell'osso con mdc e la RMN con e senza gadolinio sono assai più utili. Può rappresentare una possibilità diagnostica la scintigrafia con globuli bianchi marcati. Tutte queste tecniche sono disponibili nei Paesi a tenore socio-economico più elevato.

4- Necrosi asettiche

Le necrosi asettiche si localizzano a livello delle facce articolari delle ossa lunghe come esiti di infarti. La loro prevalenza è facile che sia sottostimata in quanto talvolta la loro insorgenza può essere asintomatica. Le varie casistiche di soggetti adulti affetti da AD danno percentuali abbastanza differenti: 41%, 27%, 15%¹³⁻¹⁵. Le sedi più frequenti sono la testa del femore, l'omero, il ginocchio e le piccole articolazioni delle mani e dei piedi.

La sintomatologia è caratterizzata da dolore e riduzione della funzionalità dell'articolazione interessata.

5-Accrescimento

L'accorciamento delle ossa lunghe può conseguire ai danni epifisari o a interessamento diretto dei nuclei di accrescimento delle ossa da parte di fenomeni infartuali. Similmente i danni a carico delle vertebre sono anch'essi causa di accorciamento della statura. Concause possono essere l'iperplasia eritroblastica, che contribuisce alla precoce scomparsa dei nuclei di ossificazione, e alterazione umorali quali la carenza di vitamina A, di vitamina D, più raramente di ormone somatotropo⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Modell B, Darlinson M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bulletin of the World Health Organization. Br J Haematol 2008; 86: 480-7.
2. Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts and future promise. J Clin Invest 2007; 117: 850-8.
3. Frenette PS. Sickle cell vaso-occlusion: multistep and multicellular paradigm. Curr Opin Hematol 2002; 9: 101-6.
4. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. Br J Haematol 2005; 129: 482-90.
5. Ganguly A, Boswell W, Aniq H. Musculoskeletal manifestations of Sickle cell anaemia: a pictorial review. Anemia 2011; 794283:1-9.
6. Keeley K, Buchanan GR. Acute infarction of long bones in children with sickle cell anemia. J Pediatrics 1982; 101: 170-5.
7. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. Br J Haematol 2004; 127: 127-39.
8. Voskaridou E, Stoupa E, Antoniadou L, et al. Osteoporosis and osteosclerosis in sickle cell/beta-thalassaemia: the role of RANKL/osteoprotegerin axis. Haematologica 2006; 91: 813-6.
9. Adams-Graves P, Daniels AB, Womack CR, Freire, AX. Bone mineral Patterns in vitamin D deficiency African American men with Sickle cell disease. Am J Med Sci 2014; 347: 262-6.

10. Garadah TS, Hassan AB, Jaradat AA, et al. Predictors of abnormal bone mass density in adult patients with homozygous sickle cell disease. *Clin Med Insights End Diab* 2015; 8: 35-40.
11. De Luna G, Ranque B, Courbebaisse M, et al. High bone mineral density in sickle cell disease: prevalence and characteristics. *Bone* 2018; 110: 199-203.
12. Ricerca BM, Di Girolamo A, Rund D. Infections in Thalassemia and Hemoglobinopathies: focus on therapy-related complications. *MJHID* 2009; 1: e2009028. doi: [10.4084/MJHID.2009.028]
13. Ware HE, Brooks TR, Berney SI. Sickle cell disease and silent avascular necrosis of the hip. *J Bone Joint Surg* 1991; 73: 947-9.
14. Adeline AD, Gupta R, Yacoub F, Sinan T, Al Bloushi M, Haider MZ. Avascular necrosis of the hip in children with sickle cell disease and high HbF. Magnetic resonance findings and influence of alpha thalassemia trait. *Acta Haematologica* 2001; 105: 27-31.
15. Power DR, Hiti A, Ramicone E, Johnson C, Chan L. Outcome in hemoglobin SC disease: a four decade observational study of clinical, hematologic and genetic factors. *Am J Hematol* 2002; 70: 206-15.

Prof.ssa Bianca Maria Ricerca, Istituto di Ematologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore.

Per la corrispondenza: BiancaMaria.Ricerca@unicatt.it

Etiologia e principi di gestione infettivologica delle osteomieliti ematogene

N. Petrosillo

Le osteomieliti ematogene acute e subacute rappresentano nei bambini una malattia potenzialmente devastante gravata da elevata morbosità. Un ritardo nella diagnosi e un trattamento inappropriato possono portare a quadri settici, infezioni croniche, anomalie/arresti della crescita longitudinale dell'osso e deformazioni angolari¹⁻³.

Per osteomielite si intende una infiammazione dell'osso causata da germi piogeni; per questa patologia sono stati usati vari sistemi descrittivi. In termini temporali si distingue tra forme acute (< 2 settimane dall'esordio), subacute (che dura da almeno 3 mesi) e croniche (che durano da 3 e più mesi). A differenza di molte osteomieliti dell'adulto che sono di origine post-traumatica, la maggioranza delle osteomieliti pediatriche è secondaria a diffusione ematogena⁴.

L'infezione si insedia a livello delle metafisi dove il flusso sanguigno è ricco ma lento. Nelle sedi anatomiche dove la metafisi ossea è intracapsulare, come la porzione terminale superiore del femore, l'omero prossimale, la tibia prossimale e la fibula distale, può verificarsi una diffusione subperiostale dell'infezione allo spazio articolare adiacente.

Caratteristiche clinico-diagnostiche

Da una revisione sistematica della letteratura del 2012 relativa alle osteomieliti pediatriche ematogene acute e subacute, emerge quanto segue⁵. L'incidenza nei paesi sviluppati varia dall'1,94 al 13/100.000; tra i paesi in via di sviluppo è 43/100.000 in Polinesia e 200/100.000 tra gli aborigeni. Nei bambini sotto i 3 anni l'incidenza è intorno a 28 casi su 100.000 individui. L'età media di queste osteomieliti è di 6,6 anni (il 40% dei casi si verifica nei bambini in età prescolare), ed il rapporto maschi/femmine è di 1,82/1. Nel 47% dei casi non si conoscono fattori di rischio; nel 29,4% un trauma contusivo e nel 37,4% una infezione sistemica recente costituiscono la causa⁵.

La sintomatologia all'esordio è caratterizzata da dolore nell'81,1%, segni e sintomi localizzati nel 70%, febbre nel 61,7%, riduzione dell'ampiezza dei movimenti nel 50,3% e riduzione di carico nel 49,3%.

I tratti ossei interessati sono rappresentati da femore (26,9%), tibia (26%), pelvi (9,2%), omero (8,1%), piede (7,7%), avambraccio (4,8%), calcagno (4,6%), vertebre (3,8%), fibula (3,7%), mano (2%), clavicola (0,8%), costa (0,6%), patella (0,2%), altro (1,2%)⁵.

La diagnosi si basa su segni/sintomi clinici, segni radiologici, esami di laboratorio e microbiologici.

La microbiologia è molto importante. La maggior parte delle linee guida raccomanda che i campioni microbiologici siano presi prima della somministrazione della

terapia antibiotica, purché questa non ritardi il trattamento in bambini con grave sintomatologia. I campioni vanno mandati in laboratorio per la coltura e per eseguire con urgenza una colorazione di Gram. Nelle artriti settiche la concentrazione di globuli bianchi nel liquido sinoviale è superiore a 50.000 cc/ml con più dell'80% di polimorfismo. La sensibilità della colorazione di Gram varia dal 30 all'80%⁶.

Vanno sempre fatte anche emocolture prima del trattamento antibiotico nonostante i tassi di positività siano bassi, perché talora l'emocoltura è il solo test positivo presente.

I tassi di risposta positiva agli esami colturali da sangue o tessuti varia, a seconda della letteratura, dal 34 all'82%. Recentemente, l'aggiunta di test di biologia molecolare ha identificato la resa diagnostica. Inoltre sui campioni deve essere eseguito anche un esame istopatologico perché le neoplasie infantili possono avere presentazioni simili.

Agenti infettivi causa di osteomielite ematogena

Tra gli agenti responsabili di osteomielite ematogena *Staphylococcus aureus* è il più frequente nelle infezioni acute osteoarticolari, seguito da *Streptococco* (*S. pyogenes* e *S. pneumoniae*) e da germi Gram negativi. Nei pazienti con anemia falciforme l'agente più importante è la *Salmonella*; *Haemophilus influenzae* è divenuto raro a seguito dei programmi mondiali vaccinali.

Riguardo *Staphylococcus aureus*, il "Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) è in incremento in molte parti del mondo ed è riportato come causa di osteomieliti nei bambini dal 9 al 30% dei casi. Spesso i ceppi di CA-MRSA producono una tossina, la leucocidina di Panton-Valentine, la quale ha una azione necrotizzante e distruttiva dei globuli bianchi. Tali ceppi si caratterizzano per una maggiore morbosità e mortalità⁵.

Recentemente si è aggiunto un nuovo agente causale, *Kingella kingae*, un bacillo Gram negativo causa di osteomieliti e artriti settiche in bambini, soprattutto sotto i 4 anni di età. Questo agente, la cui epidemiologia non è ancora ben chiara, è un frequente colonizzatore dell'orofaringe, e come tale la sua potenzialità di trasmissione è elevata. Da una infezione dell'orofaringe può scaturire una batteriemia con disseminazione ematogena nell'osso.

La gestione terapeutica

Le principali linee guida esprimono raccomandazioni di evitare una gestione chirurgica routinaria delle osteomieliti acute ematogene. La chirurgia deve essere riservata per quei casi che non rispondono al trattamento medico. Anche la presenza di un ascesso può non rappresentare una indicazione assoluta. Nell'artrite settica va tentato sempre un drenaggio precoce del liquido infiammatorio intraarticolare. L'artrite settica dell'anca di un infante deve esser drenata con una procedura artrotomica. Negli altri casi si può utilizzare una procedura artroscopica⁵.

Riguardo alla durata e alla via di somministrazione degli antibiotici, tradizionalmente sono stati utilizzati cicli prolungati di antibiotici somministrati per via parenterale, ma non esistono linee guida in proposito. Le evidenze scientifiche depongono ormai per cicli di terapia più breve⁷⁻¹⁰, con passaggio appena possibile dalla via endovenosa a quella

orale¹¹⁻¹³. La risposta al trattamento, rappresentata da un miglioramento della sintomatologia clinica (dolore e movimento), dalla scomparsa della febbre e dalla riduzione dei marcatori di infiammazione (VES, PCR, globuli bianchi) può guidare consapevolmente il clinico a un passaggio sicuro dalla via endovenosa a quella orale, riducendo le complicanze associate alle linee venose e i tassi di ospedalizzazione.

La durata ideale del trattamento è ancora mal definita, ma ci sono crescenti evidenze scientifiche che cicli brevi (3 settimane) e un passaggio precoce (4 giorni) alla somministrazione orale siano sicuri ed efficaci. È inoltre opportuno che ciascuna struttura disponga dei dati locali relativi agli agenti infettivi maggiormente in causa e ai loro profili di sensibilità antimicrobica.

Non esiste evidenza che la somministrazione intraarticolare di antibiotici sia efficace. È invece importante un approccio multidisciplinare di queste infezioni. La gestione di questi piccoli pazienti dovrebbe essere condotta in stretta collaborazione tra pediatri di Medicina Generale, medici dei dipartimenti di emergenza, pediatri ospedalieri, chirurghi ortopedici, microbiologi, infettivologi, radiologi e infermieri specializzati.

BIBLIOGRAFIA

1. Stott NS. Review article: Paediatric bone and joint infection. *J Orthop Surg* 2001; 9: 83–90.
2. White M, Dennison WM. Acute haematogenous osteitis in childhood. *J Bone Joint Surg Br* 1952; 34-B: 608-23.
3. Blyth MJ1, Kincaid R, Craigen MA, Bennet GC. The changing epidemiology of acute and subacute haematogenous osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83: 99-102.
4. Lew DP1, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004; 364: 369-79.
5. Dartnell J1, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94: 584-95.
6. Kang SN1, Sanghera T, Mangwani J, Paterson JM, Ramachandran M. The management of septic arthritis in children: systematic review of the English language literature. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91:1127-33.
7. Howard-Jones AR1, Isaacs D. Systematic review of duration and choice of systemic antibiotic therapy for acute haematogenous bacterial osteomyelitis in children. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 760-8.
8. Peltola H1, Pääkönen M, Kallio P, Kallio MJ. Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:1123-8.
9. Jagodzinski NA1, Kanwar R, Graham K, Bache CE. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop* 2009; 29: 518-25.
10. Rutz E1, Spoerri M. Septic arthritis of the paediatric hip - A review of current diagnostic approaches and therapeutic concepts. *Acta Orthop Belg* 2013; 79:123-34.

N. Petrosillo - "Etiologia e principi di gestione infettivologica delle osteomieliti ematogene"

11. Vinod MB, Matussek J, Curtis N, Graham HK, Carapetis JR. Duration of antibiotics in children with osteomyelitis and septic arthritis. *J Paediatr Child Health* 2002; 38:363-7.
12. Zaoutis T1, Localio AR, Leckerman K, Saddlemire S, Bertoch D, Keren R. Prolonged intravenous therapy versus early transition to oral antimicrobial therapy for acute osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2009; 123:636-42.
13. Bachur R1, Pagon Z. Success of short-course parenteral antibiotic therapy for acute osteomyelitis of childhood. *Clin Pediatr* 2007; 46:30-5.

Nicola Petrosillo, Dipartimento Clinico e di Ricerca in Malattie Infettive, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani", IRCCS, Roma

Per la corrispondenza: nicola.petrosillo@inmi.it

Diagnostica radiologica nell'Osteomielite. (*Sintesi*)

G. B. Minio Paluello

L'Osteomielite è la forma più frequente d'infezione osteoarticolare del bambino.

La localizzazione più frequente è nelle ossa lunghe.

La regione metafisaria, per la ricca vascolarizzazione legata alla crescita endondrale, è la regione anatomica dove inizia l'infezione.

La localizzazione è generalmente monostotica.

Nell'esposizione odierna ci occupiamo solo delle infezioni subacute e croniche, nelle quali la sintomatologia dura da più di 1 mese.

Nei Paesi occidentali l'Osteomielite cronica è un'evenienza rara ed è per lo più legata a situazioni post operatorie o post traumatiche.

La radiologia rappresenta il primo esame e, nei Paesi sottosviluppati, anche spesso l'unico esame disponibile.

I segni elementari sono: aumento delle dimensioni dell'osso, deformazione dell'osso, rimodellamento osseo con osteosclerosi per aumento delle travate ossee, ispessimento della corticale con apposizione ossea periostale, comparsa di sequestri, aspetto quest'ultimo più difficile da vedere e solo nelle forme evolute.

Da parte del Beit CURE è stata elaborata una classificazione che prova a fare ordine nell'estensione e nella gravità dell'osteomielite.

A	ASCESSO, AREA LITICA, NON SEQUESTRO, NON SCLEROSI
B1	SEQUESTRO CORTICALE PERIFERICO
B2	SEQUESTRO STABILE, ORLETTO CORTICALE NORMALE
B3	SEQUESTRO STABILE, ORLETTO CORTICALE SCLEROTICO
B4	SEQUESTRO INSTABILE, INADEGUATO ORLETTO CORTICALE
C	SEQUESTRO NON VISIBILE, SEGMENTO OSSEO DIFFUSAMENTE SCLEROTICO

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Moser T, Ehlinger M, Chelli Bouaziz M, Ladeb MF, Durckel J, Dosch JC. Pièges en imagerie ostéoarticulaire: comment distinguer une infection osseuse d'une tumeur? J Radiol Diagnost Intervent 2012; 93: 377-85.

Stevenson AJ, Jones HW, Chokotho LC, Beckles VL, Harrison WJ. The Beit CURE Classification of Childhood Chronic Haematogenous Osteomyelitis-a guide to treatment. J Orthop Surg Res 2015; 10: 144: DOI 10.1186/s13018-015-0282-9.

Vial J, Chiavassa-Gandois H. Infections des membres: enfant et adulte. J Radiol Diagnost Intervent 2012; 93: 561-77.

Dott. Giovanni Battista Minio Paluello, Area di Diagnostica per immagini, U.O.C. Radiologia, Ospedale Santo Spirito e Ospedale Oftalmico, ASL ROMA 1.

Per la corrispondenza: gminio@tin.it

Sintesi del percorso di cooperazione sanitaria internazionale Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini (AOSCF) & Ong VPM 2003/2018

G. de Vito

Mi onora ritornare alla Lancisiana, ospite dell'amico e collega Pietro Ortensi, alla scuola di Ortopedia del Prof. Monti, "del Burundi". Le volte scorse, per progetti della Task Force Iraq e di Educazione allo Sviluppo (EaS) co-finanziati entrambi dal Ministero Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale (MAECI), come anche in eventi nutrizionali del Prof. Alberto Fidanza.

Ho appreso da specializzando, nel 1983, a trattare le osteomieliti dal collega e maestro Frà Fiorenzo Priuli, presso gli Ospedali del Fatebenefratelli di Tanquetà in Benin e poi di Afagnan in Togo, in un biennio successivo da chirurgo.

Patologia infettiva cronica della povertà, comune anche in Africa Occidentale; maggiormente endemica in aree rurali; invalidante, ma sopportata stoicamente dai pazienti, salvo non morirne per setticemia.

Interventi chirurgici invasivi, "sporchi" in gergo, per i sequestri infetti; dai lunghi decorsi post-operatori e con frequente recidiva; di competenza ortopedica, per la localizzazione specifica del sito ascessuale, il più delle volte tibiale.

E dunque merito agli ortopedici e ai chirurghi tropicali che vi si dedicano con metodologie sostenibili ed innovative.

Invero, a tema, mi sono interessato più dei Postumi della Polio, allora endemica, quando ora eradicata (se non per sporadici focolai), grazie al genio scientifico di Sabin.

Trasposizioni tendinee, tenotomie e plastiche calcaneali, per estendere gli arti inferiori, in anestesia con "Ketalar", ancor oggi molto rischiosa.

Una degenza protratta e dolorosa; tuttavia, quei giovani riabilitati, prima costretti a trascinarsi a terra, erano sempre gioiosi ed il loro sorriso, più d'ogni cosa d'Africa, mi è restato dentro.

Dopo il gessaggio e i tutori, i piccoli pazienti riacquistavano la posizione eretta, apprendendo a camminare, seppur con le stampelle.

Concluso il periodo delle lunghe missioni, proseguite una volta di ruolo ospedaliero in Camerun ed in Mali; ottenuto il Master in Progettazione; dal DEA AOSCF, dopo un biennio alla Formazione ECM, sono stato incaricato nel 2006 dell'Internazionalizzazione Aziendale, dove la cooperazione sanitaria nei PvS è stata azione prioritaria.

Come in atto negli ospedali religiosi, non essendo l'Azienda Ospedaliera soggetto autonomo di cooperazione, è stata partenariata per Delibera (999/05/2003), la Ong Vpm, con Idoneità MAECI, quale braccio amministrativo gestionale, coordinato da un Ufficio preposto, in staff alla Direzione Generale.

Nel decennio 2003-2012 il programma: la Cooperazione ospedaliera per il *peace bulding* in Corno d'Africa, ha ottenuto, il 1° Premio Sodalitas 2008 per enti-pubblici, presso Assolombarda a Milano e poi nominato nel Piano Sanitario Regionale 2009/2011.

Il programma ha compreso 10 progetti sanitari pluriennali (Tab. 1), co-finanziati da: MAECI, Regione Lazio, Comune di Roma, Conferenza Episcopale, Tavola Valdese, Fondazioni BNC e Peretti, per realizzare azioni ospedaliere specialistiche e primarie in loco; aggiornamento agli omologhi locali; prevenzione comunitaria e *food security*, con il coinvolgimento del personale aziendale espatriato (mediante Art.71xOng-Legge Bilancio n°2 Febbraio2004-Regione Lazio).

Titolo	Donatori	Paese	Durata
MAECI Aid 8215 Assistenza ospedaliera a GALKAYO	MAECI	Somalia - Puntland	2003-2005
Formazione ed Assistenza clinico-chirurgica presso OROTTA Teaching Hospital ASMARA	Fondaz. BNC Regione Lazio Art.71	Eritrea	2005-2010
Formazione ed assistenza ospedaliera per la qualità delle cure nella città di GHINDA	Fondaz. BNC Regione Lazio Art.71	Eritrea	2006-2010
Training diagnosis and care of paediatric hearth diseases in the Horn of Africa	Fondaz. BNC Regione Lazio Art.71	Eritrea Etiopia-Tigray	2007 - 2009
Nelle tue mani : network ospedaliero romano per il contrasto alla MGF in Corno d' Africa	Comune di Roma Regione Lazio Art.71	Eritrea Etiopia-Tigray	2007 -2008
Rete socio Sanitaria per la promozione della salute femminile nella Municipalità di GHINDA	Regione Lazio Regione Lazio Art.71	Eritrea	2009 - 2010
MAECI Aid 8442 Intervento sanitario x prevenzione, diagnosi e cura malattie infettive nel TIGRAY	MAECI Regione Lazio Art.71	Etiopia-Tigray	2008 -2011
131/209 Assistenza e formazione in Chirurgia pediatrica presso Orotta Hospital ad ASMARA	Tavola Valdese Regione Lazio Art.71	Eritrea	2010-2011
Aid 9432 Assistenza Ospedaliera e sviluppo risorse umane negli Ospedali di ASMARA, GHINDA e MASSAWA	MAECI Regione Lazio Art.71	Eritrea	2009-2010
869/09 Contrasto all'insicurezza alimentare ed alla denutrizione mediante Moringa Oleifera nella Regione ASEBA, di Segheneti e di Enghalà.	CEI Regione Lazio Art.71	Eritrea	2008 -2017

Tab.1: Elenco dei progetti co-finanziati del programma Corno d’Africa

Il programma è stato svolto in:

- Eritrea, presso gli ospedali governativi di Asmara, Ghinda e Massawa, con una componente territoriale per il contrasto delle Mutilazioni Genitali Femminili e della Cardiopatia Reumatica Scolare e per il sostegno nutrizionale;
- Etiopia-Tigray presso l’Hyder University Hospital di Mekellè, con la costruzione di un centro specialistico materno-infantile periferico;
- Somalia-Puntland presso l’Ospedale di Galkayo per i servizi ospedalieri primari.

All’azione di assistenza clinico-chirurgica in loco, era annessa una sessione formativa ad indirizzo di *Health Diplomacy*, sostenuta dal MAECI, per le priorità geografiche assegnate. Seminari e meeting hanno coinvolto il personale interno, mentre alcuni eventi ECM ed EaS, svolti in Aula Magna Forlanini, hanno inaugurato

manifestazioni nazionali di settore (Italia-Africa 2007; Giornate e Forum di Cooperazione Internazionale 2008 e 2009) alla presenza di Autorità e di Delegazioni straniere.

Altro percorso interno, favorente il dialogo bilaterale, ha permesso cure specialistiche ai pazienti locali con patologie severe, valutati dai Team medici espatriati, trasferiti presso AOSCF con assenso diplomatico, mediante il Piano Umanitario della Regione Lazio.

Dunque un'azione articolata con l'impiego di procedure istituzionali, senza risorse integrative aziendali, altresì ottenendo risparmi e contributi per specifiche attività.

Dal 2012, in virtù degli obiettivi prioritari, G4 e G5 del *Millennium Development Goal* 2015 (MDG), è operativo in Africa Centro-Ausale il programma congiunto materno-infantile (Tab. 2) per l'ecografia prenatale rurale e per i servizi ospedalieri d'urgenza ostetrica, attivo in Camerun, in Etiopia in Madagascar, in Tanzania e in Zambia, a controparte governativa e religiosa, co-finanziato da EuropeAid, MAECI, CEI, Tavola Valdese e Fondazione Peretti.

Attività	Donor	Paese	Durata	Attività
132-456/L/ACT/ZM Kafue District Health preventive action Community-based project on no-communicable-diseases & pap smears diffusion	Europe Aid (Ue) RL art.71	ZAMBIA	2013-2015	Equipaggiamento Assistenza Chir. Ostetrica, Eco prenatale e formazione
801/13 Riqualificazione formativa chirurgica-ostetrica del Centre de Santé Développée St.Luc	CEI Univ. La Sapienza	CAMERUN	2014 In corso	Assistenza Chir. Ostetrica, Eco prenatale e formazione
202b-2012 Health assistance to the sub-urban population of Kafue district, including training to the local health staff based in Kafue District Hospital	N&EPF RL art.71	ZAMBIA	2016-2017	Assistenza Chir. Ostetrica, Eco prenatale e formazione
Aid 9459 Contributo Italiano 2010-2012 ad HSDP per G4/G5/G6 dei MDG 2015	MAECI RL art.71	ETIOPIA	2015-2016	Valutazione HSDP sanità governativa primaria materno -infantile in Oromia e Tigray
009/16 1° Training and equipment to 3 Antenatal RHCs in the Kafue District.	N&EPF RL art.71	ZAMBIA	2016-2017	Ristrutturazione edile Assistenza Chir. Ostetrica, Eco prenatale e formazione
337-16 2° Formazione in 3 Health Centre con equipaggiamento diagnostico prenatale e nel Distretto di Kafue.	OPM Tavola Valdese RL art.71	ZAMBIA	2016-2017	Assistenza Chir. Ostetrica, Eco prenatale e formazione
281-17 3° Formazione in 3 Referral Health Centres (RHC) con equipaggiamento prenatale ecografico nel Distretto di Kafue in Zambia.	OPM Tavola Valdese RL art.71	ZAMBIA	2018 In corso	Assistenza Chir. Ostetrica, Eco prenatale e formazione
282/17 Cinzibus: gestione dell'emergenza chirurgico-ostetrica h/24 nel Distretto di Tulear	OPM Tavola Valdese RL art.71	MADAGASCAR	2016 in corso	Assistenza Chir. Ostetrica, Eco prenatale e formazione
323 -17 Accreditamento ospedaliero del Tumaini HCC per i servizi prenatale ecografico e d'urgenza ostetrica h/24 nel Distretto di Meru	CEI RL art.71	TANZANIA	2018 in corso	Assistenza Chir. Ostetrica, Eco prenatale e formazione

Tab. 2: Elenco dei progetti co-finanziati del programma Materno-infantile in Africa Centro-Ausale

Il programma a risorse più limitate del precedente, stimola il *capacity building*, con maggiore *ownership* dell'aiuto per i risultati attesi concordati, riducendo i personalismi e i privilegi, altresì evitando squilibri in loco.

A tale principio sostenibile, anche per sopravvivenza interna, ci si è indirizzati.

Concludo con la "key word" del programma ecologico, avviato in Tanzania nel 2016, che pone l'ambiente al centro dell'interesse collettivo proprio per la sopravvivenza futura della specie, mediante il riciclo della plastica, la riforestazione, il riarmo delle barche tradizionali dei pescatori, nel contrasto della criminale pesca di frodo con la dinamite sul reef corallino.

NOW OUR PLANET IS THE PRIORITY PATIENT TO CARE MOSTLY AGAINST THE BACTERIAL & VIRAL HUMAN ATTACKS

Dott. Gianluca de Vito, Ufficio Internazionalizzazione, Cooperazione Sanitaria e Progettazione, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma.

Per la corrispondenza: G.DeVito@scf.gov.it

ECM "Dissezioni Aortiche"

26 giugno 2018

Moderatori: Raoul Borioni, Francesco Speziale

Seconda giornata: "Dissezioni aortiche croniche"

Moderatori: Massimo Massetti, Stefano Bartoli, Luca Di Marzo

Evoluzione del falso lume dopo l'evento acuto: monitoraggio clinico ed indicazioni al trattamento

R. Scaffa

La dissezione aortica è il risultato di una separazione longitudinale delle tuniche aortiche, con formazione di un falso lume, che tende alla progressione longitudinale. Il falso lume, spesso più largo del vero e con effetti compressivi sullo stesso, può essere più o meno occupato da trombi, può avere flusso rallentato e tendere alla dilatazione nel tempo. I rami aortici viscerali possono originare dal vero lume o dal falso, a seconda dell'andamento spaziale della dissezione, con effetti sulla perfusione d'organo. Alcuni rami possono trovarsi a cavallo della lamina di dissezione.

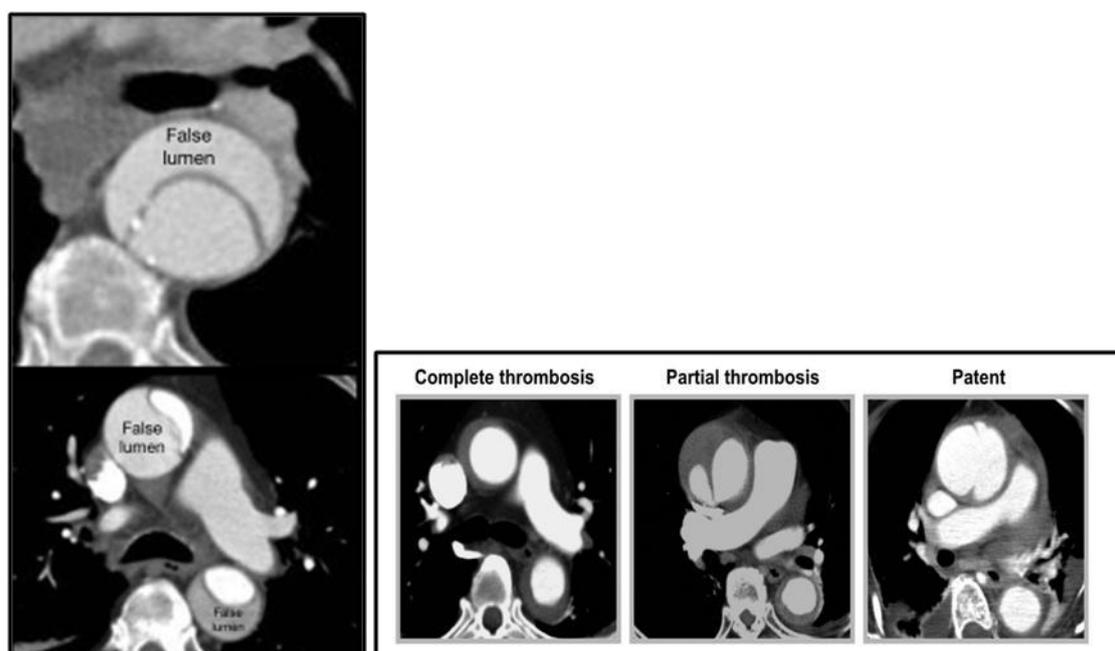


Fig. 1: dissezione aortica; aspetti della trombosi

L'imaging diagnostico fornisce indicazioni determinanti sulla evoluzione della dissezione e sulla prognosi clinica. Uno dei dati più rilevanti da un punto di vista prognostico è la trombosi più o meno completa del falso lume (Fig. 1).

Alcuni dati evidenziati dall'imaging diagnostico indicano quelle dissezioni che tenderanno a crescere nel tempo e che quindi potranno essere pericolose nel corso del follow-up:

- trombosi parziale del falso lume
- falso lume pervio
- diametro del falso lume > 22 mm
- misura della "entry tear" > 10 mm (A)
- diametro aortico > 40 mm alla presentazione clinica (B)
- numero e localizzazione (curvatura interna) delle "entry tear" a livello aortico prossimale
- numero di vasi che originano dal falso lume.



Fig. 2: dissezione aortica

Il punto cruciale è pertanto quello di identificare quale dissezione evolverà in senso prognostico negativo, per effettuare la correzione endovascolare in tempo utile. Il concetto di correzione endovascolare delle dissezioni Tipo B, tradizionalmente trattate con terapia medica, si è fatto strada in seguito all'INSTEAD trial, che, dopo risultati non immediatamente soddisfacenti, ha dimostrato risultati a lungo termine molto migliori per il trattamento endovascolare (TEVAR) rispetto alla terapia medica (progressione della patologia nel gruppo TEVAR 27% vs 46.1% nel gruppo terapia medica) (Fig. 3).

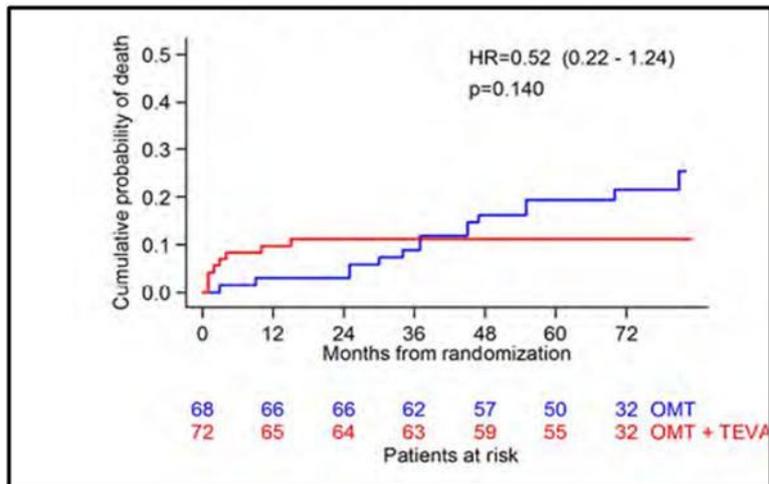


Fig. 3: trattamento endovascolare (TEVAR) vs terapia medica

I buoni risultati del trattamento endovascolare sono stati confermati più recentemente dall'ADSORB trial, rivolto a dissezioni di tipo B non complicate, trattate precocemente con TEVAR. Si tratta di un trial prospettico randomizzato sulla dissezione aortica Tipo B, che, nei centri di alta specializzazione partecipanti, ha dimostrato una buona prognosi in termini di maggiore efficacia degli stent-graft rispetto alla terapia medica nel determinare trombosi del falso lume (Tab. 1).

	TAG+BMT	BMT	<i>p</i>
Composite endpoint	15/30(50.0%)	31/31(100.0%)	<.001
No false lumen thrombosis	13/30(43%)	30/31(97%)	<.001
Aortic dilatation	11/30(37%)	14/31(45%)	.500
Aortic rupture	0/30(0%)	0/31(0%)	—

All *p*-values derived from two-sample chi-square test.

Tab. 1: percentuale di trombosi del falso lume

Un altro punto importante è il timing più corretto per la correzione endovascolare, in relazione al flap di dissezione. In fase acuta il flap di dissezione è più sottile ed il trattamento endovascolare risulta più semplice, ma la procedura può provocare nuove dissezioni, soprattutto in senso retrogrado (arco ed aorta ascendente), con risultati catastrofici. Peraltro, la rigidità del flap intimale in fase cronica condiziona la riespansione del vero lume dopo TEVAR e rende più difficoltoso l'impianto. Probabilmente, il periodo migliore per trattare la dissezione è compreso tra le 2 e le 6 settimane dalla presentazione clinica (Fig. 4).

Oltre alle dissezioni Tipo B primitive, esiste un gran numero di dissezioni B, esito di chirurgia per dissezioni Stanford A. Anche in questo caso, considerando i parametri anatomo-clinici della dissezione, si indica o meno la necessità di un completamento mediante TEVAR oppure mediante “Frozen” elephant trunk technique. Quest’ultima, se realizzata nel corso dell’intervento per dissezione Tipo A, consente di ottenere una “landing zone” ideale per il completamento distale mediante TEVAR.

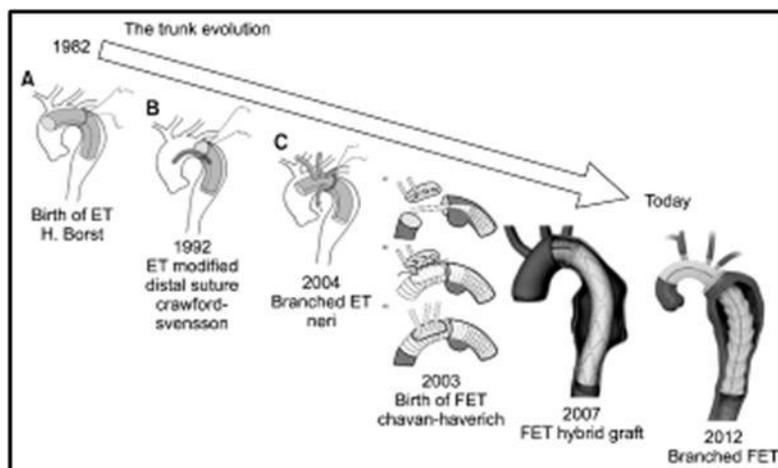


Fig. 4: evoluzione nel tempo della dissezione

“Take home message”

- un falso lume pervio è un fattore predittivo di mortalità a lungo termine;
- un falso lume parzialmente trombizzato favorisce l’espansione aortica (tipo B);
- il trattamento endovascolare può essere di beneficio per i casi non complicati in cui è ipotizzabile una complicanza aortica futura.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Brunkwall J, Kasprzak P, Verhoeven E, et al. Endovascular repair of acute uncomplicated aortic Tipe B dissection promotes aortic remodelling: 1 year results of the ADBORB trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48: 285-91.

Nienaber CA, Kische S, Rousseau H, et al. Endovascular repair of type B aortic dissection: long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6:107-16.

Dott. Raffaele Scaffa, U.O. Cardiochirurgia-Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, European Hospital, Roma

Per la corrispondenza: scaffar@gmail.com

L'opzione cardiocirurgica per la correzione dell'arco aortico: "Elephant Trunk" e "Frozen Elephant Trunk"

L. Weltert

L'elephant trunk è la tecnica di sostituzione dell'arco aortico e del tratto toracico discendente, ideata negli anni '80 da Borst e progressivamente migliorata negli anni successivi.

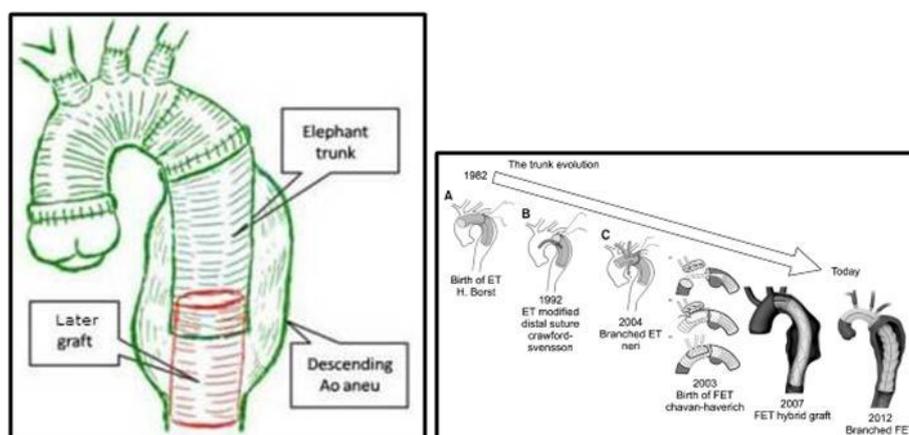


Fig. 1: tecnica di sostituzione dell'arco aortico

L'evoluzione probabilmente migliore dell'elephant trunk è la "Frozen" elephant trunk (FET), che consiste nell'impianto di una protesi ibrida, con la quale si sostituisce arco ed aorta discendente in un atto operatorio unico (Fig. 1).

Come tutte le procedure cardiocirurgiche, la FET richiede una protezione intraoperatoria adeguata, in particolare rivolta al cervello (perfusione cerebrale anterograda), al miocardio (cardioplegia anterograda e retrograda con soluzione di Custodiol) ed ai visceri (perfusione distale dalla protesi) (Fig. 2).

I risultati della FET sono stati riferiti in un recente registro italiano (THORA-FET Registry, Bologna - Roma), che ha dimostrato dati interessanti in termini di mortalità (6%) e trombosi del falso lume (83%) (Fig. 3). La FET promuove ulteriormente il concetto di correzione radicale della dissezione aortica.

"Take home message"

- La standardizzazione e la semplificazione della tecnica chirurgica permettono di trattare un gran numero di patologie aortiche, con riduzione sensibile delle complicanze, che tuttavia ancora incidono, soprattutto in termini di morbidità spinale;
- Ulteriori studi e conseguenti affinamenti della tecnica chirurgica permetteranno di migliorare ulteriormente le protesi ibride ed i risultati del trattamento.

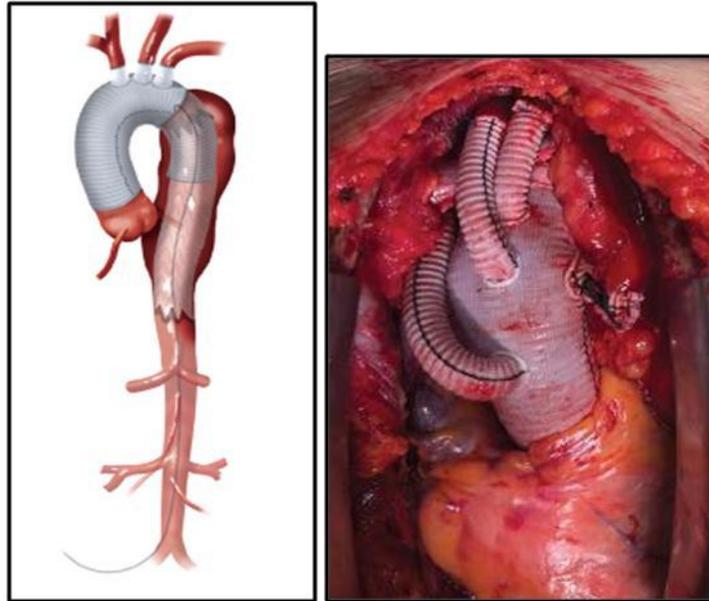


Fig. 2: sostituzione arco aortico e aorta discendente

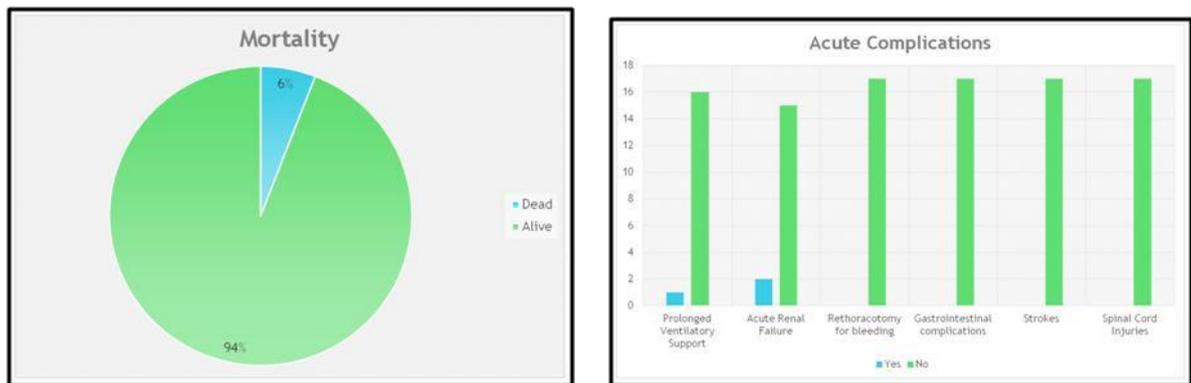


Fig. 3: THORA-FET Registry, Bologna – Roma

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

De Paulis R. Towards a better, complete treatment of aortic arch pathologies. Eur J Cardiothorac Surg 2017; 51: 1-3.

Dott. Luca Weltert, U.O. Cardiochirurgia-Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, European Hospital, Roma

Per la corrispondenza: lweltert@gmail.com

Evoluzione del trattamento endovascolare dell'aorta toracica negli ultimi 20 anni

P. Cao

Il trattamento endovascolare dell'aorta toracica (TEVAR) costituisce un importante strumento terapeutico, ma pone 2 problemi fondamentali:

- 1) la patologia aneurismatica si sviluppa coinvolgendo i rami aortici principali;
- 2) l'anatomia del colletto prossimale (arco aortico) e distale (tratto toraco-addominale) non è sempre favorevole.

Per migliorare la stabilità del colletto prossimale, si può provvedere ad un "debranching" chirurgico (bypass carotido-carotido-succlavio), oppure si può ricorrere alla tecnica "chimney" (Fig. 1).

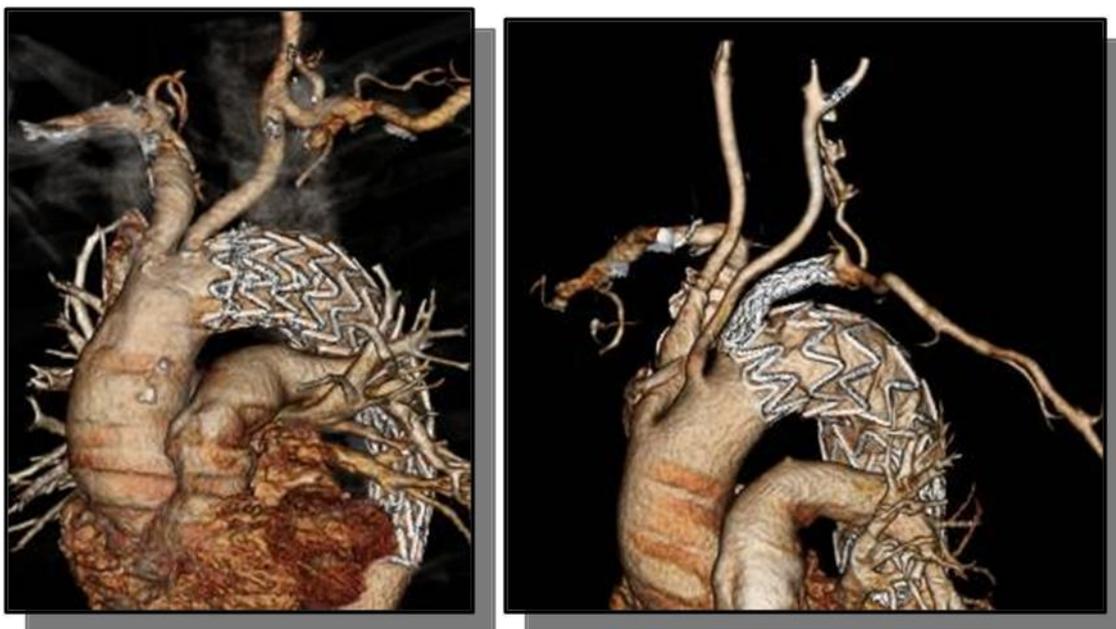


Fig. 1: Bypass carotido-succlavio + TEVAR e TEVAR + "chimney" su succlavia sinistra

Oltre alla necessità di procurarsi un adeguato colletto prossimale per posizionare l'endoprotesi, l'arco pone problemi legati all'interazione con la protesi, spesso poco conformabile. Ne deriva il rischio di lesioni intimali (dissezione retrograda), embolizzazioni (stroke) ed endoleak. Uno dei maggiori problemi è il cosiddetto "bird beak" (Fig. 2).

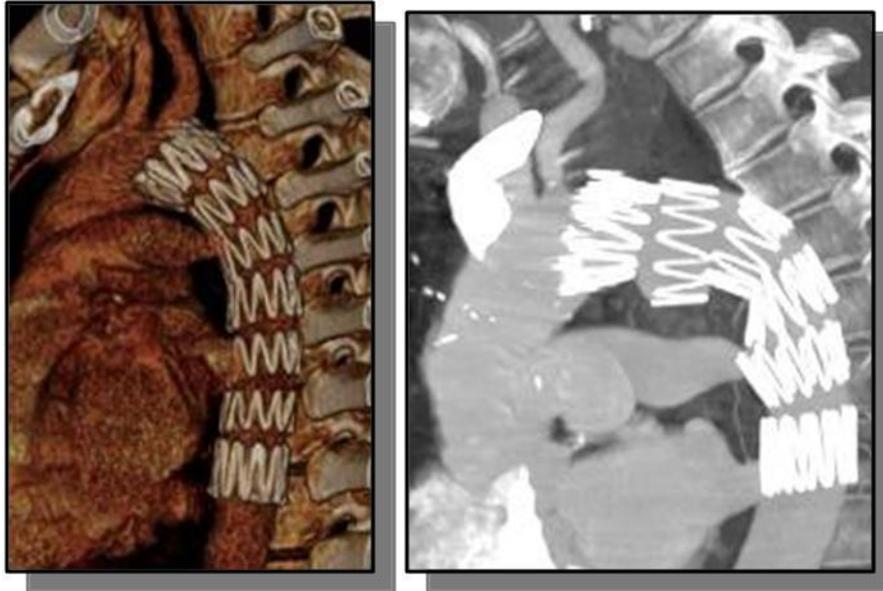


Fig. 2: endoprotesi

Un altro problema è lo sviluppo di una dissezione retrograda connesso al colletto prossimale, che suggerisce accortezza in termini di "oversizing" dell'endoprotesi.

Per quanto riguarda il rischio neurologico, è importante considerare i seguenti principi:

- rivascularizzare sempre la succlavia sinistra;
- monitorizzare l'ossigenazione cerebrale durante l'impianto;
- debollare il graft accuratamente prima dell'impianto;
- selezionare i casi con patologia aortica a basso a rischio embolico.

Per quanto riguarda il colletto distale, il principale problema è rappresentato dai vasi viscerali, che possono essere trattati con endoprotesi ramificate o fenestrate, con l'impianto contestuale di stent aggiuntivi (Fig. 3).

Infine, altro problema non trascurabile, è la paraplegia nei casi in cui si debba trattare un segmento esteso di aorta toraco-addominale. L'esecuzione di interventi in due tempi sembrerebbe limitare questo problema.

C'è uno spazio endovascolare per le dissezioni tipo A? Pazienti ad alto rischio chirurgico possono essere trattati con materiali endovascolari (Fig. 4), ma la tecnologia deve migliorare per permettere di eseguire procedure sicure con materiali dedicati.

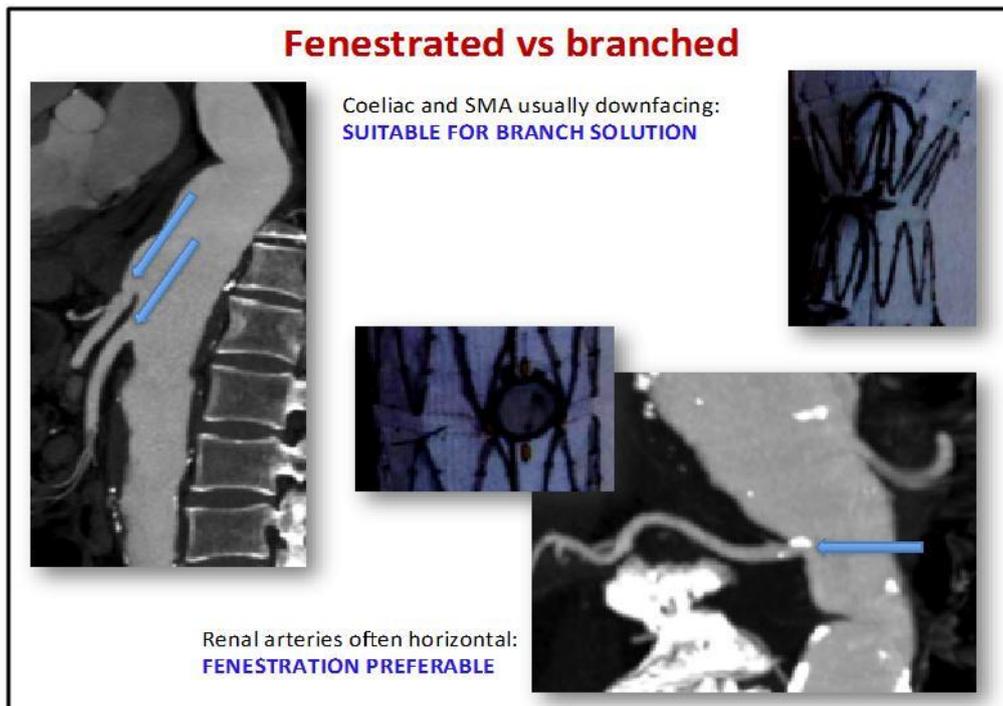


Fig. 3: impianto di stent aggiuntivi

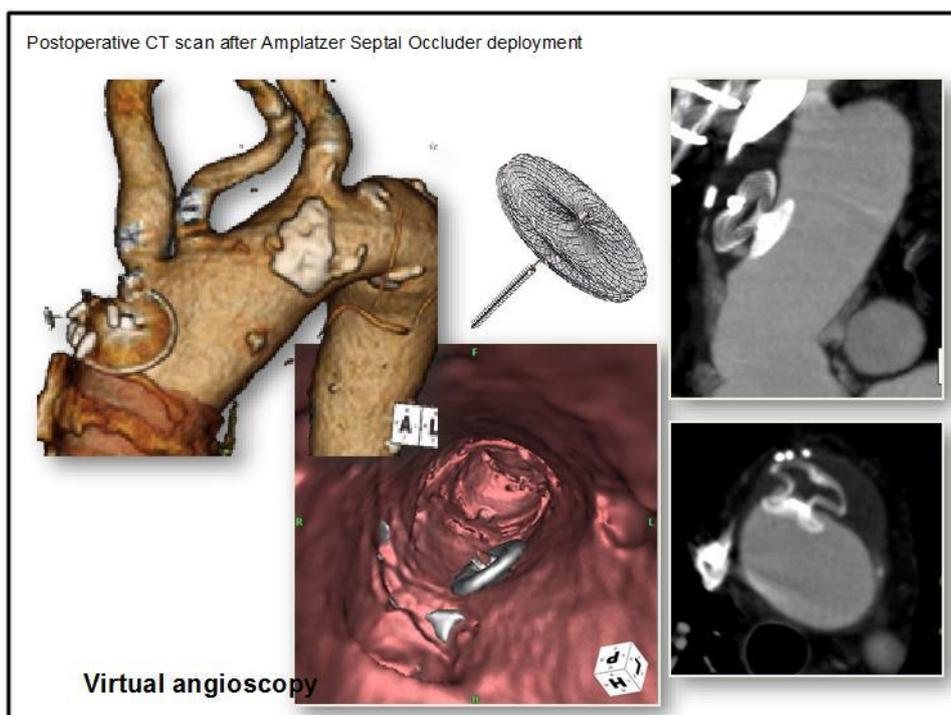


Fig. 4: controllo post-operatorio

“Take home message”

- il trattamento endovascolare dell'aorta toracica e toraco-addominale pone problemi in relazione al colletto prossimale e distale, oltre che alla conformabilità dell'endoprotesi;
- varie tecniche (de branching, chimney) permettono di trattare stabilmente il colletto prossimale, mentre distalmente il ricorso ad endoprotesi fenestrate/ramificate permette di trattare radicalmente l'estensione distale;
- le complicanze neurologiche sono il tallone di Achille di TEVAR, ma la selezione dei pazienti ed il ricorso a tecniche ancillari possono limitarne l'insorgenza.

Prof. Piergiorgio Cao, già Direttore U.O.C. Chirurgia Vascolare, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: piergiorgio.cao@gmail.com

Arco aortico e tratto toraco-addominale - “How I do it”. Caso clinico

A. Ascoli Marchetti

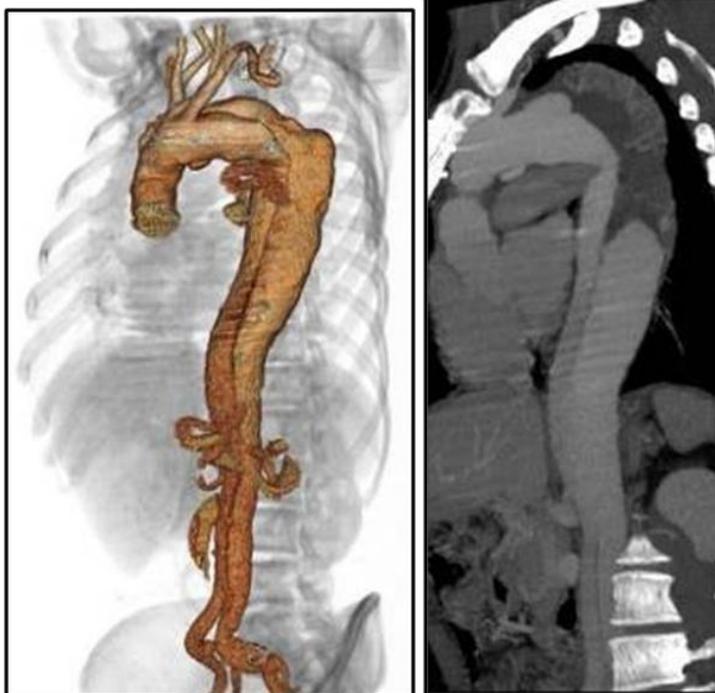
Introduzione

Gli aneurismi dell'arco aortico e dell'aorta toracica discendente possono essere considerati idonei per il trattamento endovascolare solo in caso di adeguato ancoraggio dell'estremo prossimale dell'endoprotesi, a condizione che venga preservata la pervietà dei vasi epiaortici. Le nuove protesi e la recente introduzione degli approcci ibridi, che includono la tecnica Chimney e il bypass con graft dei vasi epiaortici, consentono di estendere più prossimalmente, all'arco aortico, l'applicazione delle tecniche endovascolari offrendo un'alternativa per quei pazienti che non possono essere sottoposti ad un intervento chirurgico convenzionale o che non hanno un'anatomia favorevole per il solo trattamento endoprotesico. Sono state introdotte numerose procedure chirurgiche per creare un'adeguata zona di atterraggio prossimale in arco aortico o in aorta ascendente.

Le principali includono: 1) trasposizione/bypass succlavio-carotideo, 2) bypass carotido-carotideo, 3) debranching dell'arco aortico con bypass dall'aorta ascendente al tronco anonimo e alla carotide comune di sinistra, 4) Bypass carotido-carotideo-succlavio. Viene presentato un caso di aneurisma dell'aorta toracica dopo dissezione di tipo A con atterraggio in zona Z 1.

Caso clinico:

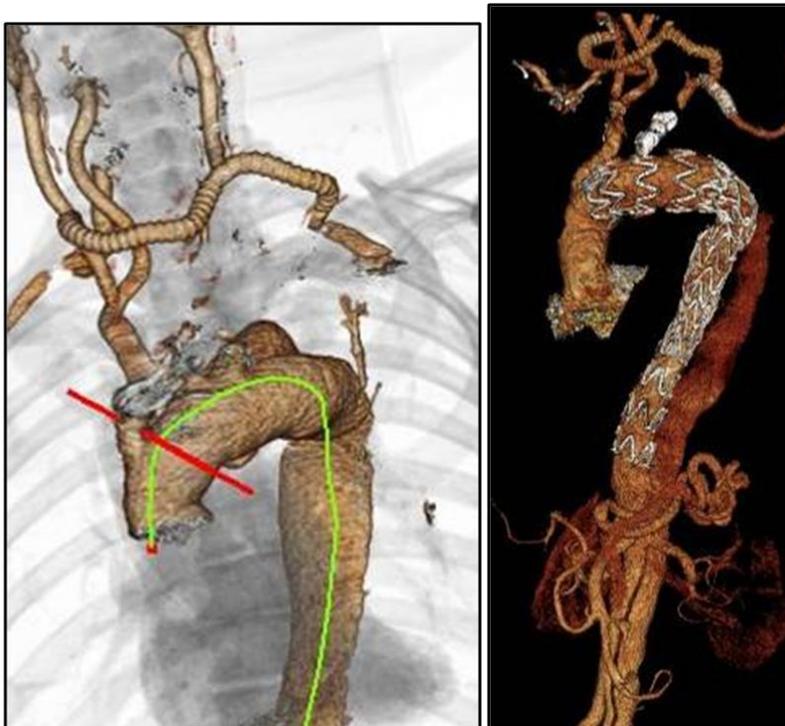
- L.A., Maschio, 61 anni
- Tabagismo >30/die
- Ipertensione arteriosa
- BPCO
- dissezione aortica Tipo A nel 2015
 - ischemia cerebrale con emianopsia
 - già trattato con sostituzione protesica aorta toracica ascendente (intervento di Bentall) (Fig. 1).



1

2

Fig. 1: TC preoperatoria: ricostruzioni Volume Rendering (1) e MIP (2) che documentano la dissezione e l'aneurisma dell'aorta toracica con indicazione a posizionamento di endoprotesi con ancoraggio in Z1. Anomalia di decorso dell'a succlavia destra che ha decorso prossimale cervicale.



1

2

Fig. 2: Strategia terapeutica: 1. debranching (bypass caotido-carotido-succlavio) endoprotesi toracica 2. endoprotesi toracica

Conclusioni

Il trattamento endovascolare dell'aneurisma dell'aorta toracica è una alternativa ormai consolidata alla chirurgia tradizionale. È meno invasivo e i risultati iniziali di diversi studi (25) suggeriscono che potrebbe ridurre il tassi di mortalità e morbilità associati alla riparazione dei TAA discendenti.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Bashir M, Shaw M, Fok M, et al. Long-term outcomes in thoracoabdominal aortic aneurysm repair for chronic type B dissection chronic type B dissection. *Ann Cardiothorac Surg* 2014; 3: 385-92.

Parsa CJ, Williams JB, Bhattacharya SD, et al. Chad Midterm results with thoracic endovascular aortic repair for chronic type B aortic dissection with associated aneurysm. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 322-7.

Scali ST, Feezor RJ, Chang CK, et al. Efficacy of thoracic endovascular stent repair for chronic type B aortic dissection with aneurysmal degeneration. *Vasc Surg* 2013; 58: 10-7.

XiaoHui M, Li W, Wei G, et al. Comparison of supra-arch in situ fenestration and chimney techniques for aortic dissection involving the left subclavian artery. *Vascular* 2018. DOI: 10.1177/1708538118807013.

Prof. Andrea Ascoli Marchetti, Cattedra di Chirurgia Vascolare, Università Tor Vergata, Roma.

Per la corrispondenza: ascolimarchetti@med.uniroma2.it

Completamento endovascolare dopo procedure chirurgiche sull'arco aortico e sull'aorta toracica

G. Parlani, F. Verzini

L'evoluzione sfavorevole delle dissezioni Tipo B può essere affrontata con tecniche endovascolari (TEVAR), come risulta dalle esperienze di letteratura più recenti. La maggior parte delle esperienze di TEVAR in aneurismi dissecanti toraco-addominali riguarda l'impiego di protesi fenestrate o ramificate. I principali problemi legati a queste procedure sono legati all'estensione della patologia, alle esigue dimensioni del vero lume, all'origine di alcuni vasi dal falso lume, del tutto o parzialmente, oppure alla loro ostruzione. Alcune tecniche endovascolari possono ovviare a queste problematiche.

Il problema del lume piccolo può essere bypassato con il posizionamento dell'endoprotesi nel falso lume¹ (Fig. 1).

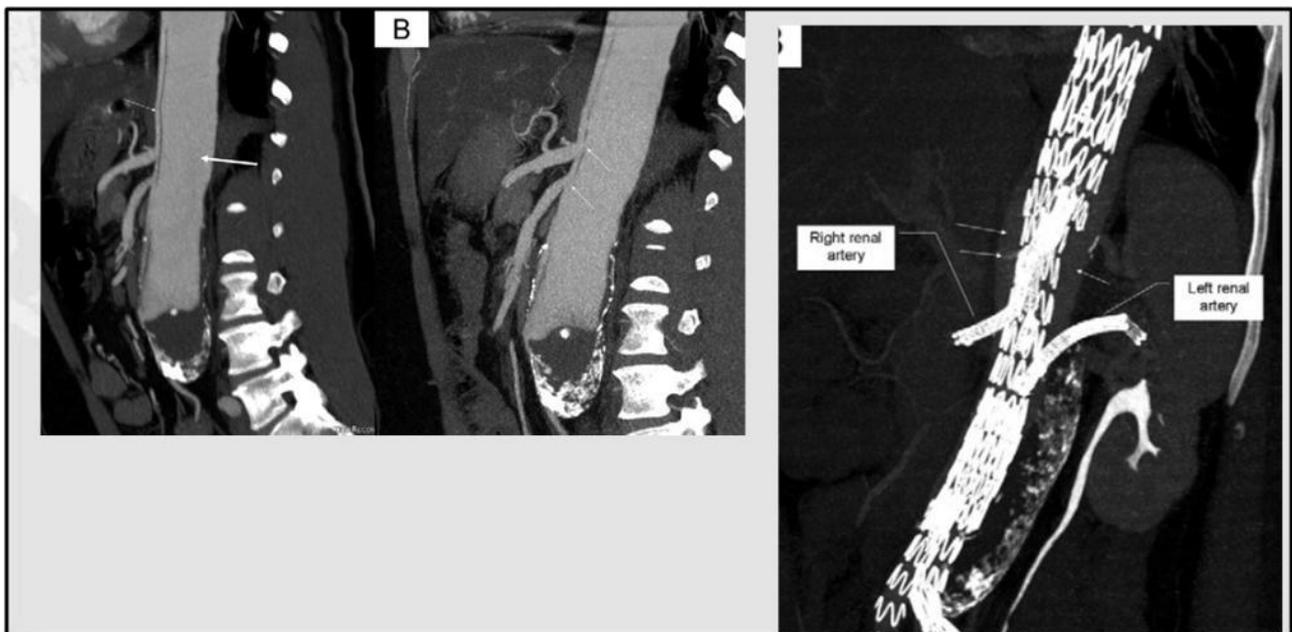


Fig. 1: posizionamento di endoprotesi nel falso lume

Il problema della perfusione dei vasi viscerali può essere risolto con stent aggiuntivi (Fig. 2).

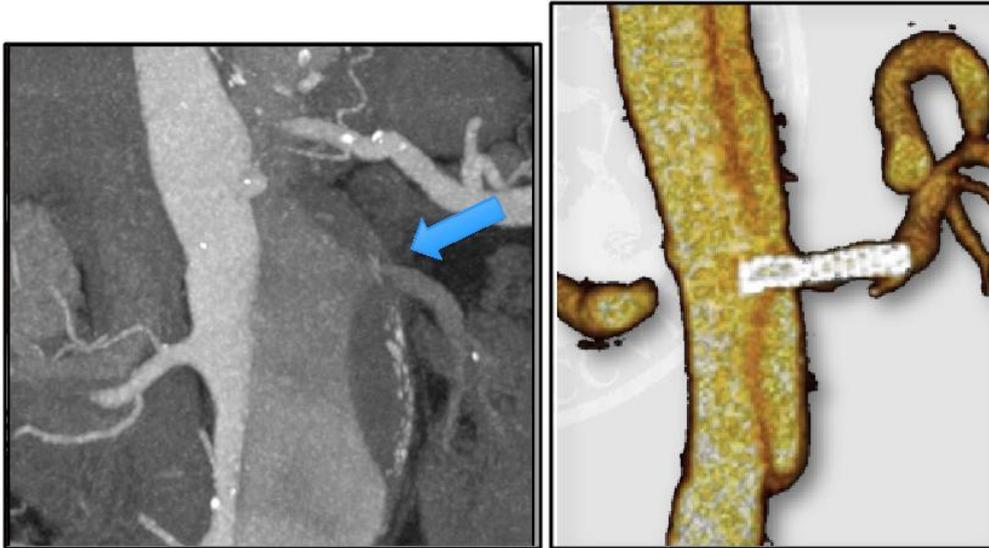


Fig. 2: stent aggiuntivi su vasi viscerali

Un problema non trascurabile, vista l'estensione della patologia, è la complicità della paraplegia, che comunque, con adeguati accorgimenti oltre agli usuali (drenaggio liquorale, impianti in 2 tempi) può essere significativamente limitata, soprattutto con la preservazione e la riperfusione precoce del circolo pelvico.

Il risultato tecnico del trattamento endovascolare del tratto toraco-addominale, a dispetto della gravità della patologia, è comunque soddisfacente.



Fig. 3: trattamento endovascolare del tratto toraco-addominale

“Take home message”

- il trattamento endovascolare delle dissezioni croniche Tipo B è sicuro ed efficace a medio termine in molti casi;
- l'estensione della patologia pone difficoltà tecniche specifiche;
- l'impiego di endoprotesi ramificate e fenestrate mostra risultati promettenti in centri dedicati.

BIBLIOGRAFIA

1. Simring D, Raja J, Morgan-Rowe L, Hague J, Harris PL, Ivancev K. Placement of a branched stent graft into the false lumen of a chronic type B aortic dissection. *J Vasc Surg* 2011; 54: 1784-7.

Gianbattista Parlani, Fabio Verzini, U.O. Chirurgia Vascolare, Az. Osp. Univ. Santa Maria della Misericordia, Perugia

Per la corrispondenza: fabio.verzini@gmail.com

Ruolo attuale della chirurgia “open” dell’aorta toraco-addominale

F. Speciale

Gli aneurismi toraco-addominali vengono classificati secondo la modificazione della classificazione di Crawford ad opera di Safi (1998) (Fig. 1).

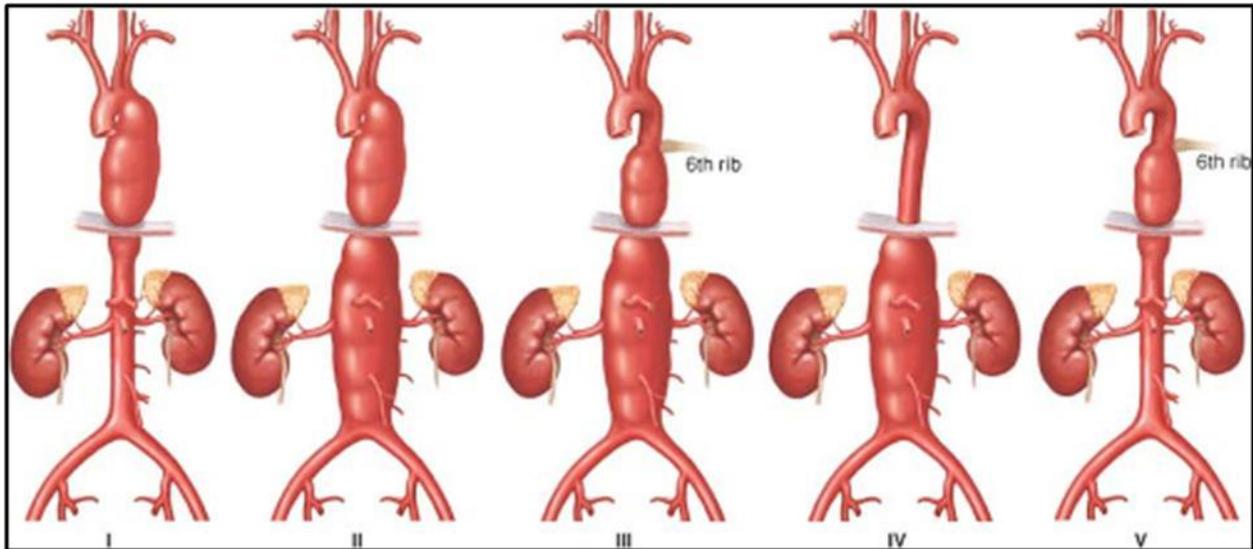


Fig. 1: classificazione di Crawford

Il ruolo attuale della chirurgia in questa patologia ad alto tasso di complicazioni è dettato dalle linee guida:

SICVE (2015)

- \varnothing AATA \geq 60 mm
- OR gold standard
- F-EVAR o B-EVAR (rischio chirurgico alto)

ESVS (2017)

- \varnothing AATA \geq 60 mm o crescita $>$ 10 mm/anno
- OR o F-EVAR/ B-EVAR (rischio chirurgico basso o moderato)
- Paziente sintomatico

Il trattamento “open” andrebbe riservato ai seguenti casi:

- Maggiore estensione dell'aneurisma (Tipo I-II-III)
- Minori comorbidità
- Età media inferiore (\approx 65 anni)
- F>M (ridotto \emptyset vasi viscerali, minore fattibilità al trattamento endovascolare)

Il trattamento "endo" andrebbe riservato ai seguenti casi:

- Maggiori comorbidità
- Età media superiore (\approx 72 anni)
- Fattibilità delle Landing zone prossimali e distali
- Accesso iliaco-femorale e accesso ascellare

Le esperienze di letteratura in tema di aneurismi toraco-addominali sono state recentemente riviste ed il ruolo del trattamento endovascolare è stato in parte ridimensionato (Tab 1 e 2)¹.

	OPEN REPAIR	ENDOVASCULAR REPAIR
Mortalità < 30 gg	7.5-8.5 %	4.8-7.8 %
SCI/Paraplegia	5.4-5.9 %	4.1-9 %
IRC	4.2-7.6 %	2.8-5.6 %
ICU stay	2.8 giorni	<u>1.6 giorni</u> (p-value< 0.01)
Durata della degenza	16 giorni	<u>6 giorni</u> (p-value< 0.001)

Tab. 1: esiti degli interventi

	OPEN REPAIR	ENDOVASCULAR REPAIR
Reinterventi < 30 gg	-	<u>11.6 %</u>
Libertà da reintervento ad 1 anno	<u>96.1 %</u>	88.3 %
Libertà da reintervento a 5 anni	86.3 %	54-73.4 %
Sopravvivenza a 5 anni	<u>63-74.2 %</u>	66.1 %

Tab. 2: esiti dei reinterventi

Probabilmente per molti casi la chirurgia è ancora il “gold standard”, soprattutto in centri di eccellenza, ove vengono effettuati almeno dai 5 ai 30 casi per anno. Comunque la chirurgia per essere competitiva deve migliorare in termini di invasività, mediante accorgimenti tecnici atti a:

- Ridurre l'estensione dell'incisione chirurgica (toraco-frenolaparotomia).
- Evitare la sezione del diaframma (Incisione circonferenziale e sezione dell'emidiaframma).
- Utilizzare preferibilmente l'accesso retroperitoneale

A parte il miglioramento della tecnica chirurgica tradizionale, esistono esperienze sperimentali endolaparoscopiche, che potrebbero in futuro permettere di raggiungere l'obiettivo di una minore invasività ². Ne riportiamo i risultati:

- Successo tecnico del 100%
- Preparazione video assistita dell'aorta toracica in **60 minuti**
- Agevole esposizione dell'aorta toracica, della biforcazione aortica e dell'aorta viscerale.

Tempo operatorio:	364 ± 46,3 min
Tempo di clampaggio per anastomosi prossimale	17,6 ± 3,2 min
Reimpianto dei vasi viscerali	33,2 ± 2,48 min
Tempo per anastomosi distale	11 ± 2,3 min

“Take home message”

- il trattamento chirurgico tradizionale può avere ancora valore nei pazienti con rischio operatorio accettabile, purché eseguito in centri a medio/alto volume;
- il trattamento endovascolare presenta ancora problemi tecnici non sempre risolvibili;
- nuove metodiche endoscopiche possono migliorare i risultati della chirurgia “open”, riducendone l'invasività.

BIBLIOGRAFIA

1. Kolvenbach RR. Contemporary strategies for repair of complex thoracoabdominal aortic aneurysms: real-world experiences and multilayer stents as an alternative. *J Vasc Bras* 2017; 16: 293-303.
2. Andrasi TB, Kékesi V, Merkely B, Grossmann M, Danner BC, Schöndube FA. A minimally invasive approach for open surgical thoracoabdominal aortic replacement: experimental concept for a novel surgical procedure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; 24: 482-8.

Prof. Francesco Speziale, Cattedra di Chirurgia Vascolare, Az. Osp. Univ. Policlinico Umberto I, Roma

Per la corrispondenza: francesco.speziale@uniroma1.it

Le dissezioni primitive dell'aorta addominale e delle arterie iliache. Caso clinico

M. Taurino

Si tratta di dissezioni aortiche coinvolgenti l'aorta sottodiaframmatica.

Si definiscono acute (74%) le dissezioni sintomatiche da meno di 14 giorni. Nel registro IRAD rappresentano l'1.3% di tutte le dissezioni aortiche ed hanno un'eziopatogenesi spontanea (79%), traumatica (14%) o iatrogena (7%). La presentazione clinica è variabile, ma il dolore lombare è spesso presente.

La terapia medica è quella usuale per le dissezioni Tipo B, la terapia chirurgica è indicata in caso di:

- Estensione della dissezione nei vasi viscerali e/o nelle art. renali 40%
- Dolore ricorrente o refrattario 31.2%
- Ischemia arti inferiori 23.5%
- Ischemia viscerale 21.4%
- Ipertensione resistente alla terapia 16.6%
- IRA 13.3%
- Rottura aortica 5.6%

Il trattamento "open" si associa a minori complicanze, rispetto al trattamento endo, inoltre, rispetto alle dissezioni Tipo B, mostra risultati migliori, sia in termini di mortalità ospedaliera (2.2% vs 29%), che di sopravvivenza a distanza (assenza di decessi correlati alla patologia aortica) (Fig. 1 e 2).

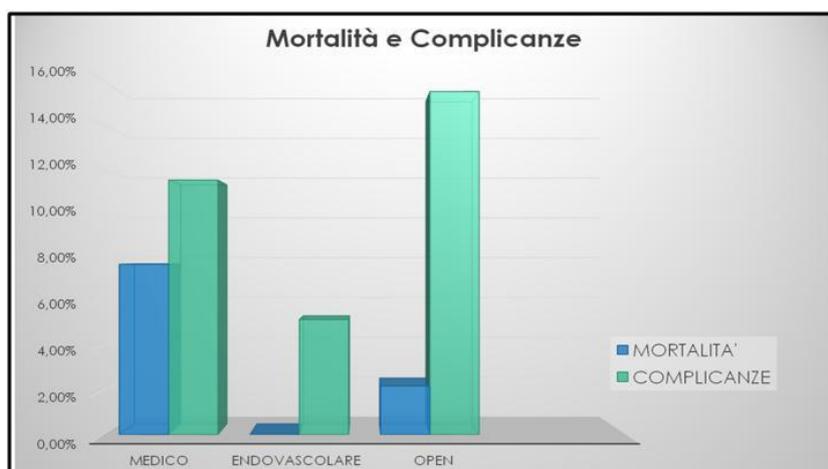


Fig. 1: mortalità e complicanze

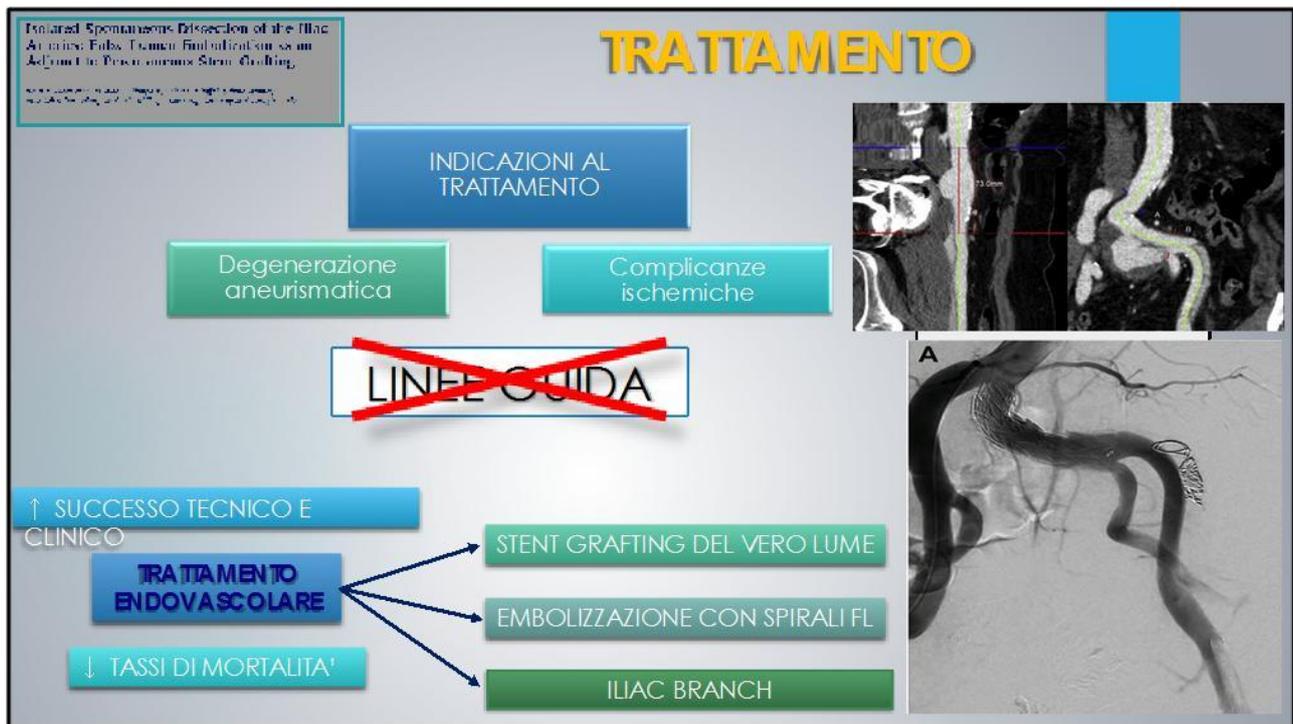


Fig. 2: indicazioni al trattamento

Caso clinico

E.D., maschio 61 anni, ipertensione arteriosa in trattamento, ex fumatore da circa 1 anno, dolore lombare incoercibile (Fig. 3).



Fig. 3: "Entry tear" prossimale

Estensione iliaca

Strategia terapeutica (Fig. 4):

- Accesso percutaneo inguinale bilaterale.
- Zenith Alpha 30-128mm;
- Estensione iliaca comune sinistra 12-24x95mm;
- Estensione iliaca esterna destra 12-16x125mm + 12-16x105mm;
- Embolizzazione ipogastrica destra.
- Sistema di chiusura doppio Proglide bilateralmente.

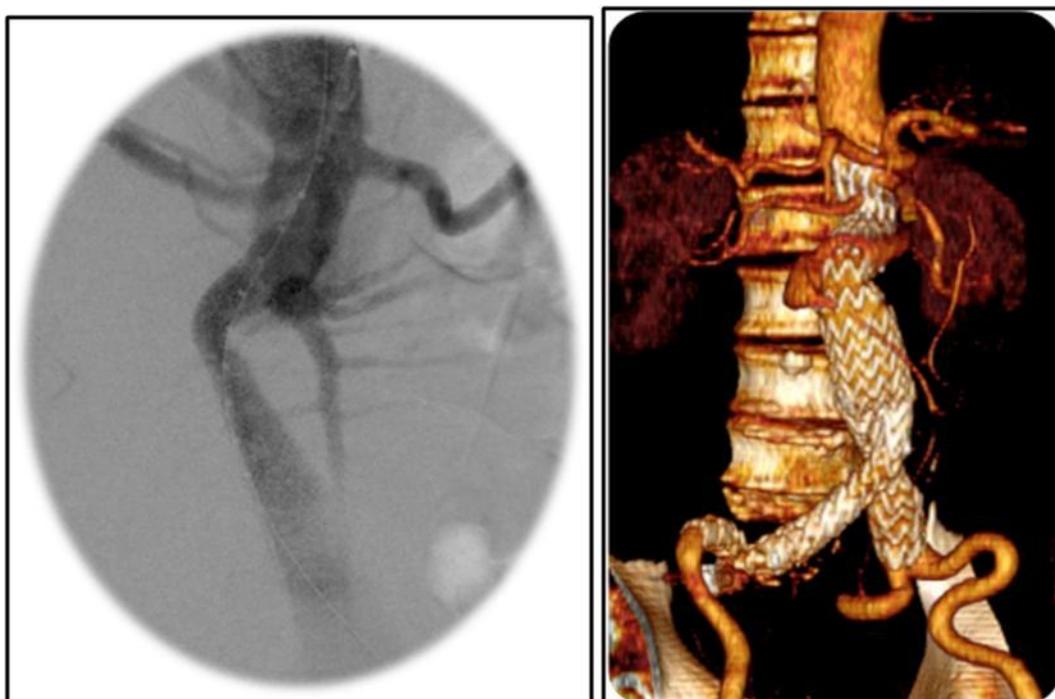


Fig. 4: strategia terapeutica

“Take home message”

- La dissezione isolata dell’aorta addominale rappresenta una condizione rara con una clinica estremamente variabile.
- La presenza di un lume falso non trombizzato predispone all’espansione del vaso.
- I pz trattati con tecnica chirurgica, open o endovascolare, hanno una mortalità, ospedaliera ed a lungo termine, minore rispetto ai pz trattati con sola terapia medica.

Prof. Maurizio Taurino, Chirurgia Vascolare Az. Osp. Univ. Sant’Andrea, “Sapienza”
Università di Roma

Per la corrispondenza: maurizio.taurino@uniroma1.it

Norme da rispettare per la pubblicazione delle Relazioni sugli

“Atti della Accademia Lancisiana”.

Gli "Atti" costituiscono il documento dell'attività scientifica dell'Accademia Lancisiana. Al tempo stesso sono un titolo di prestigio tale da promuovere riconoscimenti morali e contributi economici, indispensabili per la vita dell'Accademia, da parte degli Enti. È quindi impegno di tutti gli Accademici e i Soci che gli "Atti" riportino sempre il resoconto completo dell'attività scientifica svolta.

L'Accademia Lancisiana pubblica sugli "Atti" i testi delle relazioni dei Simposi, Conferenze e Comunicazioni tenute nel corso di ogni anno accademico. A norma dello Statuto dell'Accademia (Regolamento per la pubblicazione degli Atti, art. 5) «Chiunque svolga una relazione, una conferenza, una comunicazione è tenuto a pubblicarne il testo negli "Atti"».

I testi dovranno essere inediti, non consegnati contemporaneamente ad altre riviste scientifiche, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia etica della ricerca.

La responsabilità dell'osservanza di quanto sopra e quella del contenuto scientifico è esclusivamente degli Autori.

Testi. I lavori redatti in formato elettronico dovranno pervenire alla Segreteria dell'Accademia Lancisiana (e-mail: lancisi@aruba.it) entro il giorno della Seduta e dovranno riportare: titolo, Autore/i, Istituzione presso cui il lavoro è stato svolto, indirizzo e-mail dell'Autore che si impegna a tenere la corrispondenza con la Rivista.

I Moderatori dei Simposi sono invitati a garantire che ogni Relatore si attenga alle presenti norme e a sollecitarli affinché inviino i testi delle rispettive relazioni entro i termini indicati.

La redazione si riserva il diritto di apportare al testo eventuali necessarie modifiche.

Abbreviazioni e simboli. Eccetto che per quelle standard (unità di misura, simboli chimici, matematici, statistici ecc.), l'uso delle abbreviazioni deve essere evitato. I termini ricorrenti nel testo possono essere abbreviati riportandoli una prima volta per intero e facendoli seguire dall'abbreviazione.

Bibliografia. Le voci bibliografiche devono essere numerate in ordine di citazione e riportate nel testo con *numero ad esponente*. Per gli acronimi delle riviste si faccia riferimento all'Index Medicus, indicandone, invece, il nome per intero ove non siano tra quelle citate. In caso di *bibliografia essenziale* seguire rigorosamente l'ordine alfabetico delle citazioni, senza alcuna numerazione.

Si usi lo stile più sotto esemplificato:

Citazioni da riviste: 1) Articoli standard (elencare tutti gli Autori quando siano sei o meno; se sono sette o più elencare solo i primi tre ed aggiungere et al.):

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

2) Autore non riportato: Coffee drinking and cancer of the pancreas [editoriale]. *BMJ* 1981; 283: 628.

Citazioni da libri ed altre monografie: 1) Capitoli di libri: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganism. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanism of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72.

2) Atti di congressi: Harley NH. Comparing random daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, eds. *Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium*, 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985; 69-78.

Tabelle e figure. Le tabelle devono avere un breve titolo. Tabelle e figure non devono essere inserite nel testo di Word, ma allegate a parte come file grafici con le relative didascalie.

Per quanto non espressamente specificato nelle presenti norme si rimanda alle indicazioni fornite dall'*International Committee of Medical Journal Editors*, pubblicate su: *N Engl J Med* 1991; 324: 424-8 e *BMJ* 1991; 302: 338-41.

