

Volume LXIII - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2018-2019 304° DALLA FONDAZIONE

2018-2019

N. 2
Aprile
Giugno
2019

Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicitur
Certe si qua mentem purgare ad
Consilio eloquio medica quantum omnia arte
Ductura ut poterit reddere scripta docent.*

RIVISTA MEDICO-SCIENTIFICA

www.attidellaaccademialancisiana.it
www.accademia-lancisiana.it



Periodico trimestrale

Anno Accademico 2018-2019: 304° dalla fondazione

Vol. LXIII – n. 2 – Aprile-Giugno 2019

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) e del GDPR UE 2016/679 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 "Il mondo sorretto da Atlante. L'importanza delle discipline non chirurgiche nel trapianto di fegato"

Responsabili Scientifici: Giuseppe Maria Ettore, Andrea Baiocchini

Prima giornata: "Il mondo chirurgico"

22 gennaio 2019

Moderatori: Giuseppe Maria Ettore, Andrea Baiocchini, Adriano Pellicelli

- Lettura Magistrale: "It can't be done". Breve storia del trapianto tra magia, angeli e demoni *II-127*
A. Baiocchini
- La chirurgia del trapianto di fegato: tecnica chirurgica *II-134*
R. L. Meniconi
- Anestesia nel trapianto epatico: il problema del ritorno venoso *II-137*
M. Antonini
- La Chirurgia nel Trapiantato *II-139*
M. Colasanti, R. L. Meniconi, N. Guglielmo, S. Ferretti, A. Laurenzi, F. Falaschi, S. Cardella, F. Mallozzi, S. Maria, C. Amatucci, R. Marcellinaro, G. M. Ettore
- La chirurgia nel trapiantato: la tecnica laparoscopica (Sintesi) *II-142*
S. Ferretti
- Radiologia interventistica e trapianti *II-143*
R. Cianni, P. R. Riu
- Voci dalla Senna *II-147*
A. Laurenzi
- Liver regeneration in ALPPS *II-149*
E. Felli, G. M. Ettore

ECM "Il mondo sorretto da Atlante. L'importanza delle discipline non chirurgiche nel trapianto di fegato"

Responsabili Scientifici: Giuseppe Maria Ettore, Andrea Baiocchini

Seconda giornata: "Il mondo trapiantologico non chirurgico"

29 gennaio 2019

Moderatori: Giuseppe Maria Ettore, Andrea Baiocchini, Gianpiero D'Offizi

- Il paziente epatologico infettivo incluso HIV *II-154*
U. Visco Comandini
- Diagnostica per immagini nel Trapiantato *II-157*
V. Schininà
- Rischio oncologico dopo trapianto di fegato: i dati italiani *II-161*
P. Piselli, per Il Gruppo di Studio Immunosoppressione e Tumori

La valutazione psicologica nel pre- e nel post-trapianto II-165
M. Rocco, E. Campagna, T. Barucco, L. Ceresa

L'infermiere coordinatore dei trapianti (Sintesi) II-168
G. Fedeli, M. R. Starace

Voci delle Associazioni: Associazione Psicologia dei Trapianti d'Organo (A.P.T.O.) - ONLUS II-170
E. Campagna, T. Barucco, G. Prinzi, T. Battaglia, L. Ceresa, A. Santi, M. Rocco

Conferenza

5 febbraio 2019

Il cuore dei vecchi oggi in Italia

A. Boccanelli

II-172

Simposio

12 febbraio 2019

Aneurismi dell'aorta addominale

Moderatori: Giovanni Bertoletti, Stefano Bartoli, Pierluigi Costa

Il trattamento "open" degli aneurismi dell'aorta addominale para-renale II-178
W. Mansour

Trattamento endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale para-renale:
esperienze a confronto II-181
C. Ferrer

Le infezioni protesiche: diagnosi, trattamento e risultati delle infezioni protesiche
dell'aorta addominale II-183
L. Rizzo, F. Aloisi, T. Dezi, M. Taurino

Strategie di trattamento degli aneurismi dell'aorta addominale rotti: quando open,
quando endo II-189
A. Vona

Simposio

26 febbraio 2019

Diagnostica per immagini nel politraumatizzato

Moderatore: Michele Galluzzo

Layout della Radiologia d'Urgenza II-195
V. Miele, M. Trinci, M. Galluzzo

Ruolo della radiologia nella gestione del paziente instabile II-199
M. Trinci, M. Galluzzo, V. Cirimele, V. Miele

Ruolo del Radiologo nella gestione del paziente politraumatizzato emodinamicamente stabile *II-203*
M. Galluzzo, M. Trinci, V. Cirimele, V. Miele

ECM “Novità in tema di malattia venosa cronica (MVC) degli arti inferiori”

Responsabile Scientifico: Raoul Borioni
Moderatori: Pier Luigi Antignani, Giorgio Guarnera

Prima sessione **12 marzo 2019**

Moderatori: Pier Luigi Antignani, Giorgio Guarnera

Malattia venosa cronica: come si manifesta e con quali meccanismi *II-213*
F. Pomella, P.E. Mollo, G. Guarnera, L. Guarnera, S. Bilancini, M. Lucchi,
G. Lucchi, S. Tucci

Malattia venosa cronica. Quadri clinici e classificazione CEAP *II-220*
P.E. Mollo, F. Pomella, G. Guarnera, L. Guarnera, S. Bilancini, M. Lucchi,
G. Lucchi, S. Tucci

La patologia del circolo venoso profondo: Sindrome Post trombotica *II-226*
A. M. Paolucci

Il dolore pelvico cronico *II-230*
O. Sizzi, A. Rossetti

La terapia compressiva con bendaggio *II-234*
S. Bilancini, M. Lucchi, S. Tucci, G. Guarnera, P. E. Mollo, F. Pomella

Prescrizione della calza elastica *II-237*
M. Lucchi, S. Bilancini, S. Tucci, G. Guarnera, P.E. Mollo, F. Pomella

ECM “Novità in tema di malattia venosa cronica (MVC) degli arti inferiori”

Responsabile Scientifico: Raoul Borioni
Moderatori: Pier Luigi Antignani, Giorgio Guarnera

Seconda sessione **19 marzo 2019**

Moderatori: Raoul Borioni, Pier Luigi Antignani, Giorgio Guarnera

La “Safenectomia” oggi: radiofrequenza o chirurgia tradizionale? (Sintesi) *II-240*
M. Ruggeri

Sclerosi eco-guidata della safena e delle collaterali: “la scelta” (tecniche endoluminali a confronto) *II-242*
L. Tessari

Il ruolo dei fitoterapici e degli integratori <i>P.E. Mollo, F. Pomella, G. Guarnera, L. Guarnera, S. Bilancini, M. Lucchi, G. Lucchi, S. Tucci</i>	<i>II-246</i>
Ulcera venosa: processi rigenerativi e riparativi <i>G. Guarnera, R. Borioni, P.E. Mollo, F. Pomella, L. Guarnera, S. Bilancini, M. Lucchi</i>	<i>II-252</i>
Il linfedema: diagnosi differenziale e protocolli di trattamento <i>C. Paciotti</i>	<i>II-261</i>

ECM “Il mondo sorretto da Atlante. L’importanza delle discipline non chirurgiche nel trapianto di fegato” 22 gennaio 2019

Responsabili Scientifici: Giuseppe Maria Ettore, Andrea Baiocchini

Prima giornata: "Il mondo chirurgico"

Moderatori: Giuseppe Maria Ettore, Andrea Baiocchini,
Adriano Pellicelli

Lettura Magistrale: “It can’t be done”. Breve storia del trapianto tra magia, angeli e demoni

A. Baiocchini

In questo mio breve intervento sulla storia del trapianto non mi addenterò nelle questioni squisitamente tecniche o, per dirla meglio, nella storia dell’evoluzione delle tecniche chirurgiche, dai primordi della Medicina dei trapianti ai nostri giorni. Quello che cercherò di raccontarvi è più che altro una storia delle idee, delle conoscenze e dei contesti che hanno permesso a medici e ricercatori di giungere a concepire e attuare un trapianto d’organo nel senso moderno del termine.

L’idea nasce dalla lettura di due interessanti libri sulla storia del trapianto che mi hanno fornito diversi argomenti di riflessione. Da un lato, sappiamo che l’uomo ha, in un certo senso, avuto sempre a che fare con una sorta di “trapianto” o, definendolo meglio, di re-innesto di parti del corpo andate perdute. Tali procedure sono state abbondantemente raccontate in varie storie, leggende e miti¹, e tutte avevano un rapporto con il soprannaturale, avendo come protagonisti divinità, santi, angeli e demoni, il tutto immerso in un’atmosfera intrisa di magia. Dall’altro mi affascinava l’idea che il trapianto, inteso in senso moderno, fosse considerato una vera e propria invenzione e non, come spesso affermato, una scoperta della Medicina. Questo tema, con i risvolti sociali e culturali, è stato trattato in particolare da Thomas Schlich nel suo libro “The origins of organ transplantation: surgery and laboratory science, 1880-1930”². Dividerò quindi la mia esposizione in due parti: nella prima, esaminerò i racconti, le leggende e i miti che hanno accompagnato la storia del trapianto dall’antichità alla fine del XIX secolo. Nella seconda parte, seguendo il sentiero tracciato da Schlich, tratterò lo sviluppo della Medicina del trapianto dal 1830 fino agli anni ’30 del XX secolo, tralasciando, per ovvi motivi di tempo, i progressi fatti in questa disciplina dal momento della sua ripresa, nel 1945, fino ai nostri giorni.

Parte I

Il desiderio di riparare parti del corpo umano mutilate a causa di guerre, malattie, torture, duelli, ha da sempre accompagnato l'uomo, inizialmente con l'aiuto di guaritori e del soprannaturale. L'integrità del corpo dopo la morte, in diverse culture, era un requisito essenziale affinché potesse risorgere e numerosi sono i racconti che narrano il reinserimento di parti del corpo andate perdute come occhi, orecchie, testa, arti. Tali interventi avvenivano quasi sempre con l'aiuto della magia. Il plot di questi racconti è quasi sempre lo stesso: la perdita di una parte del corpo, la richiesta di aiuto a un prete o a uno sciamano, il suo intervento di reinserimento. Nella Cina dei Tre Regni si narra di un trapianto di cuore eseguito dal Dottor Pien Ch'ao, mentre nella mitologia greca abbiamo racconti nei quali compaiono esseri costituiti dalla fusione di organi fra specie differenti, con la formazione di ibridi. Fra questi ricordiamo i centauri, il cavallo alato Pegaso, il minotauro, la sfinge, la chimera, le arpie e, proprio un centauro, Chirone, è considerato il padre della Medicina. Un altro ibrido, presente però nella mitologia indiana, è quello che raffigura il dio Hindu Ganesha, figlio di Shiva e Parvati, metà uomo, metà elefante.

Anche il cristianesimo non è esente da episodi di reinserimento di parti del corpo perdute. Paradigmatico è l'episodio in cui Gesù rimette al suo posto l'orecchio di un soldato che Pietro aveva reciso con la spada e non pochi sono i miracoli compiuti dai Santi, o direttamente, o per mezzo delle loro reliquie. Fra questi il più conosciuto è sicuramente il miracolo di Cosma e Damiano³, due cristiani che furono martirizzati in Siria durante le persecuzioni di Diocleziano. Questo tipo di miracolo, che rappresenta il primo trapianto di gamba, avvenne attraverso la cosiddetta incubazione, ed è interessante qui sottolineare come anche la Medicina greca usava, per la guarigione dei malati, tecniche cosiddette a incubazione. Era dunque consuetudine, per coloro che cercavano la guarigione, dormire in un luogo sacro ove si riteneva che avvenisse, nel caso dei cristiani, l'intervento del santo. Così, Cosma e Damiano, durante la notte, apparvero in sogno al diacono Giustiniano, e sostituirono la sua gamba – colpita da una forma estesa di cancro – con quella di un gladiatore Etiope morto il giorno prima. Per la loro impresa Cosma e Damiano sono considerati i santi patroni dei chirurghi⁴. Il miracolo è stato rappresentato iconograficamente da diversi pittori come, fra gli altri, Beato Angelico nella sua "Guarigione del diacono Giustiniano" (1443). Nel Medio Evo, assistiamo a un declino del magico e, con l'umanesimo, le storie di sostituzione di parti del corpo diminuirono. Francois Rabelais (1483-1553) nella descrizione satirica del reinserimento della testa tagliata di Epistemone ad opera di Panurge⁵, sottolinea almeno tre aspetti piuttosto vicini, dal punto di vista concettuale, alla Medicina moderna: l'uso del vino bianco come antisettico; la tecnica di accostamento dei vasi e nervi di tipo "termino-terminale" e l'utilizzo immediato delle parti staccate affinché fossero ancora calde.

La credenza nelle cure magiche, tuttavia, non cessò del tutto, anzi, a controbilanciare questo declino, nel modo di pensare dell'uomo rinascimentale crebbe la presenza del diavolo e della magia nera. Chi cercava di reinserire o sostituire parti del corpo malate o mutilate poteva essere accusato di stregoneria rischiando una condanna al rogo. La prima descrizione di un reimpianto di orecchio attraverso l'uso di tecniche del tutto simili a quelle della moderna chirurgia plastica fu descritto nel testo Sanscrito Hindu di Susruta Samhita nel 600 a.C.⁶.

L'invenzione della stampa determinò un incremento della diffusione dei libri e con essi delle idee e delle conoscenze scientifiche, in questo modo il metodo "indiano" giunse, attraverso le vie commerciali, in Sicilia e da qui nel Nord Italia. Gaspare Tagliacozzi (1545-1599), allievo di Girolamo Cardano e Ulisse Aldrovandi, applicò tecniche di chirurgia plastica e ricostruttiva ispirandosi ai testi circolati per la prima volta in Sicilia, che poi descrisse nel suo testo "De Curtorum Chirurgia per insitionem", in cui introdusse anche alcune tecniche di comune utilizzo nell'orticoltura, come si evince dall'uso del termine "Insitionem", tipicamente impiegato per descrivere gli innesti delle piante. Tagliacozzi effettuò con successo numerose ricostruzioni nasali, specializzandosi in questo tipo di interventi a tal punto che, alcuni suoi collaboratori ipotizzarono che volesse attuare un vero e proprio trapianto di naso utilizzando donatori viventi. Nel suo libro, però, Tagliacozzi non fece mai riferimento all'uso di donatori umani e, in un capitolo, sembra addirittura escluderne l'idea a causa di una individuale incompatibilità "... a singularem illum individui characterem", una sorta di forza e potere dell'individualità. La possibilità di sostituire il naso amputato con una protesi decretò la fine di questo tipo di interventi e le tecniche di Tagliacozzi furono abbandonate per molti anni per poi essere riprese nel 1800. Nel XVII secolo fiorirono nuovi studi di Medicina, aumentarono gli esperimenti e fu incentivato lo studio dei testi antichi. Dagli insegnamenti di Francesco Bacone, divulgati attraverso la pubblicazione del "*Novum Organum*", emerse un nuovo metodo per l'avanzamento delle conoscenze che sostituì lo scolasticismo degli umanisti. Per Bacone, infatti, i dati dovevano essere cercati, raccolti e poi osservati attraverso un metodo induttivo. Contemporaneamente allo sviluppo di nuovi metodi di conoscenza, diverse storie circolarono sul lavoro di Gaspare Tagliacozzi, fra le quali, cominciò a circolare la voce che egli aveva effettivamente usato il naso di uno schiavo per trapiantarli ad un nobile e, che dopo un primo successo, morirono sia lo schiavo che il suo naso impiantato sulla faccia del nobile signore. Tale evento innescò un ampio dibattito tra gli studiosi e si iniziò a raccogliere dati e informazioni che potessero spiegare l'accaduto. In quegli anni nessuno ormai credeva più in un intervento divino come causa o cura delle malattie, venivano indagati nuovi campi e forze nascoste, come ad esempio il magnetismo e la gravità. Non era quindi irragionevole pensare che il naso fosse caduto per una forza invisibile che agiva a distanza. A tal proposito, Jean Baptiste van Helmont (1579-1644), un controverso medico neoparacelsiano, parlò di certe forze nascoste correlate al magnetismo e Sir Kenelm Digby (1603-1665) sosteneva che le malattie potevano essere curate trasferendo il danno lontano dal sofferente, e in particolare all'arma che aveva procurato la lesione attraverso un unguento o polvere di simpatia. Verso la fine del XVII inizi del XVIII secolo il "mood" finalmente cambiò, l'atteggiamento nei confronti di tutte queste teorie divenne scettico ed emerse il nuovo spirito Baconiano dell'osservazione e della sperimentazione e, proprio l'emergere di questo nuovo modo di intendere la ricerca e lo studio della natura, portò una prestigiosa accademia delle scienze, la Royal Society, ad adottare il motto "Nullius in verba".

Parte II

Nonostante i progressi, sia teorici, sia pratici, ottenuti da medici e scienziati nella cura delle malattie, la Medicina del trapianto non si sviluppò prima della fine del XIX secolo e proseguì, con alterne vicende, fino al 1930 quando fu definitivamente abbandonata per

poi riprendere nel 1945. Non sorprende quindi che prima del 1880 nessuno avesse mai pensato di trattare le malattie degli organi interni con una terapia che prevedeva la sostituzione dell'organo non funzionante. Pertanto, come affermato da Thomas Schlich, il trapianto fu un'invenzione. Per Kant, "... inventare qualcosa è del tutto diverso dallo scoprire. La cosa che si scopre si ammette come già preesistente, solo che non era ancora conosciuta, ... quella invece che si inventa, come la polvere da sparo, non esisteva affatto prima di colui che la inventò"⁷. Contrariamente a quanto si crede, secondo Schlich, il trapianto non è mai stato un antico sogno dell'umanità; quando si sviluppò, verso la fine del XIX secolo, il concetto di trapianto d'organo era del tutto nuovo e, come tutte le invenzioni, "il trapianto d'organo era il risultato di una particolare attività umana dipendente da particolari condizioni tecnologiche, sociali e culturali, in un particolare periodo di tempo". Il trapianto d'organo diventò l'esempio paradigmatico di un tipo di Medicina altamente specializzata, scientifica, di alta tecnologia che il racconto popolare definì come la Medicina del futuro.

Ma allora cosa è accaduto nel tardo XIX secolo? Quali erano le condizioni che formavano le basi per sua la comparsa verso il 1880 e che contenevano però anche i germi per il suo abbandono nel 1930? Sempre secondo Schlich "la storia dello sviluppo della Medicina del trapianto può essere divisa in due categorie: la prima è lo sviluppo e la diffusione del concetto di sostituzione d'organo; la seconda è l'applicazione pratica del concetto". Concettualmente la sostituzione d'organo fu un successo, mentre, nella sua applicazione pratica fu un fallimento e nel 1930 fu abbandonato. Verrebbe a questo punto da chiedersi perché il trapianto d'organo non iniziò a svilupparsi prima del 1880? Schlich ipotizza che il principale ostacolo fu soprattutto di tipo culturale, infatti questo tipo di terapia contraddiceva completamente quello che era il concetto di causa di malattia e quindi del suo trattamento, la cultura medica non aveva le conoscenze adatte a poter pensare un tale tipo di operazione, ma soprattutto mancava l'idea, il substrato culturale, c'era bisogno di un mutamento di paradigma, di una vera rivoluzione nel pensiero medico del tempo. Vari tipi di innesti erano usati per ricostruzioni plastiche di tratti dell'apparato gastrointestinale e urogenitale, ma il rationale teorico di queste procedure non era sostituire una specifica funzione d'organo, bensì ricostruire parti del corpo e vie di passaggio per ripristinare la loro funzione meccanica. In ogni caso, la tecnica chirurgica progrediva velocemente, nel 1900 Erwin Payr introdusse l'uso di piccoli tubi di magnesio come connettori per le anastomosi vascolari e Alexis Carrel fu il primo a eseguire il trapianto di arteria nel 1903 e di vena nel 1906 utilizzando una nuova tecnica di sutura per i vasi⁸.

Facciamo ora un passo indietro. Nel 1746 il naturalista Henri-Louis Duhamel de Monceau, allo scopo di studiare i processi biologici dei tessuti, pensò di poter applicare agli animali il processo di legare assieme parti tagliate di piante, e in questo modo trapiantò gli speroni dalle zampe di un giovane gallo sulla sua cresta notando che la loro crescita avveniva ugualmente. La questione della trapiantabilità sorse però, molti anni dopo, nel contesto della fisiologia sperimentale, quando i fisiologi si impegnarono a determinare le leggi che governano i processi biologici. Paul Bert, allievo di Claude Bernard, scoprì che i tessuti viventi possedevano un certo grado di autonomia che li abilitava a continuare la crescita in una sede diversa da quella originale. Posseggono cioè quello che Bernard chiamò "milieu interieur". Il successo del trapianto di tessuti dimostrava

anche la validità della teoria della patologia cellulare di Rudolph Virchow: “il trapianto di parti viventi da un luogo ad un altro, da un individuo a un altro, è la prova della relativa autonomia delle cellule come portatrici di vita”. Questi esperimenti furono certamente utili a dimostrare la fattibilità del trapianto, tuttavia, la sostituzione chirurgica di un organo era basata su un concetto differente, che seguiva una logica sua propria, che cominciò a svilupparsi nel contesto della ricerca sulla ghiandola tiroide. La tiroide diventò l'organo paradigmatico dell'iniziale Medicina dei trapianti e fornì il modello per tutti gli altri trapianti, incluso il rene.

Ma cosa accadde di così importante da determinare un mutamento di paradigma tale da aprire la strada allo sviluppo dell'idea che porterà al trapianto d'organo? La ricerca dei fattori causali delle malattie avveniva, applicando il metodo dei naturalisti, dei botanici, degli zoologi e degli esploratori, attraverso l'individuazione e la collezione di una serie infinita di dati. Tale metodo era basato prevalentemente sull'osservazione. Rösch e Maffei tentarono di spiegare le cause dell'insufficienza tiroidea, conosciuta come cretinismo e mixedema, attraverso questo tipo di approccio e giunsero a considerare il cretinismo come un'entità di malattia; un concetto che permetteva una razionale connessione tra l'eziologia della malattia, il suo corso, il suo meccanismo patofisiologico, i sintomi osservati e la terapia da usare. Anche se il loro metodo includeva l'autopsia, essi non davano particolare importanza all'anatomia patologica e alla fisiologia. Secondo Maffei, sia le alterazioni anatomiche prodotte dalla malattia, sia la presenza di uno squilibrio di fluidi, non dovevano essere viste come fattori causali, questi dovevano essere cercati al di fuori dalla persona affetta da cretinismo e identificarono come decisivo per l'insorgenza della malattia il luogo dove queste persone vivevano.

Appare chiaro allora che, affinché potesse essere inventato il trapianto d'organo, occorreva trasformare l'idea sulla causa delle malattie. Nel corso di questa trasformazione, medici e scienziati, cominciarono a soffermarsi primariamente sulle cause necessarie (il cosiddetto fattore causale), ovvero quelle cause, senza le quali, una malattia non poteva insorgere. Rösch e Maffei però, nel loro studio, non cercarono le cause necessarie ma assemblarono un largo numero di fattori non correlati fra loro e quello che li connetteva tutti era l'ENDEMIAMIA, un termine che può essere tradotto come la somma delle caratteristiche del luogo dove la malattia insorgeva. Si poteva quindi parlare della costituzione endemica come il fattore senza il quale il cretinismo non poteva svilupparsi. È evidente che nessuna delle cause ritenute responsabili del cretinismo da Rösch e Maffei poteva però essere ritenuta necessaria e quindi definita come fattore causale, così, malgrado il loro impegno, essi non furono in grado di individuare l'etiologia di questa malattia. Un metodo completamente nuovo per l'individuazione delle cause delle malattie originò proprio dalla chirurgia. Il chirurgo svizzero Theodor Kocher era specializzato negli interventi di asportazione del gozzo e divenne così esperto che qualche volta riuscì anche a rimuovere l'intero organo. Le conseguenze di questa procedura furono però la comparsa dei tipici segni e sintomi del cretinismo che lui definì cachessia strumipriva. Proprio queste inaspettate osservazioni guidarono clinici e fisiologi a condurre ricerche sperimentali che portarono ad evidenziare la cosiddetta funzione d'organo della tiroide. Il cretinismo fu così ridefinito come causato dalla perdita della funzione tiroidea e la nozione di causa endemica perse consistenza. Il substrato per tutte queste scoperte era rappresentato da

un nuovo metodo di ricerca, il cosiddetto metodo sperimentale di Claude Bernard e, in accordo a questo, una vera conoscenza scientifica veniva definita come l'abilità a controllare deliberatamente i processi vitali. Quindi, la causa necessaria di tutte le malattie identificate come malattie da insufficienza d'organo era la perdita della funzione d'organo.

L'origine del trapianto d'organo ha luogo così nel framework di un nuovo tipo di scienza medica che ha preso come sua disciplina paradigmatica la fisiologia sperimentale. Nacquero così le università deputate alla ricerca, il cui scopo primario era la creazione di nuove conoscenze, e fu in questo ambiente che verso la metà del XIX sec. vide la luce un nuovo tipo di Medicina: la Medicina di laboratorio o sperimentale. Una nuova generazione di chirurghi iniziò a ripristinare le funzioni interne degli organi utilizzando i metodi della ricerca sperimentale, abbandonando l'approccio locale e strutturale e affrontando il corpo da un punto di vista sistemico e funzionale. In questo modo l'anatomia patologica, col suo approccio descrittivo delle malattie, non fu più la base scientifica della chirurgia innovativa e fu sostituita dalla fisiologia, il cui scopo era di controllare attivamente il processo vitale. Secondo Schlich quindi, "l'invenzione del trapianto d'organo nacque all'intersezione fra la ricerca di laboratorio e la Medicina clinica".

Nonostante i successi, il trapianto autogeno di tessuti non serviva però allo scopo di sostituire la funzione d'organo. In questi casi il tessuto da trapiantare doveva essere trovato altrove, poteva essere ottenuto da animali. Lo xenotrapianto divenne frequente nella prima fase del trapianto d'organo, ma dal 1905 in poi furono pubblicati molti lavori scientifici che denunciavano l'insuccesso di questo trapianto ed esso fu abbandonato. Il futuro del trapianto dipese quindi dalla possibilità di eseguire il trapianto tra differenti individui della stessa specie (trapianto allogenico). Inizialmente si ebbe un discreto successo ma le speranze finirono nella disillusione quando si osservò che il graft andava inesorabilmente incontro alla morte. I chirurghi persero quasi completamente l'interesse nel fare trapianti e intorno agli anni '30 del XX secolo il trapianto d'organo fu praticamente abbandonato. Anche se le tecniche chirurgiche furono ulteriormente perfezionate, l'outcome dell'allograpianto, continuava ad essere pessimo e molti si domandarono se esistesse un qualche fattore non necessariamente correlato alla tecnica chirurgica. Questo portò i ricercatori a sospettare che il tessuto vivente differiva tra individui della stessa specie e variava nelle sue caratteristiche biochimiche. Fra le varie teorie avanzate, una sosteneva che fosse proprio il sistema immune del ricevente ad attaccare il tessuto estraneo nello stesso modo in cui attaccava gli agenti infettivi. I ricercatori chiamarono questo fenomeno immunità del trapianto. Il problema era ora quello di trovare una via per impedire questa reazione immune. Tutto ciò portò alla scoperta di diverse sostanze in grado di deprimere il sistema immune e impedire il rigetto dell'organo trapiantato, determinando così la ripresa degli interventi di "sostituzione d'organo" e stimolando ulteriori linee di ricerca che hanno portato ai successi dei nostri giorni⁹.

In conclusione, cosa possiamo trarre da questo ulteriore progresso dell'arte medica? La storia della Medicina del trapianto, dalle sue origini ai giorni nostri è, a mio avviso paradigmatica di come avvengano, nel percorso dell'evoluzione delle conoscenze, fatti, che possiamo definire di rottura, avvenimenti capaci di cambiare la direzione del percorso fino a quel punto intrapreso. Questi momenti di svolta poggiano su tre assi principali: il primo, è rappresentato dall'*idea*. Eventi di tale rilevanza devono essere pensati. Il secondo è rappresentato dal *supporto tecnologico*. Infatti, è attraverso il

miglioramento delle tecniche che il pensato potrà essere messo in atto. Il terzo asse di questa ideale piattaforma è il *sostrato culturale*, ovvero la capacità della comunità scientifica e sociale di recepire e accettare tale idea. L'*invenzione del trapianto*, come ha efficacemente sottolineato Thomas Schlich, poggia su questi tre assi. È infatti con la possibilità di osservare il corpo umano da altre angolazioni, con l'affermarsi di nuove discipline che, permettendo di valicare gli ostacoli posti dai vecchi e obsoleti concetti su cui la Medicina si basava, si ottengono risultati impensati. Ma non dobbiamo dimenticare che tutto questo, in ogni caso, poggia sulle spalle delle conoscenze ottenute nella millenaria arte della cura dell'uomo.

Detto ciò, la nascita di nuovi contesti medici come ad esempio quello della Medicina sperimentale sono essenziali affinché possano emergere nuovi metodi di diagnosi e cura delle malattie. Saranno quindi il contesto tecnico-scientifico, culturale e sociale che consentiranno il successo dell'idea, ma sarà l'idea stessa a emergere da questi contesti.

BIBLIOGRAFIA

1. Hamilton D. A history of organ transplantation. Pittsburgh, Pa: University of Pittsburgh Press, 2012.
2. Schlich T. The origins of organ transplantation: surgery and laboratory science, 1880-1930. Rochester (NY): University of Rochester Press, 2010.
3. da Varazze I. Legenda Aurea. A cura di Alessandro e Lucetta Vitale. Torino: G. Einaudi, 1995; Cap. CXLIII, p. 786.
4. Hurst J. A modern Cosmas and Damian: Sir Roy Calne and Thomas Starzl receive the 2012 Lasker DeBakey Clinical Medical Research Award. J Clin Invest 2012; 122: 3378-82.
5. Rabelais F. Gargantua e Pantagruel. Milano: Bompiani, 2012. Libro I, cap. XXX.
6. Hauben DJ. Sushruta Samhita (Sushruta's Collection) (800-600 B.C.?). Pioneers of plastic surgery. Acta Chir Plast 1984; 26: 65-8.
7. Kant I. Antropologia dal punto di vista pragmatico. Torino: Piccola Biblioteca Einaudi, 2010.
8. Dangoor JY, Hakim DN, Singh RP, Hakim NS. Transplantation: A Brief History. Exp Clin Transplant 2015; 1: 1-5.
9. Schlich T. The origins of organ transplantation. Lancet 2011; 378: 1372-3.

Dott. Andrea Baiocchini, U.O.C. Chirurgia dei Trapianti, P.O.I.T., A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: andrea.baiocchini@alice.it

La chirurgia del trapianto di fegato: tecnica chirurgica

R. L. Meniconi

Il trapianto di fegato venne eseguito per la prima volta nel 1963 da Thomas Starzl, il quale nonostante gli iniziali insuccessi, anche a causa dell'assenza di efficaci farmaci antirigetto, ne dimostrò la fattibilità tecnica aprendo la strada alla trapiantologia moderna epatica che conta circa 120.000 trapianti di fegato eseguiti dal 1968 al 2014.

Dal punto di vista tecnico, esistono due metodiche di trapianto epatico ortotopico: quella convenzionale, che prevede l'asportazione in blocco con il fegato della vena cava retroepatica, e quella cosiddetta "piggy-back" che comporta la conservazione della vena cava nativa. Delle due tecniche, quella attualmente preferita è la seconda, di cui verrà di seguito illustrata la tecnica in dettaglio, mentre solo un accenno verrà fatto sulla tecnica convenzionale.

Come già detto, la tecnica convenzionale prevede il clampaggio totale della vena cava sovra e sotto-epatica che successivamente verrà sostituita con la vena cava del graft mediante due anastomosi T-T; ragion per cui, per la sua esecuzione, è generalmente necessario utilizzare un by-pass veno-venoso extra-corporeo che consenta di mantenere la circolazione sanguigna durante il clampaggio cavale, il che si traduce in un aumento dei tempi operatori, il rischio di sanguinamento è maggiore, così come l'instabilità emodinamica e le alterazioni metaboliche tissutali. Per tale motivo, questa tecnica viene riservata preferenzialmente a casi selezionati quali tumori infiltranti la vena cava nativa, fegati voluminosi, pregresse TIPS o interventi addominali con aderenze post-operatorie tenaci, o infine in caso di trapianto "domino".

Rispetto alla tecnica convenzionale, i vantaggi del "piggy-back" (PB) sono la riduzione dei tempi operatori e delle perdite ematiche, il mantenimento della circolazione senza necessità del by-pass veno-venoso, il che si traduce in una riduzione dei costi. Tuttavia questa tecnica risulta particolarmente complessa in caso di fegati di dimensioni aumentate, con dei lobi caudati voluminosi difficili da mobilizzare e talvolta l'outflow sovraepatico può risultare non adeguato in caso di cuffie anastomotiche piccole.

L'incisione è sempre sottocostale e può essere a J oppure a Mercedes. Il primo passo, dopo aver liberato la regione epatica da eventuali aderenze peritoneali, è quello di aggredire il peduncolo epatico, di cui va eseguita un'accurata dissezione: dopo sezione di dotto cistico e arteria cistica, che consente di migliorare l'esposizione del bordo destro del peduncolo epatico, la via biliare è la prima struttura ad essere isolata e sezionata cranialmente. Tale gesto consente l'individuazione e sezione del ramo destro dell'arteria epatica e successivamente, in senso medio-laterale, del ramo sinistro dell'arteria epatica, scoprendo il bordo sinistro della vena porta. Questa viene liberata da tutto il cellulare linfo-vascolare periportale ed isolata per tutto il suo tragitto dal bordo superiore del pancreas sino all'ilo epatico nei suoi rami destro e sinistro. A questo punto si passa alla mobilizzazione del fegato sezionando il legamento triangolare di destra, scollando il surrene destro, esponendo così la vena cava retroepatica le cui collaterali spigheliane vengono sezionate tra legature, così come il legamento epato-cavale di Makuuchi che va

sempre suturato. Si continua sul versante sinistro, sezionando il piccolo epiploon, il legamento triangolare e coronario sinistro. In alcuni casi quali ad esempio la presenza di grossi shunt venosi a destra oppure di tenaci aderenze dell'emifegato destro con diaframma e retroperitoneo (pregressi interventi, radioembolizzazione), può essere più agevole eseguire l'epatectomia da sinistra verso destra. A questo punto si può sezionare la vena porta a raso della biforcazione ilare e completare l'epatectomia sganciando il caudato dalla vena cava e sezionando gli ultimi rami venosi spigheliani sino a raggiungere le tre vene sovraepatiche. L'anastomosi porto-cava temporanea può essere di aiuto qualora non si riesca ad evitare un clampaggio portale precoce oppure in casi in cui non vi sia ipertensione portale (epatiti fulminanti). È nostra abitudine eseguire la manovra di hanging per trazionare il fegato in basso al momento della sezione delle tre vene sovraepatiche, manovra che viene eseguita il più distalmente possibile dalla vena cava in modo da avere una cuffia ampia per l'anastomosi sovraepatico-cavale T-T, che noi eseguiamo di principio su tutti e tre gli osti sovraepatici i quali vengono uniti per formare un'unica ampia bocca anastomotica, in modo da garantire un'outflow ottimale. In alternativa, l'anastomosi può essere eseguita cavo-cavale L-L. Si passa successivamente all'anastomosi portale, che viene eseguita T-T in continuità posteriormente con growth-factor terminale e punti staccati anteriormente. Si può così declampare prima l'anastomosi sovraepatica e poi la porta, per terminare con l'anastomosi arteriosa che viene eseguita utilizzando il patch aortico del graft, che viene anastomizzato generalmente alla biforcazione tra ramo destro e ramo sinistro dell'arteria epatica nativa in modo da avere un'ampia bocca anastomotica. Si declampa l'arteria e si perfeziona l'emostasi. Il trapianto termina con l'anastomosi biliare che convenzionalmente viene eseguita T-T in PDS 6/0. Qualora vi sia discrepanza di calibro tra i due monconi biliari oppure in caso di anastomosi molto sottili e difficili da eseguire (ad esempio in caso di split liver) viene posizionato un tubo a T di Kehr a tutore dell'anastomosi. I drenaggi al termine del trapianto sono due o tre periepatici e perianastomotici.

Oltre al trapianto di fegato intero, esiste il trapianto "split-liver", in cui l'organo viene separato ottenendo due emifegati: il lobo sinistro (segmenti II-III) che viene trapiantato su ricevente pediatrico e il lobo destro (segmenti IV-VIII) su ricevente adulto, oppure l'emifegato sinistro (segmenti II-IV) e quello destro (segmenti V-VIII) secondo la tecnica full-right full-left (o "splittone") qualora i due riceventi siano entrambi adulti o comunque di peso idoneo. Tali procedure di split possono essere eseguite "in situ", cioè durante il prelievo a caldo dell'organo, oppure "ex situ" ossia su banco.

La carenza di organi e l'aumento costante del numero dei pazienti in lista d'attesa, ha favorito lo sviluppo delle tecniche di trapianto da donatore vivente, soprattutto nei paesi asiatici dove non esiste la cultura della donazione da cadavere. Questa è una procedura assai delicata, che comporta un rischio doppio di morbilità e mortalità sia del donatore che del ricevente ed è pertanto riservata a casi selezionati con uno studio meticoloso preoperatorio dell'anatomia strutturale vascolare e biliare del donatore, il quale può donare il lobo sinistro o l'intero emifegato sinistro o destro a seconda delle caratteristiche e dell'età del ricevente.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Boudjema K, Compagnon P, Meunier B, Campion JP. Techniques de transplantation hépatique chez l'adulte. EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif. 2003; 40-790.

Ettorre GM, Santoro R, Lepiane P, et al. Hanging of the hepatic veins septa: a safe control prior and during outflow anastomosis in liver transplantation. Transplant Proc 2013; 45: 3314-5.

Meniconi RL, Ettorre GM. The left-to-right approach during difficult total hepatectomy for liver transplantation: a safe strategy for challenging cases. Updates Surg 2014; 66: 157-8.

Dott. Roberto Luca Meniconi, U.O.C. Chirurgia Generale e Trapianti d'Organo, P.O.I.T., A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: RMeniconi@scamilloforlanini.rm.it

Anestesia nel trapianto epatico: il problema del ritorno venoso

M. Antonini

Uno dei maggiori problemi del trapianto epatico è la corretta gestione del ritorno venoso durante le fasi cruciali dell'intervento stesso. La tecnica originale di trapianto ortotopico di fegato prevedeva la completa interruzione del flusso cavale per il posizionamento del *graft* con completa interruzione del ritorno venoso della vena cava inferiore. Quindi, all'inizio della trapiantologia epatica, la ricostruzione cavale prevedeva la totale interruzione della vena cava inferiore, con la sua resezione seguita dall'interposizione della vena cava inferiore del donatore: questo era il comune approccio chirurgico del passato. La tecnica comportava dei cambiamenti, soprattutto a livello dell'emodinamica renale durante la fase anepatica, dato che nelle vene renali diminuiva la pressione di perfusione renale. Per ovviare a questi problemi, oltre alla capacità dell'équipe anestesiologicala, erano stati messi a punto dei sistemi di infusione rapida che servivano per contrastare la temporanea riduzione di ritorno venoso al cuore destro. Altre tecniche chirurgiche preservano il flusso della vena cava inferiore.

Con la tecnica del *piggy-back* e quella della anastomosi latero-laterale, i vantaggi includono il mantenimento parziale del flusso cavale durante l'epatectomia e la minor richiesta di fluidi per contrastare la riduzione del ritorno al cuore destro con miglior mantenimento della temperatura corporea e della stabilità emodinamica cardiaca. La disponibilità di differenti tecniche di ricostruzione cavale permette una varietà di opzioni, soprattutto nei casi più difficili, e la tecnica del *piggy-back* fu usata per primo da Calne e Williams nel 1968 per essere modificata successivamente da altri Autori. Un'altra soluzione ai problemi dovuti al cross-clamping della cava inferiore è stata la introduzione dello shunt temporaneo porto-cavale: in alcuni pazienti, infatti, uno shunt temporaneo porto-cavale può essere confezionato prima dell'epatectomia per diminuire le perdite ematiche e la congestione intestinale. Sempre Roy Calne, nel 1979, introdusse il bypass parziale cardiopolmonare per diminuire l'instabilità emodinamica durante la fase anepatica. Venne utilizzato un bypass veno-arterioso femoro-femorale con ossigenatore e una pompa peristaltica che prendeva il sangue della vena cava inferiore riportandolo nell'arteria femorale: questo otteneva la voluta stabilità cardiovascolare a costo, tuttavia, dell'eparinizzazione sistemica che causava problemi emorragici insormontabili. Successive modificazioni per evitare l'uso della eparina, rimuovendo l'ossigenatore dal circuito, portavano invece a una marcata desaturazione del flusso arterioso renale e la tecnica fu abbandonata.

Nel 1983 un cardiocirurgo di Pittsburgh, Bartley Griffith insieme a Thomas Starzl e uno dei suoi allievi Byers Shaw, introdusse un sistema di bypass veno-venoso che utilizzava una pompa centrifuga ed un circuito eparinizzato senza necessità quindi di eparinizzazione sistemica (Biopump® system). Naturalmente l'invenzione della pompa centrifuga che non aveva bisogno dell'eparinizzazione sistemica portò alla diffusione della tecnica di trapianto ortotopico di fegato in tutto il mondo, permettendo anche a chirurghi ancora non esperti di affrontare le fasi critiche dell'intervento in relativa stabilità emodinamica. Rispetto alla sua utilità, il bypass veno-venoso è associato ad alcune

complicanze tromboemboliche, ad emboli gassosi ed infezioni e sieromi delle incisioni chirurgiche supplementari, mentre va considerato il costo aggiuntivo della macchina e del personale specializzato. Attualmente vi è una situazione per cui molti centri continuano ad usarlo di routine mentre altri non lo usano affatto: generalmente quando vi è una tale diversità di opinioni occorrono studi controllati per dimostrarne la validità. Di fatto tali studi non sono stati effettuati in maniera adeguata e manca quindi l'evidenza del beneficio del bypass sulle semplici tecniche occlusive.

Per la gestione corretta del ritorno venoso durante le fasi di occlusione totale o parziale della vena cava inferiore è necessario ricorrere a un monitoraggio emodinamico avanzato. Noi, nel nostro gruppo del POIT, utilizziamo la monitorizzazione con catetere polmonare di Swan-Ganz. Nonostante alcune critiche di fondo, riteniamo che questo sistema dia la maggior garanzia di completezza d'informazione durante il trapianto ortotopico di fegato. Ricordiamo che solo con catetere di Swan-Ganz si può misurare direttamente la pressione media polmonare all'induzione dell'anestesia, per evitare di trapiantare pazienti con grave ipertensione polmonare non evidenziata prima del trapianto e che si può manifestare durante il periodo di attesa in lista. Poi abbiamo una doppia misura di *preload* con la pressione venosa centrale e la pressione polmonare "wedge". Con gli altri parametri di pressione media arteriosa e di gittata cardiaca si possono poi ottenere dei valori derivati, quali le resistenze periferiche ed il lavoro cardiaco. Inoltre, è importantissimo il fatto che col catetere polmonare si ottiene un'accurata misurazione continua della temperatura centrale. Da sottolineare come la pressione venosa centrale non sia una variabile indipendente rispetto alla gittata cardiaca, come erroneamente sostengono alcuni detrattori di questo monitoraggio.

Per curiosità, infine, dobbiamo ricordare il primo trapianto ortotopico di fegato in Europa che è stato effettuato in Francia: nel 1964 il chirurgo Jean Demirleau ha riportato nella "Académie de Chirurgie" che il 5 febbraio 1964 è stato tentato un primo trapianto di fegato all'Hopital St. Antoine di Parigi. Il ricevente era un uomo di 75 anni con metastasi epatiche da cancro del colon e il *graft* era stato prelevato da un donatore di 71 anni in morte cardiaca. L'addome venne riempito di ghiaccio ed il fegato perfuso sulla "back table". L'operazione durò in tutto 4 ore ma il paziente morì tre ore dopo, in seguito ad emorragia incontrollata da fibrinolisi.

Dott. Mario Antonini, U.O.C. Anestesia e Rianimazione POIT, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: mario.antonini@inmi.it

La Chirurgia nel Trapiantato

M. Colasanti, R. L. Meniconi, N. Guglielmo, S. Ferretti, A. Laurenzi, F. Falaschi, S. Cardella, F. Mallozzi, S. Maria, C. Amatucci, R. Marcellinaro, G. M. Ettore

Il paziente sottoposto a trapianto di fegato può andare incontro a chirurgia in una fase precoce e/o tardiva. Nel primo caso si annoverano gli interventi dovuti ad emorragie, complicanze vascolari e delle vie biliari. Per quanto riguarda gli interventi chirurgici in fase tardiva le cause più frequenti sono i laparoceli su sito chirurgico, patologie extraepatiche e recidive intraepatiche di HCC.

Nelle emorragie post-operatorie tre sono i parametri che devono essere maggiormente considerati: lo shock emorragico, l'alterazione dei parametri emodinamici e la presenza di materiale ematico nei drenaggi; se si presentano queste tre caratteristiche il paziente deve essere riportato in sala operatoria con urgenza per verificare la causa del sanguinamento.

La manifestazione più frequente di emorragia post-operatoria precoce è la presenza di un ematoma retroepatico o periepatico, che non in tutti i casi richiede l'intervento chirurgico urgente, eccetto ogni qual volta sia presente una trombosi arteriosa, un aumento della citolisi da compressione o una presa di contrasto dell'ematoma durante la fase arteriosa della TC con MdC, in cui l'indicazione chirurgica può essere posta anche in assenza di shock ipovolemico.

Le complicanze arteriose possono presentarsi come trombosi precoce dell'arteria (possibile indicazione a re-trapianto), trombosi arteriosa tardiva e stenosi dell'arteria epatica. In questi tre casi la manifestazione clinica e la sintomatologia possono essere molto varie, passando dall'insufficienza epatica acuta alla totale assenza di sintomatologia. Pertanto è necessaria una stretta collaborazione con il radiologo, che ha il compito di diagnosticare precocemente l'eventuale presenza di complicanze arteriose.

Le complicanze biliari possono manifestarsi come stenosi a livello anastomotico o non anastomotico (colangiti ischemiche o recidive di malattia). Il trattamento, anche in questo caso, può essere di tipo conservativo (con dilatazioni o posizionamento di stent avvalendosi dell'ausilio della radiologia interventistica) o chirurgico (con riconfezionamento dell'anastomosi fino al re-trapianto).

Infine, una delle complicanze precoci che può presentarsi al termine del trapianto è la large-for-size, ovvero quando il graft risulta di dimensioni troppo grandi per il ricevente. In questi casi, al termine del trapianto si ricorrerà alle tecniche dell'open abdomen, per evitare un aumento della pressione intra-addominale che può influire sulla stabilità emodinamica del paziente.

Passando alle complicanze tardive, una delle più frequenti è il laparocelo post-trapianto, con un'incidenza del 20-30%. I fattori di rischio più importanti sono: la recidiva di

cirrosi epatica, la presenza di ascite, l'immunosoppressione, la terapia steroidea, il sesso maschile, anamnesi positiva per diabete mellito, BMI elevato, il tipo di incisione e la tecnica di chiusura della parete addominale. Le tecniche di riparazione possono avvalersi di approccio open o laparoscopico, con l'utilizzo o meno di protesi. È stato inoltre dimostrato, che non vi è associazione tra la terapia immunosoppressiva e le infezioni e/o problemi di ferita.

Altro fondamentale problema nei pazienti trapiantati è la chirurgia tardiva extraepatica. È stato osservato che circa il 24% dei pazienti va a chirurgia nei due anni successivi al trapianto. Nel 2015 P. Burra evidenziava come nei 10 anni post-OLT, il 30% della mortalità è dato da patologie neoplastiche, e dopo il primo anno la patologia neoplastica costituisce la prima causa di morte nei pazienti trapiantati di fegato. È stato inoltre dimostrato come l'immunosoppressione abbia un ruolo fondamentale nello sviluppo delle neoplasie *de novo* post-OLT.

Infine, per quanto riguarda la chirurgia tardiva intraepatica, è stato osservato che nel 6-18% dei pazienti sottoposti a trapianto si verifica una recidiva di epatocarcinoma. In questi casi, se la malattia si ripresenta solo a livello epatico, ci si può avvalere della resezione chirurgica, dell'ablazione, della radio-embolizzazione e delle terapie loco-regionali; nel caso in cui la recidiva sia disseminata il trattamento di scelta è il Sorafenib.

In conclusione, quindi, la chirurgia precoce serve a gestire le complicanze maggiori post-OLT. La chirurgia tardiva, è possibile nei pazienti trapiantati presentando gli stessi rischi della popolazione generale. I pazienti che presentano recidive di HCC intra- o extraepatiche sono suscettibili di resezione chirurgica.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Alshahrani AA, Ha SM, Hwang S, et al. Clinical Features and Surveillance of Very Late Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation. *Ann Transplant* 2018; 23: 659-65.

Burra P, Rodriguez-Castro KI. Neoplastic disease after liver transplantation: Focus on *de novo* neoplasms. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8753-68.

Burra P, Shalaby S, Zanetto A. Long-term care of transplant recipients: *de novo* neoplasms after liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2018; 23: 187-95.

Davis E, Wiesner R, Valdecasas J, et al. Treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl* 2011; 17(Suppl 2): S162-6.

Hwang S, Moon DB, Ahn CS, et al. Risk-based long-term screening for hepatocellular carcinoma recurrence after living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45: 3076-84.

Ladabaum U, Cheng SL, Yao FY, Roberts JP. Cost-effectiveness of screening for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25: 283-91.

Levesque E, Duclos J, Ciacio O, Adam R, Castaing D, Vibert E. Influence of larger graft weight to recipient weight on the post-liver transplantation course. Clin Transplant 2013; 27: 239-47.

Testa G, Goldstein RM, Toughanipour A, et al. Guidelines for surgical procedures after liver transplantation. Ann Surg 1998; 227: 590-9.

Vardanian AJ, Farmer DG, Ghobrial RM, Busuttil RW, Hiatt JR. Incisional hernia after liver transplantation. J Am Coll Surg 2006; 203: 421-5.

Marco Colasanti, Roberto Luca Meniconi, Stefano Ferretti, Andrea Laurenzi, Federica Falaschi, Silvia Cardella, Francesco Mallozzi S. Maria, Chiara Amatucci, Rosa Marcellinaro, Giuseppe Maria Ettore. POIT-Polo Ospedaliero Interaziendale Trapianti, U.O.C. Chirurgia Generale e Trapianti d'Organo, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Nicola Guglielmo USL Umbria2, Ospedale di Orvieto

Per la corrispondenza: m.colasanti@scf.gov.it

La chirurgia nel trapiantato: la tecnica laparoscopica (Sintesi)

S. Ferretti

La chirurgia laparoscopica ha avuto una diffusione mondiale in tutti gli ambiti chirurgici e quindi ha trovato la sua applicazione anche nella chirurgia dei pazienti già sottoposti a trapianto di fegato.

Se si effettua una ricerca su PubMed con le keywords “Laparoscopy after Liver transplant” ci si rende conto di come ci sia stato un incremento progressivo delle pubblicazioni su questo argomento negli ultimi 15 anni. Tuttavia, si possono trovare quasi esclusivamente piccole serie monometriche e diversi case report, a dimostrazione del fatto che questa tecnica mini-invasiva sia applicabile a pochi casi aneddotici, ma non per questo di secondario interesse.

Si può dividere dunque, rispetto al momento del re-intervento, in chirurgia precoce e tardiva.

Nella chirurgia precoce troviamo descritte principalmente procedure atte alla risoluzione di problemi biliari, come lavaggio della cavità addominale e posizionamento di un tubo di Kehr, o in minima parte, laparoscopie diagnostiche.

Per quel che concerne invece la chirurgia tardiva, possiamo dividere in due ulteriori gruppi, gli interventi legati al fegato trapiantato e le procedure su patologie sviluppate su altri organi.

Gli interventi sul fegato descritti sono principalmente legati alla recidiva di HCC (epatocarcinoma). Sono invece stati descritti interventi con tecnica laparoscopica per appendicite acuta, ernia inguinale, adenocarcinomi del colon, laparoceli ed interventi di tipo bariatrico.

Nell'esperienza del centro trapianti POIT dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, dei 198 trapianti di fegato per HCC effettuati, sono stati sottoposti a re-intervento con tecnica laparoscopica due pazienti con recidive linfonodali, uno per recidiva peritoneale e uno per recidiva intraepatica.

La chirurgia laparoscopica è dunque una tecnica valida e sicura in alcuni casi ben selezionati.

Dott. Stefano Ferretti, POIT-Polo Ospedaliero Interaziendale Trapianti, U.O.C. Chirurgia Generale e Trapianti d'Organo, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: SFerretti1@scamilloforlanini.rm.it

Radiologia interventistica e trapianti

R. Cianni, P. R. Riu

Dal primo trapianto di fegato 50 anni fa, sono stati eseguiti notevoli progressi in vari campi con, come risultato, un aumento dei tassi di sopravvivenza nei pazienti trapiantati. E questi, non solo nella tecnica chirurgica e nel campo dei trattamenti immunosoppressivi, ma soprattutto nelle innovazioni in radiologia interventistica, sono stati notevoli negli ultimi 10-15 anni. Hanno consentito di trattare i pazienti in lista d'attesa, ma anche le complicanze o recidive di malattia in post trapianto.

Le innovazioni tecnologiche in materia di apparecchiature con angiografi di ultima generazione sono state fondamentali per eseguire interventi mini invasivi sempre più complessi e delicati.

Più ancora la rivoluzione terapeutica rappresentata dalla radio embolizzazione ha consentito di trattare pazienti con HCC fino ad allora esclusi da qualsiasi schema terapeutico, stage B and C of "Barcelona clinic liver cancer (BCLC) staging".

Le indicazioni suggerite della radio embolizzazione in questa popolazione di pazienti sono le seguenti:

-stage intermediate: tumore bilobare or estensione tumorale del 20-40%, se bilirubina <2mg;

-stage advanced: invasione portale, nell'assenza di malattia extra epatica, funzionalità epatica conservata.

La radioembolizzazione ha consentito di riportare un gran numero di questi pazienti all'interno di criteri di Milano (sia bridging che downstaging) e di trapiantarli con risultati di sopravvivenza sovrapponibili agli altri pazienti. Ne è testimone il lavoro pioniero del nostro Gruppo del *World Journal of Surgery* 2017¹.

Forse una nuova era di Transplant Oncology sta iniziando, con nuove strategie basate su markers biologici e dinamici, invece che su parametri morfologici e statici, aprendo le porte ad una espansione dei criteri di Milano e all'incremento delle terapie locoregionali².

Nonostante lo sforzo educativo sulla donazione di organi, permangono un pool limitato di donatori, e una lista d'attesa importante.

Il controllo della progressione tumorale, con terapie ablative percutanee, chemio o radioembolizzazione, non solo evita il drop-out in lista d'attesa, ma contribuisce anche all'aumento della sopravvivenza post trapianto.

La TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) riduce la mortalità per emorragia variceale, controllando l'ipertensione portale con rispetto dell'anatomia vascolare extra epatica senza compromettere il trapianto o impattare la funzionalità epatica.

Dopo il trapianto i campi d'applicazione della radiologia interventistica sono i seguenti:

-aiuto alla diagnosi di eventuali malattie del graft con biopsia transgiugulare e misurazione delle pressioni

e soprattutto

-trattamento delle eventuali complicanze vascolari, in minor misura biliari³, le quali rimangono prevalentemente competenza dell'endoscopista.

Senza dimenticare il trattamento delle oligo-recidive tumorali o dell'ipertensione portale nella recidiva di malattia cirrotica.

Le complicanze vascolari sono gravate da un'alta morbidity, dalla possibilità di perdita del graft e persino da un rischio di mortalità.

Inoltre la loro presentazione clinica è molto variabile, spesso difficile da distinguere da altre complicanze post trapianto, biliari, rigetto, disfunzione del graft, e infezioni. Deve essere sospettata in qualunque paziente trapiantato con alterazioni della funzionalità epatica.

L'incidenza delle varie complicanze vascolari in letteratura varia a seconda della tecnica e dei gruppi. Può riguardare l'arteria epatica, la vena porta ma anche l'outflow con percentuali variabili:

- arteria epatica, stenosi 4-11%, occlusioni 3-20%
- vena porta 1-3%
- vena sovra epatica/anastomosi cava (out flow) <2%.

Le steno-occlusioni arteriose sono le complicanze più frequenti e più temute.

Le stenosi dell'arteria epatica sono classicamente associate a un deterioramento della funzionalità epatica, ma non sempre. Sono abbastanza precoci, in generale tra 1 e 6 mesi post trapianto. Esiste una relativa indicazione al trattamento delle stenosi asintomatiche perché più del 65% dei pazienti diventa sintomatico se la stenosi non è trattata, con lo sviluppo di complicanze biliari.

La diagnosi e il trattamento precoce prevengono i danni d'organo e la trombosi secondaria, la quale è gravata da un'alta incidenza di morbidity e mortalità per insufficienza epatica, danno biliare e sepsi secondaria.

La trombosi dell'arteria epatica è la più severa complicanza vascolare dopo trapianto. Induce una necrosi biliare duttale e una sepsis incontrollata. Rappresenta più del 50% di tutte le complicanze vascolari, ed è la più importante causa di graft failure che necessita di ritrapianto con percentuale di mortalità che può raggiungere il 60%.

La vascolarizzazione del parenchima e dell'albero biliare è sostenuta esclusivamente dall'arteria epatica. La circolazione collaterale è povera nel post trapianto immediato. Si sviluppa in seguito, con l'adesione del fegato al diaframma, al tessuto peritoneale (arterie freniche) e all'omento in un periodo di 2-4 mesi post-trapianto. Lo sviluppo di tale collateralità spiega verosimilmente la paucità dei sintomi nelle trombosi o stenosi severe più tardive, e previene un risultato disastroso in tale situazione.

Esistono classicamente due modalità terapeutiche per la trombosi dell'arteria epatica: tuttavia il trattamento più efficace, il ritrapianto rimane controverso e limitato dal pool di donatori, dalla mancanza in vari centri di sistema di back-up, etc.

La rivascolarizzazione chirurgica urgente come scelta primaria offre la possibilità di evitare il ritrapianto ma probabilmente in pazienti asintomatici, o in caso di diagnosi precoce, riservando il ritrapianto in caso di pazienti sintomatici o d'insuccesso.

Sulla scia di tale concetto, vari studi suggeriscono che la trombosi dell'arteria epatica possa essere trattata con successo con tecniche endo-vascolari includendo trombolisi endovascolare, angioplastica e stenting della stenosi sottostante. Appare fondamentale la precocità di diagnosi e di intervento.

In particolare una review della letteratura pubblicata nel 2010 rivede l'uso combinato di tali metodiche. 69 casi sono stati riportati in 16 studi sia come salvataggio che come terapia definitiva con l'intento di riservare la chirurgia per gli insuccessi o complicanze⁴.

La stenosi portale anastomotica è una complicanza post-operatoria riportata in meno di 3% dei pazienti dopo LT. Sono diagnosticate nel post operatorio precoce o tardivo, da 10 a 30% dei pazienti sono asintomatici, gli altri presentano sintomi di ipertensione portale (varici, ascite, splenomegalia). Le tecniche di imaging non invasive dimostrano normalmente sia la stenosi che eventuali trombi associati. Il trattamento endovascolare è efficace e migliora la sopravvivenza del graft.

La stenosi dell'outflow è una complicanza rara ma maggiore. Nel post operatorio precoce è dovuta prevalentemente a torsione, più raramente ad anastomosi serrata, in fase tardiva a fibrosi o ipertrofia. Clinicamente i pazienti presentano ascite refrattaria o versamento pleurico, edema o disfunzione epatica. La diagnosi può essere sospettata sull'imaging ma viene confermata dalla misurazione del gradiente di pressione.

Il trattamento endovascolare con angioplastica e stenting migliora la sopravvivenza del graft.

Le complicanze biliari dopo trapianto non sono rare, e possono essere suddivise in due gruppi: stenosi e leaks (biloma). Il biloma è frequente, riguarda dal 10 al 40% dei pazienti trapiantati. Il trattamento è il drenaggio percutaneo.

Le stenosi rappresentano un problema più complicato, e possono essere suddivise in stenosi anastomotiche e non anastomotiche.

Le stenosi anastomotiche avvengono nella maggior parte dei casi su base ischemica, meno frequentemente sono dovute ad altre cause quali ABO incompatibilità, CMV infections, rigetto cronico, recidiva di malattia sul graft, prolungata ischemia fredda. L'ipotesi ischemica si spiega con l'interruzione della vascolarizzazione della via biliare extra epatica nell'epatectomia del donatore. Il trattamento è endoscopico (stenting).

La complicanza biliare più drammatica è la bile cast syndrome. Le etiologie sono multiple, principalmente ischemiche, trombosi dell'arteria epatica o tempi prolungati di

ischemia calda o fredda. L'aspetto è di una colangite ischemica con aspetto di dilatazioni e stenosi multiple, dilatazioni duttali, spesso associate ad ascessi intra epatici. Riguarda dal 3 al 18% dei pazienti, 1 a 5 anni dopo il trapianto. È associato ad alta morbilità dovuta a necrosi biliare ed infezione, malfunzionamento del graft, necessità di ritrapianto e mortalità. Il trattamento percutaneo è indicato. Avviene in varie tappe con drenaggio degli ascessi e colangiografia transepatica percutanea (PTC), associato a terapia antibiotica per risolvere l'infezione, stenting percutaneo e/o combinato. I risultati immediati possono essere buoni, consentendo di differire il ritrapianto.

In conclusione, una stretta relazione tra il radiologo interventista e il team trapianto è parte essenziale per il successo del programma trapianto.

BIBLIOGRAFIA

1. Ettore GM, Levi Sandri GB, Laurenzi A, et al. Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Prior to Liver Transplantation. *World J Surg* 2017; 41: 241-9.
2. Hibi T, Itano O, Shinoda M, Kitagawa Y. Liver transplantation for hepatobiliary malignancies: a new era of "Transplant Oncology" has begun. *Surg Today* 2017; 47: 403-15.
3. Miraglia R, Maruzzelli L, Caruso S, et al. Interventional radiology procedures in adult patients who underwent liver transplantation. *World Journal of Gastroenterol* 2009; 15: 684-93.
4. Singhal A, Stokes K, Sebastian A, Wright HI, Kohli V. Endovascular treatment of hepatic artery thrombosis following liver transplantation. *Transpl Int.* 2010; 23: 245-56.

Roberto Cianni, Pascale Roberta Riu, U.O.C. Radiologia Interventistica, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: roberto_cianni@fastwebnet.it; priu@scamilloforlanini.rm.it

Voci dalla Senna

A. Laurenzi

Questo articolo si propone di realizzare una comparazione tra il sistema trapiantologico epatico italiano e quello francese.

In termini demografici l'Italia conta 60 milioni di abitanti distribuiti su una superficie complessiva di 302.000 km², con una densità abitativa di 200 abitanti/km²; la Francia invece ha una popolazione di 68 milioni di abitanti su una superficie di 675.000 km² con una densità abitativa dimezzata rispetto a quella italiana. L'Italia conta attualmente 21 centri trapianti di fegato, la Francia invece 19. Entrambi i paesi hanno 3 centri trapianto di fegato autorizzati al trapianto pediatrico.

Per quanto concerne l'attività trapiantologica, nel 2017 in Italia sono stati eseguiti 2738 accertamenti di morte contro i 3676 francesi. Il numero di trapianti effettuati è stato quindi 1296 in Italia e 1322 in Francia. Da questo numero bisogna estrapolare i donatori a cuore non battente (Donor after Cardiac Death, DCD) che sono stati 32 in Italia e 43 in Francia, al contrario invece la tecnica di trapianto da donatore vivente è stata utilizzata in 16 casi in Italia ed in 5 in Francia. Il tasso di opposizione alla donazione è stato del 28% in Italia e del 34% in Francia.

Per quanto concerne la lista di attesa per il trapianto di fegato, a fronte di un numero di iscritti annui di 898 e 1824 in Italia e Francia rispettivamente, il tempo medio in lista di attesa è di circa 1 anno in entrambi i paesi. Mentre in Francia la lista di attesa al trapianto è unica e nazionale, in Italia l'organizzazione è regionale con differenti tipi di rotazione a seconda del luogo, dell'ubicazione e del tipo di donatore. Il punteggio minimo di Model of End Stage Liver Disease (MELD) per l'iscrizione in lista trapianto è 15 in entrambi i paesi, mentre il tasso di drop-out durante il tempo di attesa è di circa il 10%.

Nel contesto di trapianto per Carcinoma Epatocellulare (HCC), in Italia vengono utilizzati i criteri di Milano descritti nel 1996 dall'equipe del Prof Mazzaferro, mentre oltralpe i criteri utilizzati sono quelli che tengono anche in considerazione i valori di alfafetoproteina, meglio conosciuto come Score AFP o criteri di Duvoux. Attualmente più del 30% dei trapianti sono realizzati per HCC, mentre le cirrosi di origine biliari, un tempo indicazione principe al trapianto, rappresentano attualmente solo il 6%.

I risultati di sopravvivenza ad un anno del paziente e del graft sono sovrapponibili in entrambi i paesi raggiungendo l'85% e 82% rispettivamente.

La sopravvivenza media post-trapianto a 5 anni è superiore al 70% e considerando le diverse indicazioni, le patologie biliari raggiungono quasi il 90%. Nonostante l'invecchiamento progressivo della popolazione, i dati del 2017 confermano i benefici ottenuti sia nei trapianti in riceventi con età superiore a 65 anni sia l'utilizzo dei graft da donatori con età superiore a 70 anni, raggiungendo in entrambe le categorie una sopravvivenza a 5 anni del 70%.

In conclusione, entrambe le realtà trapiantologiche presentano dei dati estremamente positivi e sovrapponibili con un maggior numero di donatori/trapianti rispetto alla popolazione generale in Italia e probabilmente una migliore politica di allocazione in Francia. La sfida nel futuro prossimo è il miglioramento delle allocazioni nei pazienti affetti da HCC attualmente in progressivo aumento in entrambi i paesi.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Agence de la Biomédecine. <https://www.agence-biomedecine.fr/?lang=fr>.

Centro Nazionale Trapianti. Istituto Superiore di Sanità. Dati Italiani ed Europei <http://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/archivioDatiCnt.jsp>.

Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012; 143: 986-94.

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.

Dott. Andrea Laurenzi, U.O.C. Chirurgia Generale e Trapianti, P.O.I.T., A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: a.laurenzi@scf.gov.it

Liver regeneration in ALPPS

E. Felli, G. M. Ettorre

Introduzione

Il fegato dopo l'epatectomia è in grado di compensare la sua massa/volume attraverso un processo di iperplasia che è comunemente chiamato "rigenerazione epatica". L'epatectomia non è sempre possibile, soprattutto se il volume del fegato rimanente è sotto una soglia del 20-30% in volume. L'organo in tale condizione non è infatti in grado di sopperire al livello minimo di funzionalità e di ripristinare il suo volume e funzione. L'ALPPS è una tecnica con la quale è possibile aumentare il volume del fegato rimanente, attraverso la chiusura della vena porta e della resezione del fegato in due tempi. In questo modo si ottiene una iperplasia compensatoria del fegato rimanente prima di svolgere la resezione finale e quindi evitare l'insufficienza epatica. Questa tecnica è particolarmente utile anche in pazienti HCC con larghi volumi di resezione¹. Tuttavia la mortalità postoperatoria non è del tutto risolta, infatti dell'8.8% del tasso di mortalità totale in ALPPS, il 75% circa è dovuta ad insufficienza epatica².

Il punto di vista clinico-diagnostico

Uno studio del 2017 di Sparrelid et al.³ ha dimostrato l'assenza di una correlazione lineare tra volume e funzione post stage 1. Se da una parte l'analisi volumetrica preoperatoria del fegato rimanente sottostima la capacità funzionale del 6% circa, il volume del FLR incrementa dopo 6 giorni del 56.7% mentre la funzione solo del 28.3%; perciò c'è un delta del 50% circa tra volume e funzione³.

In più questo studio conferma anche l'incremento della velocità di recupero di volume e funzione del fegato rimanente comparato con la PVO, ma dimostra anche che al momento della resezione finale in stage 2 non ci sia corrispondenza tra volume e funzione. Tale funzione pare accelerare il recupero nei confronti dei livelli volumetrici solo a 28 giorni.

L'analisi volumetrica va presa con cautela

Citando direttamente dall'articolo: "*Caution is advised in proceeding to second-stage procedures solely on volume-based assessments, especially when volumetric assessment is performed less than a week after the initial operation. The addition of functional parameters will probably result in more prudent decision-making and could lower mortality and morbidity in patients subjected to this important, but potentially dangerous intervention*"³.

Qui introduciamo una approssimazione parlando dell'epatectomia diretta, infatti l'ALPPS è un processo più graduale ma simile nella sostanza data la continua comunicazione tra i due lobi. Inoltre, in una epatectomia diretta del 70%, lascia un 30%

funzionale di fegato nel paziente, mentre in ALPPS l'ipotetico 30% raggiunto è di un volume inferiore che si è ipertrofizzato fino ad ottenere un volume del 30%.

È quindi di fondamentale importanza comprendere la dinamica di questo fenomeno che è caratterizzato dalla mancanza del ripristino della funzione epatica nonostante il volume sia ristabilito correttamente entro i parametri prestabiliti per passare allo stage 2. Per fare questo è necessario focalizzarsi su cosa sia la "rigenerazione epatica" o più correttamente l'ipertrofia epatica dal punto di vista cellulare e cercare di capire se i dati clinici e quelli di ricerca di base coincidano.

Il punto di vista cellulare

Il primo fenomeno che possiamo osservare è un aumento di massa e numero degli epatociti - Ipertrofia (0-4 ore) "mouse model".

Gli epatociti che entrano in fase S, immediatamente dopo la resezione, (come indicato dall'incorporazione dei nucleotidi radioattivi post epatectomia) riescono a svolgere tra 1 e 2 cicli replicativi in una epatectomia del 70%⁴. Parallelamente il 15-30% delle cellule sono binucleate, perciò il conteggio può essere soggetto ad ulteriori modifiche⁵. Sorprendentemente gli epatociti incrementano di numero di circa 1.6 volte in una PHx del 70%, dove in una PHx del 30% solo un marginale numero di epatociti mostra replicazione. Ciò apre la strada all'ipotesi che il resto del volume venga sostituito "dall'ipertrofia" degli epatociti. L'analisi di citometria di flusso ha indicato che gli epatociti post epatectomia aumentano di 1.5 volte la loro dimensione, dunque tale incremento salirebbe a 2.4 circa (tra due e tre volte la massa originale), il che coincide con il recupero del 70% circa della massa⁶. Gli epatociti perciò entrerebbero in ciclo replicativo dopo aver subito un'ipertrofia temporanea nelle prime 4 ore⁶.

Iperplasia e timeline della replicazione cellulare per tipologia

La proliferazione degli epatociti inizia nell'area che circonda i lobuli e le triadi (periportali) e poi procederebbe alle aree pericentrali nelle successive 36-48 ore⁷. Le altre cellule iniziano la loro fase replicative dopo 24 ore⁸. È possibile che la seconda ondata di replicazione più attenuata sia dovuta alla più lenta proliferazione delle aree pericentrali.

I sinusoidi sono presenti solo dopo 4 giorni; non è invece chiaro quando la loro sovrastruttura consente il passaggio di flusso e quando questo processo sia completo. Perciò non solo l'effetto ipertrofico potrebbe ipoteticamente ridurre la capacità di portata dei sinusoidi, ma anche l'iperplasia delle cellule epatiche che non è sincrona rispetto alla formazione dei sinusoidi. È perciò verosimile che l'aumento iniziale di volume sia dovuto ad una iperplasia la cui funzionalità è solo potenziale e diventa effettiva solo nel momento in cui i sinusoidi sono formati. Infatti dal punto di vista fisiologico, per funzionalità possiamo intendere la quantità in litri di sangue "processato" per minuto, e fintanto che tale quantità non aumenta, nonostante gli epatociti possano essere funzionali, è possibile che la loro funzionalità non possa modificare lo stato funzionale dell'organo nella sua interezza.

Il punto di vista molecolare

Inizialmente l'incremento dell'attivatore dell'u-plasminogeno (uPA), diffuso in tutto l'organo rimanente, risulta coinvolto sia con cambiamenti dal punto di vista vascolare che del processo di rimodellamento della matrice extracellulare, che è uno dei primi processi extracellulari post epatectomia⁹⁻¹².

Dall'attivazione delle differenti *pathways* se ne evince la permeabilizzazione del nucleo e del DNA alla sua trascrizione attraverso vari fattori, come ad esempio NF- κ B, Notch, STAT3 indotti parzialmente da TNF che è coinvolto nel processo proliferativo. A sua volta TNF è stimolato dalle Natural Killer T-Cells e dalle CD11b+ del midollo osseo stimolando la proliferazione degli epatociti. L'ingresso di HGF, sequestrato dalla matrice extracellulare dentro la cellula, attraverso c-Met inizia il ciclo proliferativo, poi successivamente inibito in corrispondenza dall'azione di TGF β ed IL-1. Questa fase di proliferazione inizia con la fine dell'ipertrofia epatica e termina con la rigenerazione della matrice extracellulare (ad opera delle MMPs) solo dopo che i nuovi epatociti hanno trovato il loro posizionamento all'interno del tessuto. I fattori di trascrizione endoteliali arrivano solamente a fase proliferativa iniziata con un picco a 48 ore. Le cellule sinusoidali non saranno in picco di concentrazione prima dei 4 giorni, quando il parenchima è già formato¹³, inoltre è possibile immaginare una inerzia nella riorganizzazione dei sinusoidi che porterebbe a formare il tessuto funzionale con uno slittamento nel tempo.

È da sottolineare anche l'ipotesi, supportata dallo studio di Nishiyama et al. del 2015¹⁴, che l'interazione del sistema immunitario possa stimolare la replicazione degli epatociti. In questo studio infatti si è evidenziato come le cellule NKT, che come previsto intervengono all'inizio con l'immunità innata, svolgano un ruolo nell'attivazione di TNF, che stimola NF- κ B, e nella espressione ed attivazione del sistema Fas/FasL. Successivamente le CD11b+ (Kupffer cells) provenienti dal midollo osseo, esprimendo FasL ed incrementando TNF sinergicamente, sono coinvolte nel reclutamento di HGF da parte degli epatociti aumentando la concentrazione intracellulare fino a 10-20 volte. Quest'ultimo insieme a c-Met avvia la fase replicativa dell'epatocita. L'incremento delle NK cells è invece correlato con la fase di terminazione dove il TGF β stimola la fine del ciclo replicativo e l'avvio della sintesi della nuova matrice extracellulare prende luogo.

Un'ipotesi di correlazione

Dunque è possibile che la proliferazione dei sinusoidi avvenga successivamente alla ipertrofia ed iperplasia degli epatociti. Fintanto che il volume di sangue che viene processato per minuto non aumenta, la funzione epatica potrebbe non aumentare. Sia l'ipertrofia iniziale che l'iperplasia necessaria per la formazione del parenchima appaiono perciò solo potenzialmente funzionali, per poi diventare cinematicamente funzionali solo con l'aumento del passaggio del sangue da processare. Considerando anche la polarizzazione del processo "rigenerativo" da periportale a pericentrale, sorge il dubbio che tale fenomeno possa suggerire che i sinusoidi riescano a formare le strutture complesse di drenaggio del sangue connesse con la central vein solo successivamente. Inoltre la possibile inerzia nell'ottenere sinusoidi funzionali può essere un indicatore del ritardo nella funzione. Questa rimane un'ipotesi non verificata che sarebbe utile approfondire dal punto di vista sperimentale. D'altra parte il limite ulteriore di questo punto di vista è che l'analisi cellulare e molecolare degli eventi post-epatectomia viene studiata spesso in modelli di topo, che pur condividendo vie di segnalazione, geni e proteine molto conservati rispetto all'uomo, sotto il punto di vista dell'intero schema fisio-patologico rigenerativo presenta notevoli punti oscuri e non attualmente chiariti. È perciò da prendersi tale analisi con la necessaria cautela.

L'ipotesi suggerita però coincide in parte con i dati clinico-diagnostici riportati su ALPPS circa le volumetrie e la funzionalità.

Sulla possibile origine delle cellule staminali epatiche, in termini di qualità e quantità di azione in base ai diversi tipi di epatectomie, non è possibile ancora concludere o suggerire ipotesi che possano servire al mondo clinico per osservare in modo consistente tale fenomeno.

Ipotesi di studio

Rimane quindi di interesse analizzare le volumetrie dei pazienti che hanno subito insufficienza epatica post stage 2 e verificare se alla luce di quanto analizzato sulle volumetrie, supportato dall'ipotesi della formazione posteriore dei sinusoidi, sia possibile comprendere se la funzionalità non fosse completamente ristabilita al tempo dell'analisi volumetrica. In più l'individuazione di possibili target per la sofferenza del processo rigenerativo e della formazione dei sinusoidi, potrebbe essere utile per un'analisi predittiva di insufficienza epatica pre stage 2. Complessivamente le basi per affermare che l'analisi volumetrica non è sufficiente per inferire la possibile funzionalità epatica pre stage 2 sono solide.

BIBLIOGRAFIA

1. Vennarecci G, Ferraro D, Tudisco A, et al. The ALPPS procedure: hepatocellular carcinoma as a main indication. An Italian single-center experience. *Updates Surg* 2018 Sep 25. <http://dx.doi.org/10.1007/s13304-018-0596-3>.
2. Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, et al. Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1. *Ann Surg* 2015; 262: 780-6.
3. Sparrelid E, Jonas E, Tzortzakakis A, et al. Dynamic Evaluation of Liver Volume and Function in Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 967-74.
4. Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem Cells and Liver Regeneration. *Gastroenterology* 2009; 137: 466-81.
5. Miyaoka Y, Miyajima A. To divide or not to divide: revisiting liver regeneration. *Cell Div* 2013; 8: 8.
6. Miyaoka Y, Ebato K, Kato H, Arakawa S, Shimizu S, Miyajima A. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Curr Biol* 2012; 22: 1166-75.
7. Mrabes H, Wirsching R, Tucek H-V, Iseler G. Analysis of cell cycle compartments of hepatocytes after partial hepatectomy. *Cell Prolif* 1976; 9: 517-32.
8. Michalopoulos GK. Liver Regeneration. *Science* 1997; 276: 60-6.
9. Kortlever RM, Bernards R. Senescence, Wound Healing, and Cancer: the PAI-1 Connection. *Cell Cycle* 2006; 5: 2697-703.
10. Mars WM, Liu ML, Kitson RP, Goldfarb RH, Gabauer MK, Michalopoulos GK. Immediate early detection of urokinase receptor after partial hepatectomy and its implications for initiation of liver regeneration. *Hepatology* 1995; 21: 1695-701.
11. Kim TH, Mars WM, Stolz DB, Petersen BE, Michalopoulos GK. Extracellular matrix remodeling at the early stages of liver regeneration in the rat. *Hepatology* 1997; 26: 896-904.
12. Sokabe T, Yamamoto K, Ohura N, et al. Differential regulation of urokinase-type

plasminogen activator expression by fluid shear stress in human coronary artery endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H2027-34.

13. Tarlá MR, Ramalho FS, Ramalho LNZ, et al. A molecular view of liver regeneration. *Acta Cir Bras* 2006 [cited 2019 Jan 24]; 21: 58-62.
14. Nishiyama K, Nakashima H, Ikarashi M, et al. Mouse CD11b+Kupffer Cells Recruited from Bone Marrow Accelerate Liver Regeneration after Partial Hepatectomy. *PLoS One* 2015; 10: e0136774.

Dott. Eric Felli, U.O.C. Chirurgia Generale e dei Trapianti d'Organo, POIT, A.O. San Camillo Forlanini, Roma

Dott. Giuseppe Maria Ettore, U.O.C. Chirurgia Generale e dei Trapianti d'Organo, POIT, A.O. San Camillo Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: eric.j.felli@gmail.com

ECM "Il mondo sorretto da Atlante. L'importanza delle discipline non chirurgiche nel trapianto di fegato" 29 gennaio 2019

Responsabili Scientifici: Giuseppe Maria Ettore, Andrea Baiocchini

Seconda giornata: "Il mondo trapiantologico non chirurgico"

Moderatori: Giuseppe Maria Ettore, Andrea Baiocchini,
Gianpiero D'Offizi

Il paziente epatologico infettivo incluso HIV

U. Visco Comandini

Il termine di "paziente epatologico infettivo" in ambito trapiantologico, può essere inteso in due diverse accezioni, e cioè come un **paziente che va al trapianto di fegato (OLT) per motivi infettivi**, oppure come un **paziente che sviluppa infezioni mentre è in attesa di OLT**.

Partiamo dal primo dei due casi. Quanto pesano oggi gli OLT per cause infettive rispetto a quelle non infettive? In Europa vi è stato un progressivo calo della percentuale di OLT effettuati per cirrosi virali, che nel 2015 sono divenute meno del 30% rispetto a quasi il 50% del 2000¹. In controtendenza invece il numero di trapianti di fegato nei soggetti con infezione da HIV, più che raddoppiati tra il 2012 ed il 2017 che in Italia sono ormai stabilizzati a circa 50 casi l'anno (circa il 5% di tutti gli OLT)². Nel 2018 il decreto del Ministero della Salute del 1° febbraio ha modificato la precedente normativa, consentendo la donazione di organi anche a soggetti HIV positivi su riceventi HIV positivi, incrementando quindi il numero dei trapianti in questi soggetti³.

Passiamo ora al secondo punto, cioè le infezioni che si sviluppano nel paziente cirrotico in generale ed in particolare nei soggetti in attesa di trapianto di fegato.

Il paziente con cirrosi epatica presenta un rischio incrementato di contrarre infezioni batteriche per almeno quattro fattori, innanzitutto fattori clinici come l'ascite, la gravità dell'insufficienza epatica, i sanguinamenti, cui si aggiungono la disbiosi intestinale, la conseguente compromissione immunologica mediata dall'eccesso di stimolazione antigenica indotta dall'incremento di permeabilità della barriera intestinale, nonché la traslocazione batterica diretta dall'intestino al torrente ematico⁴. Questi fattori si traducono, per un paziente cirrotico che sviluppa una infezione, in un rischio di morte nel breve termine del 4-6%, nel caso di una cirrosi scompensata "semplice", ma che aumenta fino al 30-78% nel caso si tratti di insufficienza epatica acuta su cronica (ACLF).

La peritonite batterica spontanea (PBS) è la più frequente delle infezioni batteriche che si sviluppa nel paziente cirrotico. La PBS è un'infezione frequente nei pazienti con cirrosi e

ascite, ed è associata ad una letalità di circa il 20-30%. La sua presentazione clinica prevede tipicamente febbre, dolore addominale, peggioramento della funzione epatica, insufficienza renale acuta, encefalopatia epatica, scompenso epatico inatteso, variamente associati, ma talvolta può essere del tutto asintomatica. Una paracentesi diagnostica è quindi indicata in tutti i casi di prima comparsa di ascite ed in tutti i casi di peggioramento clinico immotivato in un paziente ascitico. La diagnosi di PBS si basa sul riscontro di un numero di leucociti neutrofili sul liquido ascitico superiore a 250 cellule per microlitro. I germi implicati sono principalmente gram negativi (*E.coli*, *K.pneumoniae*) ed Enterococchi, ma solo in una minoranza di casi si riesce ad isolare il germe responsabile. La terapia empirica della PBS, prevede classicamente una cefalosporina di terza generazione associata ad un carico di albumina⁵, ma dove si riscontra una elevata prevalenza di ceppi multiresistenti si può ricorrere a Piperacillina/tazobactam. Nel caso di PBS nosocomiali si possono utilizzare meropenem e daptomicina, in quanto l'efficacia della terapia antibiotica è un importante predittore di sopravvivenza a 90 gg⁶.

La profilassi antibiotica per la PBS con fluorochinoloni è stata argomento di forte dibattito scientifico negli ultimi 20 anni, per il bilancio tra benefici immediati^{4, 7} e rischio di selezionare nel singolo paziente germi multiresistenti. La scelta attualmente prevalente basata su metanalisi⁸, è quella di utilizzare l'antibiotico non assorbibile rifaximina, che risulta ugualmente efficace senza indurre antibioticoresistenza.

L'incidenza della PBS nel paziente cirrotico è certamente associata all'utilizzo di inibitori della pompa protonica⁹, il cui utilizzo va limitato allo stretto necessario.

BIBLIOGRAFIA

1. ELITA, European liver and intestine transplant Association. <https://www.esot.org/organisation/ELITA-European-Liver-Transplant-Registry>.
2. Centro Nazionale Trapianti. Istituto Superiore di Sanità. Dati Italiani ed Europei (Dati al settembre 2018). <http://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/archivioDatiCnt.jsp>.
3. Ministero della salute. Decreto 1 febbraio 2018. Modifica dell'articolo 3 del decreto 2 agosto 2002, recante: «Criteri e modalita' per la certificazione dell'idoneita' degli organi prelevati al trapianto (art. 14, comma 5, legge 1 aprile 1999, n. 91)». (18A01639) (GU Serie Generale n. 56 del 08-03-2018)
4. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatology* 2014; 60: 1310-24.
5. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Eng J Med* 1999; 341: 403-9.
6. Piano S, Fasolato S, Salinas F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 2016; 63: 1299-309.
7. Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 818-24.

8. Goel A, Rahim U, Nguyen LH, Stave C, Nguyen MH. Systematic review with meta-analysis: rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 1029-36.
9. Trikunadathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 674-8.

Dott. Ubaldo Visco Comandini, U.O.C. Malattie Infettive Epatologia, INMI "Lazzaro Spallanzani" IRCCS, Roma

Per la corrispondenza: ubaldo.viscocomandini@inmi.it

Diagnostica per immagini nel Trapiantato

V. Schininà

Nella preparazione al trapianto epatico, il paziente esegue controlli di imaging ravvicinati per stadiare la malattia ed individuare eventuali controindicazioni al trapianto, valutare l'anatomia con l'imaging, escludere la presenza di sindrome del legamento arcuato ed identificare le varianti anatomiche vascolari. Per tale valutazione tutte le metodiche di diagnostica per immagini sono utilizzate: Eco, TC, RM, RX e angiografia.

L'ecografia è la tecnica di prima valutazione, ma con i recenti sviluppi tecnologici la TC ha raggiunto livelli di accuratezza diagnostica tali da sostituire, nella fase pre-operatoria, l'angiografia convenzionale e la colangiografia nello studio della vascolarità epatica e dell'anatomia biliare, permettendo di identificare tutte le varianti anatomiche in preparazione al trapianto.

Anche la RM è estremamente accurata nella valutazione della vascolarità epatica ed ha il vantaggio di non utilizzare radiazioni ionizzanti né iodio nei mezzi di contrasto (mdc) utilizzati. Ha però lo

svantaggio di non essere eseguibile in pazienti con controindicazioni, inoltre la risoluzione spaziale è inferiore e i vasi di minor calibro possono non essere rilevati con la stessa accuratezza; infine nei pazienti con insufficienza renale la somministrazione di gadolinio può indurre la Fibrosi nefrogenica sistemica.

Recentemente l'EMA, l'agenzia del farmaco europea, ha sospeso l'uso di mdc epatospecifici lineari, limitandolo solo ai pazienti con focalità epatiche, poiché è stato dimostrato l'accumulo di Gadolinio nell'encefalo.

Type	Frequency of Occurrence (%)	Description
I	55	Right hepatic artery (RHA), middle hepatic artery (MHA), and left hepatic artery (LHA) arise from common hepatic artery
II	10	RHA, MHA, and LHA arise from common hepatic artery; replaced LHA arises from left gastric artery
III	11	RHA and MHA arise from common hepatic artery, replaced RHA arises from superior mesenteric artery
IV	1	Replaced RHA and LHA
V	8	RHA, MHA, and LHA arise from common hepatic artery; accessory LHA arises from left gastric artery
VI	7	RHA, MHA, and LHA arise from common hepatic artery; accessory RHA
VII	1	Accessory RHA and LHA
VIII	4	Replaced RHA and accessory LHA or replaced LHA and accessory RHA
IX	4.5	Entire hepatic trunk arises from superior mesenteric artery
X	0.5	Entire hepatic trunk arises from left gastric artery

Fig. 1: Varianti anatomiche dell'arteria epatica: classificazione di Michel

La valutazione della vascolarità arteriosa viene studiata mediante TC con mdc. In condizioni normali l'arteria epatica comune origina dal tronco celiaco, si divide in arteria gastroduodenale ed epatica propria, questa a sua volta da origine ai rami di sinistra e di destra; l'arteria per il IV segmento origina dall'arteria epatica di sinistra; è frequente l'origine dei rami di sinistra e/o di destra da arterie diverse dalla epatica propria o comune, e in questi casi si parla di varianti o arterie aberranti. Le arterie aberranti sono di due tipi, sostituite o accessorie: le sostituite costituiscono l'unico apporto arterioso epatico, mentre le accessorie forniscono un apporto supplementare a quello dei rami classici, comunque presenti. La classificazione di Michels identifica le principali varianti dell'arteria epatica (Fig. 1).

Inoltre se il diametro del vaso è < 2-3 mm esiste un incremento del rischio di trombosi post OLT e debbono essere utilizzate tecniche microchirurgiche nel confezionamento dell'anastomosi.

Infine bisogna valutare se è presente la stenosi del tripode celiaco che è dovuta ad arteriosclerosi o alla presenza di legamento arcuato, che unisce i due pilastri diaframmatici, disposto a stenosare il calibro del tripode: tale condizione aumenta il rischio di rigetto e di complicanze biliari in OLT.

Nel post OLT la diagnostica per immagini è fondamentale per individuare le complicanze. Le principali complicanze vascolari precoci sono trombosi, stenosi ed emorragie mentre quelle tardive sono trombosi, stenosi e pseudoaneurisma.

La trombosi dell'a. epatica è la complicanza più comune e più temibile nel dopo OLT. Si localizza di solito a livello dell'anastomosi ed ha una incidenza del 4-15%; è rara in fase tardiva (oltre i 6 mesi) ed in genere è più frequente in età pediatrica. La mortalità è del 50-58% e il reimpianto è necessario nel 60% dei casi con una mortalità del 27 -30%.

I fattori di rischio più frequenti della trombosi dell'arteria epatica sono: discrepanza di calibro donatore - ricevente, preesistenti stenosi del tripode celiaco, anastomosi lunghe con kinking e rallentamento del flusso, anastomosi chirurgiche complesse, tempo prolungato di ischemia fredda del graft, cirrosi biliare che rende la parete dell'arteria fragile e più soggetta a dissezione, ricevente con anticorpi negativi per Citomegalovirus, rapporto del peso donatore-ricevente > 1:25 e infine il rigetto.

Poiché i rami collaterali che originano dai vasi attorno all'albero biliare vengono sacrificati, l'arteria epatica rimane l'unico rifornimento arterioso per i dotti biliari. La trombosi dell'arteria epatica ha un effetto devastante sull'epitelio biliare, inducendo un'ischemia biliare e una rapida necrosi, se non trattata con comparsa tardiva di leak biliare, bilomi intraepatici o ascessi biliari.

Le stenosi dell'arteria epatica si osservano nel 5% (3-11%) dei casi entro i primi tre mesi dall'OLT nella sede dell'anastomosi nel 70 % dei casi. Nella prima settimana dall'OLT sono dovute a traumatismo chirurgico e lesioni dei vasa vasorum. Le tardive sono dovute a traumi intimi, rigetto, cicatrizzazione fibrotica stenosante, presenza di trombo non occludente.

All'ecografia la stenosi dell'arteria epatica determina un incremento della velocità di picco sistolico sul sito della stenosi (>200 cm/sec), un flusso turbolento post-stenotico. Il flusso intraepatico è di tipo "tardus-parvus", l'indice di resistenza (IR) < 0,5, e vi è l'incremento del tempo di accelerazione sistolica >80 ms. Gittata cardiaca, resistenze periferiche e terapie farmacologiche possono influenzare questi dati.

Lo pseudoaneurisma dell'arteria epatica è una complicanza rara (0,7-2%) ed è più frequente a livello extraepatico all'anastomosi. Può essere secondario a infezioni e sepsi o essere la complicanza di angioplastica. Gli pseudoaneurismi intraepatici sono secondari a biopsie o drenaggi biliari. L'identificazione di uno pseudoaneurisma necessita di un rapido trattamento con approccio chirurgico o endovascolare.

La stenosi e la trombosi portale hanno una incidenza del 1-12% e si verificano a livello dell'anastomosi; possono essere asintomatiche e sospettate per i segni dell'ipertensione portale. Quando si verifica una trombosi acuta completa si manifesta con insufficienza epatica improvvisa.

I fattori di rischio sono: l'eccessiva lunghezza del vaso, la discrepanza di calibro donatore-ricevente, gli stati di ipercoagulabilità e la storia di pregressa trombosi.

La stenosi e trombosi della vena cava hanno una incidenza inferiore all'1%, e fino al 3% a livello del piggy back; percentuali maggiori si possono verificare nello split. In sede anastomotica le cause più frequenti sono: la discrepanza di calibro, kinking, compressioni ab estrinseco da ematomi; può anche accadere che si abbia una stenosi per oversize del graft.

In percentuali basse (0.3%–1.5%) può accadere la sindrome di Budd-Chiari per inadeguato drenaggio venoso. Le cause precoci (entro le 4 settimane) sono:

- 1- Compressione vena cava per oversize graft;
- 2- Sutura anastomosi troppo stretta;
- 3- Torsione della vena cava o dell'anastomosi da mobilità del graft.

Le cause tardive (oltre le 4 settimane) sono in genere dovute alla iperplasia dell'intima e alla fibrosi dell'anastomosi. La sindrome di Budd-Chiari è più frequente nei pazienti pediatrici e negli split rispetto al trapianto di fegato intero.

Infine le complicanze biliari principali sono:

1. gli spandimenti (4-23%) che possono avvenire in sede extraepatica a livello anastomotico e anche non anastomotico, in genere dove il tubo di Kher attraversa il coledoco oppure a livello intraepatico (da ischemia, rigetto). Lo spandimento può chiudersi spontaneamente oppure si possono formare dei bilomi che nel 3% dei casi necessitano di trattamento; talvolta l'evoluzione è in peritonite biliare.
2. le stenosi Biliari (4-17%) possono avvenire a livello anastomotico per esuberante cicatrizzazione, ischemia ma anche in sede non anastomotiche per ischemia da occlusione arteriosa, ischemia fredda (> 12 h del graft), rigetto cronico, recidiva in colangite sclerosante, inginocchiamento per lunghezza del coledoco, disfunzione dell'Oddi (denervazione).
3. la formazione di detriti, calcoli e fango biliare (sludge) (dal 6 al 29%) avviene per il rigonfiamento della mucosa con sfaldamento epiteliale e formazione di detriti (cellule necrotiche, coaguli, cristalli di bilirubina e calcoli).

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Girometti R, Cereser L, Bazzocchi M, Zuiani C. Magnetic resonance cholangiography in the assessment and management of biliary complications after OLT. *World J Radiol* 2014; 6; 424-36.

Golfieri R, Giampalma E, Fusco F, et al. Orthotopic liver transplantation (OLT): Contribution of imaging and interventional radiology in preparing the transplantation and managing complications. Part 2: Post-OLT complications and their treatment. *Radiol Med* 2005; 110: 433-81.

Leelaudomlipi S, Bramhall SR, Gunson BK, et al. Hepatic-artery aneurysm in adult liver transplantation. *Transpl Int* 2003;16: 257-61.

Voigtländer T, Negm AA, Strassburg CP, Lehner F, Manns MP, Lankisch TO. Biliary cast syndrome post-liver transplantation: risk factors and outcome. *Liver Int* 2013; 33: 1287-92.

Dott. Vincenzo Schinina, Diagnostica per Immagini, INMI “Lazzaro Spallanzani” IRCCS, Roma

Per la corrispondenza: vincenzo.schinina@inmi.it

Rischio oncologico dopo trapianto di fegato: i dati italiani

P. Piselli, per Il Gruppo di Studio Immunosoppressione e Tumori

Il trapianto d'organo rappresenta una delle più importanti conquiste cliniche del secondo millennio per i positivi risvolti clinici nella cura di numerose malattie ad evoluzione sfavorevole e non efficacemente trattabili. In Italia, nel 2018, sono stati effettuati 3719 trapianti di cui più della metà erano trapianti di rene (n=2117, 56.9%) e circa un terzo di fegato (n=1246, 33.5%) [fonte Centro Nazionale Trapianti, www.trapianti.salute.gov.it].

I miglioramenti fatti in campo chirurgico e i progressi nelle terapie antirigetto raggiunti nelle ultime tre decadi hanno determinato ottimi risultati in termini di sopravvivenza a cinque anni dopo trapianto, che attualmente è superiore al 90% nei trapiantati di rene e raggiunge circa il 70% nei trapiantati di fegato¹.

L'immunosoppressione conseguente all'uso di farmaci immunosoppressivi antirigetto, necessari per il successo del trapianto e per la sopravvivenza stessa del paziente, espone però il paziente ad un aumentato rischio di infezioni e di tumori.

La complicità oncologica rappresenta oramai una delle principali cause di morbilità e mortalità nelle persone sottoposte a trapianto d'organo, con un aumento del rischio di circa 2-3 volte dell'incidenza complessiva di comparsa di neoplasie post-trapianto rispetto a quanto osservabile nella popolazione generale di pari età e sesso¹.

Tra i fattori di rischio coinvolti è sicuramente rilevante la prolungata esposizione a farmaci immunosoppressivi, che influenzano negativamente la capacità di immunosorveglianza antivirale e antitumorale.

Non a caso sono le neoplasie associate a infezioni virali, quali il sarcoma di Kaposi (SK), il carcinoma epatico e alcuni tipi di linfomi non-Hodgkin (LNH) quelle più frequentemente diagnosticate dopo trapianto d'organo incluso il trapianto di fegato². In generale e soprattutto per le neoplasie associate a virus oncogeni, si osserva un maggior rischio di sviluppare tumori de novo con l'aumentare del grado di immunosoppressione. Ad esempio, nei trapiantati di organi toracici (cuore o polmone) che ricevono una dose maggiore di farmaci immunosoppressori, il rischio è aumentato rispetto ai trapiantati di fegato o rene².

La ridotta immunosorveglianza e la stimolazione cronica del sistema immunitario, fanno sì che alcuni fattori di rischio di cancro preesistenti e fattori correlati alla malattia di base del paziente trapiantato siano rilevanti nello sviluppo di nuovi tumori. Nei trapiantati di fegato ad esempio, tra le neoplasie de novo più frequentemente osservate, oltre alle quelle virus-correlate vi sono i tumori testa-collo e della parte superiore del cavo digerente (bocca, laringe o esofago) associati all'abuso di alcool o fumo, piuttosto frequente in questi pazienti³.

Poter quantificare il rischio di sviluppare un tumore *de novo* nelle persone sottoposte a trapianto d'organo ha importanti ricadute nella programmazione della gestione di questi pazienti, guidando il monitoraggio pre- e post-trapianto e consentendo anche la diagnosi precoce dei tumori in questi individui.

Dal momento che la maggior parte delle conoscenze sulla comparsa di neoplasie *de novo* post-trapianto deriva da studi condotti negli Stati Uniti, in Canada, in Australia e Nuova Zelanda, in Giappone e nel Nord Europa, è di particolare rilevanza poter condurre studi nel nostro paese, in modo da fornire un quadro reale dell'incidenza dei tumori *de novo* specificatamente nei nostri pazienti, in modo da poter tener conto della diversa prevalenza in Italia di alcuni fattori di rischio quali ad esempio la prevalenza di infezione da virus dell'epatite C (HCV) o il virus erpetico 8 (o HHV-8) molto più alta che in altri paesi del Nord Europa, del Nord America o Australia¹.

In Italia, il nostro gruppo di studio (Gruppo di Studio Immunosoppressione e Tumori) ha condotto numerose indagini epidemiologiche tese a quantificare il rischio di sviluppare un tumore dopo trapianto d'organo solido. L'attività di ricerca condotta nelle persone sottoposte a trapianto di organo si basa su precedenti ricerche sullo sviluppo di neoplasie in pazienti con immunodeficienza acquisita dopo infezione da HIV, nei quali è stato documentato un aumento del rischio degli stessi tumori virus-correlati sopra menzionati (SK e LNH su tutti) osservati nei trapiantati⁴.

A febbraio 2019, i centri trapiantologici italiani che hanno aderito allo studio sono 22 che effettuano trapianti di rene (circa 15000 pazienti inseriti nel database) e 9 che effettuano trapianti di fegato (4800 pazienti inseriti nel database) e attualmente siamo in una fase di aggiornamento delle casistiche. Numerosi sono stati i lavori pubblicati dal Gruppo di studio, principalmente nei primi anni relativamente ai trapiantati di rene⁵.

Recentemente sono stati pubblicati alcuni lavori sulla comparsa di neoplasie *de novo* nella nostra coorte di trapiantati di fegato.

In un primo studio condotto su circa 2800 trapiantati di fegato nel quale 244 pazienti hanno sviluppato uno o più tumori *de novo*, è emerso come in questi pazienti il rischio di sviluppare un tumore *de novo* sia circa 1,8 volte maggiore (IC 95%: 1,6-2,0) rispetto a quanto osservabile nella popolazione generale di pari età e sesso. Tale rischio viene rappresentato come rapporto standardizzato di incidenza (o SIR), ottenuto dividendo il numero di casi osservati con quello atteso in base ai dati della popolazione italiana di pari età, sesso e zona di residenza documentati dai Registri Tumori Italiani (Associazione Italiana Registri Tumori –AIRTUM: <http://www.registri-tumori.it>)⁶.

Tra le varie neoplasie particolarmente elevato è stato il rischio di sviluppare neoplasie associate a virus, tra cui il sarcoma di Kaposi (SIR=53,6, IC 95%: 30,0-88,5), i linfomi non Hodgkin (SIR=7,1) e il carcinoma cervicale dell'utero (SIR=5,4). Tra le neoplasie non correlate al virus, sono emersi elevati rischi per la testa e il collo (SIR=4,4, tra cui principalmente lingua e laringe), l'esofago (SIR=6,7) e, per quanto limitata a pochi casi, il surrene (SIR=22,9). Rischi elevati in maniera significativa sono stati osservati anche per il carcinoma polmonare (SIR=1,4) e per il melanoma (SIR=2,6) mentre un rischio ridotto è emerso per il cancro alla prostata⁵. Considerando i fattori di rischio, oltre all'aumento di rischio con l'età, è emerso un aumento di circa il doppio dei casi di tumori

(principalmente tumori testa-collo) per i pazienti con storia di alcoolismo rispetto al resto della coorte di trapiantati di fegato⁷.

In un secondo lavoro condotto sempre sulla stessa casistica è stato valutato l'impatto dei tumori *de novo* sulla sopravvivenza dei trapiantati di fegato in un'analisi caso-controllo rispetto ad analoghi controlli costituiti da trapiantati all'interno della coorte che non avevano sviluppato un tumore⁸.

Complessivamente la sopravvivenza a 10 anni è risultata quasi 4,7 volte inferiore nei pazienti che hanno sviluppato un tumore rispetto ai controlli (43% vs. 70%). La sopravvivenza è risultata particolarmente compromessa per i pazienti che hanno sviluppato uno dei tumori più frequentemente osservati nella coorte quali il tumore polmone, linfoma non Hodgkin, i tumori testa e collo e del colon-retto con sopravvivenze ridotte di almeno 4-5 volte. Il divario di sopravvivenza è stato osservato sia precocemente che tardivamente, sebbene l'effetto sia più pronunciato nel primo anno dopo la diagnosi del cancro. Nessuna differenza significativa nella sopravvivenza è emersa per i tumori cutanei (escluso il melanoma) e per il Sarcoma di Kaposi⁸.

In conclusione, anche nella coorte italiana di trapiantati di fegato, l'aumentato rischio di sviluppare un tumore *de novo* dopo trapianto e il loro consistente impatto negativo sulla sopravvivenza dei pazienti, dovrebbe incoraggiare ulteriori interventi di prevenzione e diagnosi precoce dei tumori con protocolli appositi per questa popolazione.

Vista la rilevanza dei tumori virus-correlati, potrebbe essere importante che i riceventi portatori cronici di infezioni con noti virus oncogeni (come EBV, KSHV e HPV) ricevano un monitoraggio attivo in particolare durante i primi anni dopo trapianto, quando è anche maggiore il dosaggio di farmaci immunosoppressori. Inoltre, le stesse strategie di prevenzione rivolte alla popolazione generale quali l'aderenza ai programmi di screening esistenti, la cessazione del fumo e del consumo di alcool, l'adozione di una dieta corretta e una maggiore attività fisica, dovrebbero essere particolarmente promosse in questi soggetti.

BIBLIOGRAFIA

1. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80: S254-64.
2. Piselli P, Busnach G, Fratino L, et al. De Novo Malignancies after Organ Transplantation: Focus on Viral Infections. *Curr Mol Med* 2103; 13: 1217-27.
3. Opelz G, Döhler B. Influence of Current and Previous Smoking on Cancer and Mortality After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2016; 100: 227-32.
4. Serraino D, Piselli P, Busnach G, et al. Risk of cancer following immunosuppression in organ transplant recipients and in HIV-positive individuals in southern Europe. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2117-23.
5. Piselli P, Serraino D, Segoloni G, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer* 2013; 49: 336-44.

6. Taborelli M, Piselli P, Ettore GM, et al. Risk of virus and non-virus related malignancies following immunosuppression in a cohort of liver transplant recipients. Italy, 1985-2014. *Int J Cancer* 2018; 143: 1588-94.
7. Piselli P, Burra P, Lauro A, et al. Head and neck and esophageal cancers after liver transplant: results from a multicenter cohort study. Italy, 1997-2010. *Transpl Int.* 2015; 28: 841-8.
8. Taborelli M, Piselli P, Ettore GM, et al. Survival after the diagnosis of de novo malignancy in liver transplant recipients. *Int J Cancer* 2019; 144: 232-9.

Dott. Pierluca Piselli per Il Gruppo di Studio Immunosoppressione e Tumori, U.O.C. Epidemiologia Clinica, INMI "L. Spallanzani" IRCCS, Roma

Per la corrispondenza: pierluca.piselli@inmi.it

La valutazione psicologica nel pre- e nel post-trapianto

M. Rocco, E. Campagna, T. Barucco, L. Ceresa

Il trapianto d'organo è un evento ad alto impatto emotivo e i pazienti, nell'affrontare tale realtà, necessitano di un supporto psicologico durante tutto il percorso.

Non è semplice comprendere quello che una persona vive in una situazione di malattia come questa, né tantomeno è facile pensare quali sentimenti suscita il pensiero di portarsi dentro *una "parte"* di un'altra persona.

Il trapianto d'organo porta il paziente ad una condizione di malattia cronica e determina dei profondi cambiamenti nei contesti di vita, che necessitano di una ristrutturazione di ruoli e di strategie relazionali.

Al fine di programmare un buon percorso riabilitativo che tenga conto, sia nel pre-trapianto sia nel post-trapianto, delle esigenze, delle risorse e dei limiti propri di ciascuna persona è necessaria una attenta valutazione psicologica.

Nel corso della *"Conferenza di consenso sulla gestione clinica in trapiantologia"* tenutasi nel 2017 a Bergamo allo scopo di conformare le linee guida in materia di trapianti all'attuale contesto socio-culturale, è stata votata e approvata l'idoneità psicologica al trapianto (raccomandazione di forza A) per i trapianti salvavita, ovvero trapianto di fegato, trapianto di cuore e trapianto di polmone.

L'attività psicologica non si limita esclusivamente ad un lavoro di *assessment* per l'idoneità psicologica al trapianto, secondo specifici protocolli nazionali e internazionali, ad una valutazione successiva del grado di *compliance* alle terapie e delle strategie di *coping* manifestate dal paziente trapiantato, ma prevede, durante l'intero percorso terapeutico, pre e post trapianto, l'assistenza e il supporto psicologico al paziente stesso e ai familiari che lo assistono.

I pazienti durante il percorso trapiantologico esprimono, a livello, conscio e inconscio, bisogni, aspettative e motivazioni personali:

- vivono costantemente lo stress della malattia e l'imminenza della fine della propria vita;
- devono accettare, elaborare tale stato di salute e valutare l'ipotesi di affrontare un intervento di trapianto d'organo;
- devono, infine, accettare la sfida dell'integrazione del nuovo organo per scongiurare l'ipotesi di un rigetto immunologico e adattarsi ad una nuova realtà di vita.

Pertanto, se questi fattori legati ai vissuti soggettivi non vengono correttamente riconosciuti e *contenuti emotivamente*, possono determinare un distacco e una mancata *compliance* con lo staff dei clinici e nei confronti delle terapie prescritte tale da incidere negativamente sull'esito del complesso e lungo iter terapeutico.

Durante tutto il percorso del trapianto si alternano fasi che generano reazioni emotive molto diverse, le quali necessitano di un continuo riadattamento attraverso un sostegno psicologico.

Possono emergere sintomi psicopatologici, fattori cognitivi ed emotivi, talora inconsci o associati a stati angoscianti, depressivi o euforici, che influiscono sulle relazioni

interpersonali del paziente con i medici, con i familiari e con il personale del Centro ospedaliero di riferimento, tali da essere causa di situazioni di difficoltà nel corso del progetto terapeutico. Risulta, pertanto, necessario un approccio multidisciplinare che permetta un'adeguata terapia psicologica da affiancare a quella medica.

Conformemente a quanto richiesto di norma negli ospedali in cui opera una struttura adibita ad interventi chirurgici di trapianto salvavita, all'interno dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini è stata dal 2006 istituita un'apposita area di Psicologia, la cui attività, coordinata ed integrata con quella medica, è rivolta ai malati candidati al trapianto d'organo.

Nel corso della nostra attività è emerso che le esclusioni per sole ragioni psicologiche sono rare, mentre sono molto frequenti le difficoltà di adattamento al percorso trapiantologico.

La valutazione psicologica serve per evidenziare l'adeguatezza psicologica del paziente ad intraprendere il percorso del trapianto. È necessario *escludere* la presenza di disturbi mentali che possano interferire con il processo di cura e *approfondire* l'analisi della struttura di personalità¹.

Inoltre l'incidenza dei disturbi mentali organici, disturbi dell'umore e disturbi d'ansia nella popolazione di pazienti trapiantati è elevata, ed è importante comprendere come queste variabili psicologiche influiscano sull'atteggiamento dei pazienti nei confronti della malattia e sulla *compliance* a terapie e controlli. Bisogna, allora, inserire il paziente all'interno di un processo globale e longitudinale di *assessment* psicologico-clinico che non si limiti ad identificare le manifestazioni psichiatriche, ma che sappia cogliere la sofferenza psicologica subclinica, consentendo così la messa in atto strategie di intervento psicologico-clinico che migliorino la qualità della vita e il benessere psicofisico del paziente.

È di fondamentale importanza capire quali potranno essere le reazioni emotive che ciascun individuo metterà in atto confrontandosi con una malattia e con un percorso terapeutico così complesso. Le reazioni psicologiche alla malattia si strutturano integrando il bagaglio culturale e le dinamiche familiari e sociali di ciascun paziente con le reazioni allo stato di impotenza nei confronti della malattia e al conseguente stato di dipendenza che si instaura con il personale sanitario e in particolare con il medico.

Considerando che a malattia fisica viene annoverata tra gli eventi stressanti a maggior impatto emotivo per il soggetto coinvolto, appare chiaro quanto il lavoro psicologico deve tener conto di una notevole quantità di variabili intercorrenti.

Per stress si intende una risposta psicofisica ad una quantità di stimoli cognitivi, emotivi e/o sociali percepiti come eccessivi; le strategie di coping sono, genericamente, sforzi cognitivi e comportamentali per padroneggiare lo stress della vita o, al contrario, ad evitare di pensare a fattori stressanti, alle loro implicazioni e a gestire emozioni correlate^{2, 3}.

Un evento stressante può essere inteso come qualcosa che impatta sulla vita del soggetto inaspettatamente, costringendolo alla messa in atto di una reazione che permetta di superare il problema presentato e di ritornare ad uno stato di equilibrio. Il coping è contesto-specifico, nel senso che esso è strettamente correlato con lo stressor per il quale si attiva; inoltre, non sempre la strategia attuata porta ad un miglioramento della situazione, in quanto inefficace per quel tipo di contesto. È importante sottolineare come ogni persona in situazioni di vita stressanti mette in atto specifiche strategie di coping che

se prese in considerazione aiutano il clinico a fare ipotesi sul tipo di reazione che il paziente potrà presentare nelle diverse fasi del percorso.

In questo percorso sono necessari programmi di assistenza psicologica in sinergia con la terapia clinica. Nella pratica clinica dei trapianti d'organo, risulta allora fondamentale riuscire a ridurre il numero dei fattori di rischio che potrebbero portare ad un fallimento del trapianto effettuato ed è quindi indispensabile evidenziare, oltre ad eventuali disturbi psicopatologici e alle modalità disfunzionali di adattamento psicologico alla malattia, anche la relazione che si stabilisce con il paziente. Quest'ultima risulta infatti essere un elemento indispensabile per riuscire a gestire bene il rapporto con il paziente mettendo in atto interventi idonei per affrontare i bisogni emotivi e psicologici del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. DSM-5®. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Quinta Edizione. Milano: R. Cortina, 2014.
2. Munno D. Psicologia clinica per medici. Torino: Centro Scientifico, 2008.
3. Moos RH. Coping responses inventory. Adattamento italiano di Scozzari S, Di Pietro M, Ghisi M. Firenze: Hogrefe, 2015.

Dott.ssa Manuela Rocco, Servizio di Psicologia, P.O.I.T., A.O. San Camillo-Forlanini, Roma.

Elena Campagna, Tosca Barucco, Laura Ceresa, A.P.T.O.- Onlus Rete della Solidarietà, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: mrocco6@gmail.com

L'infermiere coordinatore dei trapianti (Sintesi)

G. Fedeli, M. R. Starace

L'Infermiere Coordinatore Trapianti è un professionista sanitario che si prende carico del paziente dalla fase di studio per eventuale candidabilità a trapianto, al suo inserimento in Lista di Attesa Trapianto (LAT), sino al follow-up post-trapianto. I requisiti necessari per completare la figura del TNC (Transplant Nurse Coordinator) sono, oltre al diploma di Laurea Triennale in Scienze infermieristiche ed ostetriche o altro titolo equipollente:

- partecipazione al Corso Nazionale di Transplant Nurse Coordinator (organizzato annualmente dal CNT);
- partecipazione a corsi nazionali e/o regionali in campo trapiantologico e a stage in centri di riferimento e/o eccellenza in ambito trapiantologico;
- conoscenza base di inglese, informatica, management e ricerca;
- esperienza lavorativa di almeno tre anni in ambito trapiantologico.

Nella fase PRE trapianto, l'infermiere coordinatore dei trapianti programma e partecipa alle visite ambulatoriali e si accerta dell'avvenuta esecuzione degli esami di laboratorio e strumentali, necessari per la valutazione al trapianto ed eventuale inserimento in LAT (Lista Attesa Trapianto).

Quando viene offerto un organo al Centro locale trapianti, il coordinatore infermieristico viene contattato dal chirurgo reperibile e:

- organizza l'arrivo in reparto del candidato al trapianto;
- organizza il trasporto dell'equipe chirurgica al prelievo (trasporto su gomma o aereo);
- comunica con il coordinatore del blocco operatorio per fornire gli orari stabiliti con il chirurgo, per l'attivazione dell'equipe infermieristica reperibile;
- mantiene contatti con i centri di coordinamento, per gli aspetti clinico-organizzativi della fase di prelievo che possono influire sulla fase di trapianto.

Nella fase POST trapianto l'infermiere coordinatore dei trapianti:

- gestisce e organizza i follow-up post-trapianto sulla base di protocolli stabiliti, in collaborazione con il personale dei DH dello staff trapianti;
- svolge attività di reperibilità per i pazienti in attesa di trapianto o già trapiantati;
- svolge educazione sanitaria post-trapianto;
- cura i rapporti con i pazienti e con i suoi familiari;
- gestisce dossier e report con CRT e CNTO su campioni sierologici del donatore e matching sui riceventi.

L'infermiere coordinatore dei trapianti si identifica come punto di riferimento costante per il paziente e la sua famiglia. È l'anello di congiunzione tra l'equipe medica e il paziente stesso e non per ultimo, è un valido collaboratore in grado di svolgere e pianificare le attività cliniche, assistenziali e organizzative del centro trapianti.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Balducci G. Il contributo dell'infermiere coordinatore dei trapianti nel processo di allocazione degli organi nel Centro trapianti di Torino. *Trapianti* 2013; 17: 160-70.

Rizzato L, Venettoni S, Nanni Costa A. Il sistema donazione e trapianti in Italia: analisi di un modello di integrazione tra professionisti della salute. *Trapianti* 2007; 11: 155-63.

Giuseppina Fedeli, Maria Rina Starace, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: g.fedeli@scf.gov.it; m.starace@scf.gov.it

Voci delle Associazioni: Associazione Psicologia dei Trapianti d'Organo (A.P.T.O.) - ONLUS

E. Campagna, T. Barucco, G. Prinzi, T. Battaglia, L. Ceresa, A. Santi, M. Rocco

L'Associazione Psicologia dei Trapianti d'Organo (A.P.T.O.) - Onlus nasce, dopo anni di lavoro e osservazione clinica, all'interno della U.O. di Psicologia dei Trapianti del A.O. San Camillo-Forlanini, dall'incontro di professionisti che hanno posto la loro attenzione sulle problematiche inerenti i trapianti d'organo, con un particolare focus sugli aspetti relazionali, sociali, emotivi ed umani che tale esperienza porta con sé.

Il trapianto d'organo è un intervento delicato e complesso sia dal punto di vista medico-chirurgico che da una prospettiva etica e psicologica. Esso consiste nella sostituzione di un organo deficitario, scompensato o disfunzionale con un organo sano prelevato da un donatore vivente o cadavere, compatibile con il soggetto malato.

Tendendo conto dei progressi scientifici e tecnologici, il trapianto rappresenta una conquista verso la gestione dei processi di deterioramento degli organi e verso un maggiore controllo dell'uomo di situazioni che si situano a confine tra la vita e della morte. È preso in considerazione quando non vi sono altre possibilità terapeutiche e la vita del soggetto è in pericolo; permette un miglioramento della qualità di vita del paziente e attiva un sentimento di speranza nell'individuo colpito da un grave scompenso a carico di un organo fondamentale.

Spesso la diagnosi che conduce al trapianto è un momento difficile per pazienti e familiari, che si trovano a doversi confrontare con la gestione di un tempo indeterminato e con la prospettiva di un intervento complicato. L'inserimento in lista avviene solo dopo numerosi accertamenti, che possono determinare l'attivazione di stati emotivi complessi sia nei pazienti che nei familiari che se ne prendono cura.

Gli ambienti ospedalieri diventano familiari, luoghi in cui si assiste allo scorrere del tempo, dove viene alimentata la speranza di tornare ad una vita "normale"; la quotidianità subisce una modifica e deve essere necessariamente adattata alle nuove esigenze.

Durante l'attività clinica svolta presso la U.O. di Psicologia dei trapianti d'organo del A.O. San Camillo-Forlanini è stato possibile osservare che il trapianto offre sicuramente un miglioramento della qualità di vita da un punto di vista strettamente fisico, ma, tuttavia, comporta una modifica del benessere psico-sociale del paziente e dell'intero nucleo familiare. Nonostante gli evidenti cambiamenti relativi allo stato di salute, la cronicità della propria condizione conduce all'assunzione e all'adesione di specifiche prescrizioni mediche, non prive di conseguenze e il benessere ritrovato non coincide, a volte, con le possibilità di tornare alla "normalità". Nel tempo il paziente dovrà accettare la cronicità della propria condizione, dovrà abbandonare il ruolo di "malato" per rimettersi in gioco e ricostruire parti della sua vita

che avevano precedentemente subito una modifica necessaria. I familiari sono travolti dai medesimi cambiamenti e dovranno, insieme, affrontare nuove sfide relative all'aspetto lavorativo e al riappropriarsi della propria rete sociale.

I caregivers, spesso nell'ombra, hanno il compito di seguire il paziente nel delicato percorso trapiantologico e possono sentirsi "in dovere" di mettere da parte i propri vissuti a favore dell'assistenza del proprio congiunto bisognoso. Ciò non toglie che anche loro devono adattarsi a nuovi ruoli e questo comporta l'attivazione di un forte stress emotivo, che viene sottovalutato.

Pazienti e famiglie sono catapultati in una nuova condizione: laddove la malattia genera dolore, la possibilità di ricevere un trapianto fa nascere la speranza. Emergono sentimenti ed emozioni forti e, talvolta, contrastanti che possono essere gestiti e contenuti grazie ad un supporto psicologico che interessa non solo il paziente, ma l'intero nucleo familiare che, come lui, si trova a vivere un profondo cambiamento.

È stato osservato che nel corso dell'intero iter trapiantologico ogni nucleo familiare è sottoposto ad una ristrutturazione di ruoli che implica sia la capacità di ricercare e applicare nuove strategie relazionali ma anche la necessità di conformare le dinamiche intrapsichiche, familiari e sociali ai nuovi bisogni emersi.

L'APTO Onlus si è posta l'obiettivo di creare uno spazio di accoglienza per pazienti e familiari, oltre a quello previsto dalle istituzioni, al fine di offrire un servizio aperto a tutti coloro che sentono la necessità di condividere la propria esperienza e non viverla in solitudine. In tal senso si occupa di supportare psicologicamente pazienti e caregivers nella malattia e nel percorso terapeutico, fornendo, se necessario, assistenza nelle difficoltà riguardanti la sfera sociale, lavorativa, psichica e familiare. Credendo nel valore della collaborazione e del lavoro di squadra per il raggiungimento di un obiettivo comune, la Onlus è inserita nella Rete della Solidarietà dell'Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini e collabora con il Polo Ospedaliero Interaziendale Trapianti (POIT), Dipartimento Cardiovascolare e Terapie Intensive.

Nel rispetto della "mission" e dei propri regimi statutari, l'APTO Onlus promuove progetti che spaziano dalla mera informazione al vero e proprio sostegno psicologico, grazie ad attività assistenziali create ad hoc sulle singole realtà incontrate e sulla base dell'esperienza maturata nel campo dei trapianti.

La APTO Onlus riconosce l'importanza della comunicazione, atta ad aumentare il livello di conoscenza sul tema dei trapianti, informando e sensibilizzando l'opinione pubblica su argomenti, spesso percepiti distanti dalla propria vita.

Elena Campagna, Tosca Barucco, Giulia Prinzi, Teresa Battaglia, Laura Ceresa, A.P.T.O.
- Onlus Rete della Solidarietà, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Alberto Santi, Manuela Rocco, Servizio di Psicologia, P.O.I.T., A.O. San Camillo-Forlanini,
Roma

Per la corrispondenza: elenacampagna.87@gmail.com

Conferenza

5 febbraio 2019

Il cuore dei vecchi oggi in Italia

A. Boccanelli

Negli anni '60 e '70 l'attesa di vita di un maschio italiano non era molto superiore a 65 anni ed era l'epoca in cui si cominciava a lanciare l'allarme sulla crescente incidenza delle malattie cardio e cerebrovascolari.

Nacquero alla fine degli anni '60 le Unità Coronariche, che iniziarono a lavorare a pieno ritmo; si proponevano e si sperimentavano nuovi rimedi contro l'occlusione coronarica, fino all'epoca del trionfo della trombolisi, a cui sarebbe poi seguita l'epopea dell'angioplastica primaria – e ci si attrezzava con la “terapia organizzativa dell'infarto”, fatta di reti integrate di servizi tarate soprattutto sull'infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST o STEMI.

La generazione degli anni '40, grazie all'inserimento nel bagaglio della terapia cardiovascolare delle statine e di farmaci antiipertensivi sempre più efficaci e meglio tollerati, vide aumentare di un balzo la propria speranza di vita di altri 10 anni. L'attuale attesa di vita di un maschio italiano è di circa 80 anni e della femmina di circa 83, e cresce di circa 3 mesi ogni anno. Questo balzo in avanti è dovuto soprattutto alla lotta contro l'arteriosclerosi degli ultimi due decenni del secolo scorso, così da poter considerare quella epidemia secolare debellata, come lo erano state nei secoli precedenti peste, sifilide e tubercolosi (ciascuna con il proprio secolo di riferimento).

Come è cambiato il cuore

Abituati agli archetipi estetici del passato, ci meravigliamo oggi dell'aspetto “giovane” degli ottantenni e anche dei novantenni. In realtà, la nuova vecchiaia è un bersaglio mobile, per cui perde molto significato la discriminazione anagrafica nel momento in cui è in essere una mutazione biologica. Il cuore non sfugge a questo tipo di mutazione, come anche gli altri organi interni. Questo impone una profonda rivalutazione dei nostri schemi decisionali nella applicazione delle terapie, mediche e chirurgiche. Quell'onda che si generò in pochissimi anni ha prodotto un balzo in avanti di oltre 10 anni nell'insorgenza delle malattie coronariche, la riduzione della encefalopatia ipertensiva multifartuale e degli ictus, la immissione in circolazione di una grande quantità di persone scampate al pericolo della malattia cardio e cerebrovascolare, acuta o cronica.

Con il ridursi delle cause “vascolari” di cardiopatia, si fanno avanti quelle più propriamente “tissutali” o degenerative. Il processo di invecchiamento del sistema cardiovascolare riconosce alla sua base numerosi meccanismi a livello cellulare, che includono la senescenza replicativa, l'apoptosi, processi infiammatori. Le modifiche da invecchiamento consistono in aumento della massa ventricolare, aumento delle dimensioni atriali, deposizione di collagene miocardico e deposizione di calcio a livello

valvolare e coronarico, con aumento di rigidità della parete arteriosa. Le conseguenze di queste alterazioni sono l'ipertensione sistolica isolata, la sclerosi valvolare aortica calcifica con stenosi, l'amiloidosi cardiaca senile, insieme con la coronaropatia calcifica multivasale.

Ecco pertanto l'incremento dello scompenso cardiaco, non a caso a sempre più prevalente fisiopatologia diastolica, non legata cioè a fenomeni di perdita di tessuto contrattile necrotica, ma piuttosto a sostituzione fibrotica progressiva e perdita di miociti. Ed ecco quindi l'incremento della fibrillazione atriale, legata a fenomeni degenerativi del tessuto atriale. Queste sono situazioni che interessano una fetta molto importante (fino al 15 %) della popolazione degli ultraottantenni.

Molto probabilmente il trattamento con statine, modificando la biologia di placca, ne ha impedito l'evoluzione verso la rottura, ma non verso l'evoluzione sclerotica. Questa modifica della struttura di placca si è tradotta in una riduzione degli infarti con meccanismo trombotico (STEMI) ed in un aumento degli infarti con meccanismo non trombotico, ma emodinamico (NSTEMI) più tipico della fragilità e comorbilità delle fasce più avanzate della popolazione.

Gli emodinamisti riferiscono che si vedono meno quelle placche instabili, generalmente monovasale, che tanta soddisfazione davano agli albori dell'angioplastica, a favore di una aterosclerosi calcifica diffusa in pazienti sempre più in là con gli anni.

Abbiamo eseguito di recente uno screening di popolazione di età superiore ai 65 anni, in cui si rileva una elevata prevalenza di malattie valvolari di origine degenerativa (Tab. 1), con presenza di insufficienza mitralica nel 10% e di stenosi aortica nel 2% della popolazione esaminata.

Screening ecocardiografico over 65		
Congresso FederAnziani e Cuore di Guarcino		
uomini	178	45%
donne	220	55%
totale visite effettuate	398	100%
età media	76,3 uomini	73,2 donne
stenosi aortica moderata/severa	8	2,0%
insufficienza mitralica moderata	40	10,1%
insufficienza mitralica severa	3	0,8%
stenosi mitralica moderata/severa	3	0,8%
ectasia aorta	71	17,8%
insufficienza aortica moderata/severa	18	4,5%
insufficienza tricuspide moderata/severa	19	4,8%
ipertrofia ventricolare sinistra	168	42,2%
disfunzione ventricolare sinistra	3	0,8%

Tab. 1: Screening ecocardiografico in soggetti di età superiore a 65 anni

Come cambia il Cardiologo

Il paziente con problemi cardiovascolari oggi è molto più avanti con gli anni di quanto fosse negli anni '70 e '80 del secolo scorso e spesso si presenta con problemi di pertinenza geriatrica che impongono una revisione profonda degli obiettivi delle cure, degli esiti attesi e del processo stesso di cura.

In Italia gli ultrasessantacinquenni sono oggi il 21% della popolazione generale e diventeranno il 33% nei prossimi 20 anni. Uno dei segmenti demografici in più rapida crescita è rappresentato dagli individui di 80 e più anni, il cui numero verosimilmente raddoppierà nello stesso arco temporale. Attualmente in Italia gli ultranovantenni sono 600.000 e i centenari sono 19.000.

Le Malattie Cardiovascolari (MCV) sono responsabili dell'80% e del 60% delle morti nella popolazione oltre 65 e 75 anni, rispettivamente.

La malattia coronarica, l'ipertensione, l'ictus, le aritmie e le valvulopatie diventano più frequenti con il passare delle decadi e attualmente le cause più frequenti di ospedalizzazione per cause "mediche" sono lo scompenso cardiaco e la fibrillazione atriale, che contribuiscono insieme al 2% della spesa sanitaria generale.

I Cardiologi si trovano a doversi confrontare con una serie di problemi legati all'età che avanza, che sono gli stessi per i quali la popolazione anziana veniva sistematicamente esclusa dai trial clinici: la gestione tradizionalmente basata sulla medicina dell'evidenza e sulle linee guida viene spesso a mancare o diviene estremamente più complessa. A titolo di esempio, il deficit cognitivo è una variabile indipendente di prognosi peggiore ed è presente nel 10% delle persone oltre i 65 anni e in più del 40% degli ottuagenari.

La Cardiologia è divenuta per questi motivi ampiamente "geriatrica", con necessità di adattamento alle nuove esigenze della popolazione trattata, analogamente ad altre specialità come la Chirurgia generale o l'Ortopedia.

L'obiettivo della Cardiologia Geriatrica è quello di adattare la cura delle MCV ad una popolazione che invecchia, mediante l'introduzione di concetti di medicina geriatrica nella cura dei pazienti più anziani con MCV.

La grande rivoluzione tecnologica pone sempre più frequentemente decisioni terapeutiche che, in condizioni di crescente complessità clinica, assumono forti connotazioni etiche ed economiche, individuali e sociali.

Specificità delle malattie cardiovascolari negli anziani

La multimorbosità (≥ 2 malattie coesistenti), presente nella grande maggioranza dei casi, condiziona molti esiti negativi, quali ricoveri ripetuti, disabilità e morte. In molti contesti clinici sono l'insufficienza renale o la presenza di tumori a condizionare le scelte e i risultati, per la possibilità di aggravamento della funzione renale o la ridotta attesa di vita legata alla neoplasia.

Molto spesso negli anziani con multimorbosità la guida alle decisioni è rappresentata dalle scelte del paziente, dalla interpretazione delle evidenze, da considerazioni prognostiche, dalla fattibilità clinica e dalla possibilità di ottimizzare le terapie. La Medicina basata sull'evidenza è stata costruita su fasce di popolazione più

giovani, con esclusione sistematica degli anziani, così che le comuni linee guida non possono essere applicate ad una popolazione “diversa” come quella anziana.

Le elevate morbilità e mortalità cardiovascolare dell'anziano dovrebbero comportare interventi aggressivi e tecnologicamente avanzati. È dimostrato che un trattamento aggressivo nell'anziano, nella pratica clinica e negli studi osservazionali, è più efficace in termini di NNT (numero di pazienti da trattare a fronte di un esito positivo) rispetto alle fasce di età più giovani. Comunque, a causa del fatto che molte persone al di là dei 65 anni sono state escluse dai trial, anche a causa di scarse evidenze cliniche, queste corrono il rischio di non ricevere i trattamenti adeguati sia in contesti acuti che di malattia cronica. Negli studi di registro si è osservato che i pazienti anziani con più comorbidità vengono sistematicamente sottotrattati, quando sono proprio quelli che trarrebbero il massimo beneficio da un trattamento invasivo precoce. Il “beneficio clinico netto” aumenta con l'avanzare dell'età in molti campi, quali ad esempio il trattamento anticoagulante per la prevenzione del tromboembolismo in caso di fibrillazione atriale, in cui, ancora una volta, gli anziani sono sistematicamente sottotrattati.

Una delle sindromi geriatriche di più frequente riscontro è il deficit cognitivo che comprende sia deficit di memoria che la funzione esecutiva: è noto che questa condizione comporta una prognosi negativa in molte patologie cardiovascolari, tra le quali la più comune è lo scompenso cardiaco. In questi pazienti la gestione è resa ulteriormente più complicata da altre frequenti condizioni geriatriche, che comprendono l'incontinenza urinaria (18-45%), le cadute (32-43%), e la fragilità (14-25%).

La fragilità, comunemente definita come una maggiore vulnerabilità ai comuni stress ambientali, è un elemento che negli ultimi anni è stato riconosciuto responsabile di esiti negativi. Della fragilità occorre tenere conto nei comuni processi decisionali: valgano come esempio gli score di rischio dei pazienti candidati a chirurgia o a procedure invasive, che sono stati costruiti su popolazioni giovani-adulte e che si rivelano insufficienti se applicati ad una popolazione anziana. Alcuni parametri clinici, quali gli indici di fragilità o di deficit cognitivo, devono essere inseriti nella valutazione del rischio, poiché possono comportare una importante variazione di esito.

Un settore importante in cui la valutazione della fragilità ha dimostrato di avere un rilevante ruolo predittivo di esiti è quello della stenosi aortica candidabile a sostituzione transcateretere (TAVR). Nel trial randomizzato originale PARTNER, il 31% dei pazienti sottoposti a TAVR moriva a un anno, per cui si sentì la necessità di una maggiore selezione per identificare i pazienti che avrebbero tratto beneficio a lungo termine dalla procedura. A seguito dello studio PARTNER, la fragilità è stata identificata come uno dei più importanti predittori di esito nella popolazione anziana.

Oltre che nella TAVR, la fragilità è stata studiata nell'infarto miocardico e si è dimostrata associata significativamente, dopo aggiustamento per i più comuni fattori di rischio, con recidiva di eventi cardiovascolari.

Il rischio di cadute con conseguente grave sanguinamento dissuade in molti casi dal proporre terapia anticoagulante in pazienti con fibrillazione atriale, esponendoli così ad un elevato rischio tromboembolico. È ancora poco chiaro se i device per l'isolamento dell'auricola possano sostituire il trattamento anticoagulante nei pazienti con controindicazione.

La polifarmacia, definita come l'assunzione cronica di 4 o più classi di farmaci, è molto frequente nell'anziano e tale da condizionare i risultati delle cure a causa della maggiore suscettibilità agli effetti indesiderati ed alle interazioni, per la ridotta funzionalità dei filtri epatico e renale.

Nelle ultime decadi farmaci cardiovascolari di largo uso nelle condizioni più comuni (inibitori P2Y12, statine, inibitori PCSK9 nella malattia coronarica, nuovi antiaritmici e anticoagulanti orali diretti nella fibrillazione atriale, antialdosteronici e inibitori del sistema renina-angiotensina e della neprilisina nello scompenso cardiaco), hanno arricchito l'armamentario farmacologico, ma hanno potenzialmente complicato il regime polifarmacologico dell'anziano con malattie croniche associate.

La polifarmacia costituisce un fattore di rischio di ospedalizzazione e di ricorso al Pronto Soccorso, e uno dei compiti più rilevanti della Cardiologia Geriatrica è quello di limitare i trattamenti inappropriati e potenzialmente pericolosi.

La particolare complessità di situazioni in cui giocano un ruolo importante fattori socio-economici, cognitivi, emozionali ed etici richiede lo sviluppo di raffinate competenze interdisciplinari.

La prossima generazione di cardiologi avrà bisogno di programmi di formazione fortemente condizionati dall'aumento dell'attesa di vita, con il conseguente intreccio di problemi cardiovascolari e geriatrici. Bell et al. recentemente hanno auspicato lo sviluppo di *"a formalized geriatric cardiology skillset" which "would help providers who must immediately have the ability to facilitate effective care for older adults, rather than awaiting years of practice experience to develop practical gestalt"*.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 747-62.

Auais M, Morin S, Nadeau L, Finch L, Mayo N. Changes in frailty-related characteristics of the hip fracture population and their implications for healthcare services: evidence from Quebec, Canada. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2713-24.

Bell SP, Orr NM, Dodson JA, et al. What to expect from the evolving field of geriatric cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1286-99.

Debette S, Bauters C, Leys D, Lamblin N, Pasquier F, de Groote PD. Prevalence and determinants of cognitive impairment in chronic heart failure patients. *Congest Heart Fail* 2007; 13: 205-8.

Dickson VV, Tkacs N, Riegel B. Cognitive influences on self-care decision making in persons with heart failure. *Am Heart J* 2007; 154: 424-31.

Dodson JA, Truong TN, Towle VR, Kerins G, Chaudhry SI. Cognitive impairment in older adults with heart failure: Prevalence, documentation, and impact on outcomes. *Am J Med* 2013; 126: 120-6.

Forman DE, Rich MW, Alexander KP, et al. Cardiac care for older adults. Time for a new paradigm. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1801-10.

Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-M157.

Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.

Green P, Woglom AE, Genereux P, et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis. A single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 974-81.

Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5: 345-51.

Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 666-71.

Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: The aging heart in health: Links to heart disease. *Circulation* 2003; 107: 346-54.

Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597-607.

Matsuzawa Y, Konishi M, Akiyama E, et al. Association between gait speed as a measure of frailty and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1964-72.

Millar K, Asbury AJ, Murray GD. Pre-existing cognitive impairment as a factor influencing outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2001; 86: 63-7.

van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JFM, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: Prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 367-75.

Vogels RLC, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: A systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 440-9.

Wang M, Zhang J, Jiang L, et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension* 2007; 50: 219-27.

Wong CY, Green P, Williams M. Decision-making in transcatheter aortic valve replacement: the impact of frailty in older adults with aortic stenosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 761-72.

Prof. Alessandro Boccanelli, Presidente della Società Italiana di Cardiologia Geriatrica.
Casa di Cura Quisisana, Roma

Per la corrispondenza: boccanelli.alessandro@gmail.com

Aneurismi dell'aorta addominale

Moderatori: Giovanni Bertoletti, Stefano Bartoli, Pierluigi Costa

Il trattamento “open” degli aneurismi dell'aorta addominale para-renale

W. Mansour

Introduzione

L'incidenza degli aneurismi pararenali è di circa il 6%. Tali aneurismi vengono suddivisi convenzionalmente in aneurismi juxtarenali e aneurismi soprarenali. Gli aneurismi juxtarenali necessitano, a causa della loro estensione a ridosso dell'origine delle arterie renali, del clampaggio soprarenale mentre la ricostruzione aortica viene effettuata a livello sottorenale. Gli aneurismi soprarenali sono invece caratterizzati dal coinvolgimento di una o entrambe le arterie renali nella dilatazione aneurismatica, pertanto la ricostruzione aortica deve prevedere anche la ricostruzione dell'arteria renale. Non vengono considerati pararenali quegli aneurismi nei quali la dilatazione aneurismatica coinvolge tutta l'aorta sottodiaframmatica comprendendo il tripode celiaco e l'arteria mesenterica superiore. Tali aneurismi vengono definiti come toraco-addominali di tipo IV secondo la classificazione di Crawford.

Clinica e diagnostica

Il sospetto di un aneurisma pararenale deve essere presente quando all'esame clinico il polo superiore della dilatazione aneurismatica non risulta palpabile all'arcata costale. L'iter diagnostico strumentale è rappresentato in prima istanza dall'ecocolorDoppler. L'esame Angio-TC consente la valutazione dell'estensione dell'AAA, del coinvolgimento delle arterie renali e di analizzare la maggior parte degli elementi necessari alla pianificazione del trattamento chirurgico. La RM e l'angiografia oggi coprono un ruolo marginale nella valutazione di questa patologia.

Approccio chirurgico

Accesso transperitoneale

Questo accesso, mediante incisione laparotomica mediana xifopubica, è quello abitualmente utilizzato per gli aneurismi dell'aorta addominale sottorenale. La variante è l'approccio sottocostale bilaterale, migliore per interventi che coinvolgono l'aorta pararenale. Le opzioni chirurgiche di accesso all'aorta pararenale sono rappresentate dalla via infracolica o dalla via laterocolica sinistra con rotazione mediale dei visceri. La via infracolica è quella utilizzata routinariamente per il trattamento degli aneurismi dell'aorta

W. Mansour - "Il trattamento “open” degli aneurismi dell'aorta addominale para-renale"

addominale sottorenale. Il vantaggio di questo accesso è rappresentato da una completa esposizione degli organi addominali e da un'adeguata esposizione della biforcazione aortica e delle arterie iliache. Tuttavia tale accesso è più indaginoso nell'obeso e in caso di aderenze per pregressi interventi. Inoltre vi è maggiore difficoltà tecnica ad effettuare rivascolarizzazioni associate delle arterie viscerali. Allo scopo di ottenere una visione più ampia dell'aorta pararenale si può procedere attraverso la rotazione mediale dei visceri che permette un'esposizione estesa dell'aorta addominale e dei suoi rami e un clampaggio soprarenale o sopraceliaco necessario per eventuali rivascolarizzazioni associate dei vasi splancnici. La tecnica di rotazione mediale dei visceri può essere modificata nel caso sia necessario un livello più ampio di esposizione aortica mobilizzando il rene sinistro

Accesso retroperitoneale

L'accesso permette una buona esposizione dell'aorta soprarenale ed è quello più utilizzato per il trattamento degli aneurismi para- renali. L'incisione viene condotta a partire dall'apice della 12° costa e prosegue verso l'ombelico. In caso di accesso all'aorta sottodiaframmatica l'incisione deve essere condotta in 9° o 10° spazio intercostale.

Isolamento e clampaggio aortico

L'isolamento dell'aneurisma pararenale si differenzia da quello sottorenale per le manovre dedicate al controllo dell'aorta soprarenale. La mobilizzazione della vena renale sinistra permette un migliore accesso all'aorta pararenale. La mobilizzazione craniale viene effettuata sezionando la vena gonadica mentre la mobilizzazione caudale avviene sezionando la vena surrenalica. In alcuni casi è necessaria la sezione della vena renale sinistra. Le possibilità di clampaggio aortico sono rappresentate dal clampaggio soprarenale, dal clampaggio tra le arterie renali, dal clampaggio al di sopra dell'arteria mesenterica superiore e dal clampaggio sopraceliaco. La scelta del tipo di clampaggio aortico va valutata attentamente in base alla localizzazione del colletto prossimale, all'esito della diagnostica preoperatoria, alla valutazione manuale intraoperatoria dell'aorta pararenale, alle condizioni generali del paziente, tenendo conto che le complicanze maggiori sono quelle di origine embolica.

Protezione renale

Il fattore principale che determina un aumento dell'azotemia e della creatininemia nel postoperatorio è rappresentato dalla durata del clampaggio aortico soprarenale. Un clampaggio aortico prolungato > 30' e la presenza di insufficienza renale preoperatoria sono fattori predittivi per l'insorgenza di insufficienza renale acuta postoperatoria. Intraoperatoriamente, in caso di clampaggio soprarenale, le arterie renali vengono cannulate selettivamente con cateteri da occlusione/perfusione e perfuse con cristalloidi + cortisone a freddo o con custodiol.

Ricostruzione aortica

In caso di aneurisma juxtarenale, la ricostruzione aortica non differisce da quella degli aneurismi sottorenali in quanto l'unica differenza tra le due tipologie di aneurismi è data dalla sede del clampaggio aortico. In caso di coinvolgimento di una sola arteria renale

è possibile effettuare l'anastomosi prossimale obliqua in modo da preservare l'arteria renale che nasce dal colletto; l'arteria renale ad origine aneurismatica verrà poi reimpiantata direttamente o mediante bypass sul corpo protesico. In caso di coinvolgimento di entrambe le arterie renali nell'aneurisma, l'anastomosi prossimale verrà confezionata distalmente all'origine dell'arteria mesenterica superiore e le arterie renali verranno reimpiantate entrambe direttamente o mediante bypass sul corpo protesico. In caso di origine dell'arteria mesenterica superiore e del tripode celiaco in prossimità delle arterie renali, tale da non permettere il confezionamento dell'anastomosi distalmente all'arteria mesenterica superiore, l'anastomosi prossimale può essere confezionata a becco di flauto comprendendo l'ostio di tutti i vasi viscerali. L'esecuzione dell'anastomosi distale non differisce dalla tecnica utilizzata per il trattamento degli aneurismi sottorenali.

Discussione

Questo tipo di chirurgia, se paragonata a quella per la riparazione degli aneurismi infrarenali, è caratterizzata da maggiori difficoltà tecniche e da più ampie problematiche emodinamiche. L'approccio all'aorta addominale pararenale richiede una più estesa mobilizzazione dei visceri con rischio aumentato di lesioni iatrogene, un isolamento più esteso dell'aorta addominale prossimale e la frequente necessità di sezionare la vena renale sinistra. È inoltre necessaria un'attenta pianificazione del sito di clampaggio più idoneo, in un tratto di aorta libero da importante patologia aterosclerotica. Il clampaggio soprarenale o sopraviscerale determinano un periodo obbligatorio di ischemia renale e viscerale che impongono la messa in atto di mezzi idonei a preservare la funzionalità d'organo ed inoltre sottopongono il miocardio ad un aumentato carico emodinamico con rischio di disfunzione cardiaca.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Jean-Claude JM, Reilly LM, Stoney RJ, Messina LM. Pararenal aortic aneurysms: The future of open aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1999; 29: 902-12.

Koksoy C, LeMaire SA, Curling PE, et al: Renal perfusion during thoracoabdominal aortic operations: cold crystalloid is superior to normothermic blood. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 730-8.

Messina LM. Pararenal aortic aneurysms: the future of open repair. *Cardiovasc Surg* 2002; 10: 424-43.

Sarac TP, Daniel G, Clair DG, et al. Contemporary results of juxtarenal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002; 36: 1104-11.

Wheeler JMD, Williams IM, Shandall AA. Left retroperitoneal approach for aortic surgery. *Cardiovasc Surg* 2002; 10: 311-4.

Wassim Mansour, U.O.C. Chirurgia Vascolare ed Endovascolare· Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica "Paride Stefanini", Az. Osp. Univ. Policlinico Umberto I, Roma

Per la corrispondenza: mansour.wassim@gmail.com

Trattamento endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale para-renale: esperienze a confronto

C. Ferrer

Gli aneurismi dell'aorta addominale comprendono per definizione tutti gli aneurismi dell'aorta nel suo tratto infradiaframmatico. La classificazione comprende gli aneurismi soprarenali, spesso assimilabili agli aneurismi toracoaddominali del IV tipo, gli aneurismi pararenali, iuxtarenali ed infrarenali. Questi ultimi, presentando un colletto al di sotto dell'emergenza delle arterie renali, sono trattabili per via endovascolare mediante l'utilizzo di endoprotesi standard. Gli aneurismi iuxta e pararenali invece, essendo in contiguità con le arterie renali, spesso necessitano di tecniche endovascolari più avanzate quale l'utilizzo di endoprotesi fenestrate o con tecnica "chimney".

I risultati della chirurgia "open", che ad oggi continua a rappresentare il "gold standard" per pazienti con aneurismi para o iuxtarenali a buon rischio chirurgico, sono ben conosciuti ed assolutamente più che accettabili in termini di complicanze post-operatorie e sopravvivenza a lungo termine¹. Nell'ultimo decennio si è però assistito ad una progressiva diffusione dell'approccio endovascolare per pazienti affetti da questo tipo di patologia, tale che ad oggi le due tecniche sembrano essere comparabili e con risultati sovrapponibili nelle casistiche più recenti²⁻⁴.

Sebbene da un punto di vista nosologico gli aneurismi pararenali e iuxtarenali siano assimilabili al punto che vengono comunemente citati e analizzati insieme nelle casistiche pubblicate, da un punto di vista tecnico queste due entità possono differenziarsi significativamente in termini di pianificazione di una procedura endovascolare complessa.

Infatti, gli aneurismi iuxtarenali sono per definizione aneurismi dell'aorta sottorenale in assenza di colletto prossimale. Pertanto, in tali pazienti la zona di "sealing" prossimale va ricercata nel tratto pararenale o immediatamente al di sopra dell'emergenza delle arterie renali. Questo fa sì che, in una buona percentuale di casi, i pazienti affetti da aneurismi iuxtarenali possano essere gestiti per via endovascolare mediante l'utilizzo di endoprotesi con due o tre fenestrazioni, o mediante tecnica "chimney" quale alternativa "off-the-shelf".

Al contrario, per gli aneurismi pararenali, che comprendono nella dilatazione aneurismatica l'origine delle arterie renali, il "sealing" prossimale va ricercato nella regione di aorta paraviscerale. Per tale motivo, fatta eccezione per anatomie particolarmente favorevoli, il trattamento endovascolare per tali pazienti si avvale dell'utilizzo di endoprotesi con almeno 4 fenestrazioni. L'alternativa "off-the-shelf" in questo caso è rappresentata dall'utilizzo eventuale dell'endoprotesi ramificata T-branch (Cook Medical), laddove applicabile, considerando però la necessità di una maggiore copertura di aorta non aneurismatica e di conseguenza l'aumentato rischio di ischemia midollare.

La casistica presentata ha incluso 35 pazienti affetti da aneurismi aortici para o iuxtarenali trattati tra il 2010 e il 2018 con endoprotesi fenestrate “custom-made”, per un totale di 111 arterie reno-viscerali target. Il successo tecnico è stato del 97.1% (34/35). L'unico insuccesso tecnico si è verificato in un paziente per il quale non è stato possibile cateterizzare e rivascolarizzare un'arteria renale sinistra, in presenza di una pregressa endoprotesi aortica con aggancio soprarenale. Non ci sono stati decessi peri-operatori né complicanze maggiori a 30 giorni. Ad un “follow-up” medio di 38.5 mesi (\pm 23.6), un paziente è deceduto per cause non aortiche (2.9%), un'arteria mesenterica superiore ed un'arteria renale sinistra si sono occluse (1.8%) in condizioni di asintomaticità, ed un reintervento è stato necessario (2.9%) per un endoleak di III tipo.

Alla luce delle correnti evidenze, sebbene una reale comparazione tra chirurgia open ed endovascolare sia difficilmente realizzabile a causa di evidenti “bias” di selezione, si può affermare che la tecnica endovascolare rappresenta un'alternativa più che valida alla chirurgia tradizionale, soprattutto nei pazienti ad elevato rischio chirurgico.

BIBLIOGRAFIA

1. Knott AW, Kalra M, Duncan AA, et al. Open repair of juxtarenal aortic aneurysms (JAA) remains a safe option in the era of fenestrated endografts. *J Vasc Surg* 2008; 47: 695-701.
2. Rao R, Lane TR, Franklin IJ, Davies AH. Open repair versus fenestrated endovascular aneurysm repair of juxtarenal aneurysms. *J Vasc Surg* 2015; 61: 242-55.
3. Verhoeven EL, Katsargyris A, Oikonomou K, Kouvelos G, Renner H, Ritter W. Fenestrated Endovascular Aortic Aneurysm Repair as a First Line Treatment Option to Treat Short Necked, Juxtarenal, and Suprarenal Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51: 775-81.
4. Fiorucci B, Speziale F, Kölbel T, et al. Short- and Midterm Outcomes of Open Repair and Fenestrated Endografting of Pararenal Aortic Aneurysms in a Concurrent Propensity-Adjusted Comparison. *J Endovasc Ther* 2019; 26: 105-12.

Dott. Ciro Ferrer, U.O.C. Chirurgia Vascolare, Az. Osp. Univ. Policlinico Umberto I, “Sapienza” Università di Roma

Per la corrispondenza: cfr83@gmail.com

Le infezioni protesiche: diagnosi, trattamento e risultati delle infezioni protesiche dell'aorta addominale

L. Rizzo, F. Aloisi, T. Dezi, M. Taurino

Introduzione

Le infezioni protesiche (IP) rappresentano una rara complicanza del trattamento della patologia aortica, con un tasso di mortalità estremamente elevato, essendo questo intorno al 40% a 30 giorni dalla diagnosi e del 66% ad 1 anno¹.

Epidemiologia e fattori di rischio

La vera incidenza delle IP appare difficile da stimare, essendo frequentemente non diagnosticate e quindi non adeguatamente trattate.

L'incidenza viene riportata, in letteratura, tra lo 0.4% e il 3% per quel che riguarda il trattamento chirurgico convenzionale (OAR) e tra lo 0.1% e lo 0.7% per il trattamento mini-invasivo di esclusione endovascolare (EVAR)^{2, 3}.

Viene inoltre riportata una importante variabilità per quanto riguarda l'intervallo di tempo intercorso tra la prima procedura, quale essa sia OAR o EVAR, e la diagnosi di infezione protesica. Si assiste, infatti, ad una distribuzione bimodale: Infezioni precoci, che rappresentano circa il 30 % di tutte le infezioni protesiche, con diagnosi entro 4 mesi dalla procedura originale ed infezioni più tardive che, invece, si verificano solitamente almeno ad 1 anno dal trattamento⁴.

Vogel et coll. riportano in una serie di 1300 pazienti trattati per l'Aneurisma dell'Aorta Addominale (AAA), sia con OAR sia con EVAR, un tasso, a 2 anni, di infezione simile per i due trattamenti, ma con la differenza che la maggior parte dei casi nel gruppo dei pazienti trattati chirurgicamente si è verificava nel primo anno, mentre nel gruppo dei pazienti sottoposti a procedura endovascolare la diagnosi veniva eseguita di solito più tardivamente⁵.

Questa variabilità di presentazione può essere spiegata dalla occorrenza, nei pazienti sottoposti a chirurgia, ad un maggior tasso di infezioni nosocomiali.

Nel gruppo EVAR tale complicanza è stata attribuita, da diversi autori, ad altri fattori quali: il maggior tasso di reinterventi, la persistenza del trombo tra protesi e parete aortica e il luogo dove la procedura endovascolare viene eseguita, essendo differente il tasso di infezioni, tra sala angiografica e camera operatoria⁵.

Classificazione

Dal punto di vista clinico è possibile distinguere le infezioni protesiche in basso ed alto grado.

Le prime solitamente vengono diagnosticate più tardivamente, sono causate da batteri meno virulenti e pertanto danno, inizialmente, una clinica aspecifica.

Le infezioni di alto grado invece si verificano più precocemente e sono causate da batteri più aggressivi con segni e sintomi di sepsi franca⁶.

Diagnosi

La diagnosi di infezioni protesica raramente risulta di facile interpretazione, essendo la sintomatologia estremamente variabile.

I sintomi possono essere divisi specifici o non. Sintomi specifici sono l'ematemesi, la rettorragia, lo shock emorragico, dovuti alla formazione di una fistola aorto-enterica, solitamente nella III-IV porzione duodenale, l'embolismo settico, l'ascesso periprotetico e la trombosi protesica con possibile ischemia acuta.

Sintomi aspecifici sono: perdita di peso, astenia, sensazione di malessere, febbre persistente, dolore addominale e/o lombare.

Solo nei due terzi dei pazienti le emocolture appaiono positive e dunque è possibile isolare il batterio responsabile. I batteri tipicamente responsabili sono solitamente tipici cutanei o della flora batterica intestinale. Lo *Stafilococco Aureus* è il principale responsabile di tale complicanza causando circa il 50% (20-53%) delle infezioni di alto grado. Altri possibili batteri sono solitamente: *Stafilococchi coagulasi negativi* (CoNS 15%), *Pseudomonas aeruginosa*, *E. Coli*, *Enterococchi*, *Clostridium Perfringens*, *Bacteroides Fragilis*.

La diagnosi di IP può essere definita certa in caso di isolamento di batteri o funghi dalle emocolture e/o dalla coltura del materiale periprotetico⁷.

La diagnosi strumentale si avvale, solitamente, di differenti metodiche, quali: Angio-TC, RM, PET, Scintigrafia ed Endoscopia.

Angio-TC

L'Angio-TC rappresenta uno studio con una alta sensibilità e alta specificità nella diagnosi delle IP e per differenti anni è stata considerata il Gold Standard⁸.

Con tale metodica è possibile osservare segni caratteristici quali: l'aria periprotetica (Bolle di Gas), l'infiltrazione tissutale, raccolte intrasacca e raccolte fluide, attenuazione dei tessuti molli periprotetici e periaortici, presenza di bolle di gas ectopiche, presenza di pseudoaneurismi, discontinuità della parete aortica aneurismatica e presenza di mezzo di contrasto (m.d.c.) all'interno dell'intestino nel caso di Fistola Aorto Enterica (FAE).

I vantaggi di tale metodica sono la facile esecuzione in caso di sospetto diagnostico e la possibilità di essere utilizzato per la pianificazione del tipo di trattamento, mentre gli svantaggi appaiono essere la bassa sensibilità soprattutto per le infezioni di basso grado e la difficile differenziazione tra i segni di infezione protesica all'angio TC ed i normali reperti post procedurali, soprattutto per le procedure endovascolari, nelle infezioni precoci, entro i primi 3 mesi dopo l'intervento^{9, 10}.

RMN

La risonanza magnetica può avere un valore addizionale all'esame TC, nonostante la stessa difficoltà nel primo postoperatorio, ma con maggiore accuratezza nello studio delle raccolte periprotetiche e nella loro differenziazione, non distinguendo però le bolle di gas dalle placche calcifiche¹¹.

Scintigrafia con leucociti marcati

La medicina nucleare gioca un importante ruolo nella diagnostica degli stati infettivi. Utilizzano solitamente marcatori quali Indio e Tecnezio con una sensibilità ed una specificità che varia dal 50 al 100%¹².

(FDG)-PET

La (FDG)-PET appare di fondamentale importanza nella diagnosi delle infiammazioni protesiche con un elevato tasso di sensibilità e di specificità. Attualmente tale metodica è stata fusa con la CT permettendo un ulteriore aumento dell'accuratezza di questa.

Nello specifico autori riportano che in assenza di Assorbimento di (FDG) focale è possibile escludere un'infezione protesica nel 97% dei casi, mentre la sua presenza è predittiva sempre nel 97%.

Inoltre questa permette di localizzare il focolaio infettivo con una buona precisione¹³.

Endoscopia

Gastroscofia e Colonscofia vengono solitamente eseguite in caso di presenza di sanguinamenti attivi come ematemesi, rettorragia e melena. Viene eseguita nel tentativo di evidenziare la presenza di una fistola aorto enterica, anche se la sua assenza non esclude la possibile presenza di un'infezione protesica e la sua diagnosi certa richiede solitamente un'esplorazione chirurgica.

Trattamento delle infezioni protesiche

Molto si è dibattuto su quale sia la corretta gestione di tale complicanza, ma la sua bassa incidenza non ha permesso di stabilire un consenso internazionale riguardo questo argomento.

Le possibili alternative sono un approccio più conservativo di tipo medico, che consiste in un'antibiotico terapia "life-long" in associazione al drenaggio percutaneo delle raccolte periprotetiche o un approccio più demolitivo e curativo di tipo chirurgico, che consiste nell'espianto protesico e nella successiva rivascolarizzazione.

Anche su questo ultimo argomento, in letteratura, non vi è un reale consenso, essendoci differenti tipi di materiali da poter essere utilizzati per la rivascolarizzazione.

Un approccio terapeutico di tipo "tailored", caso per caso, gestito da un team multidisciplinare sembra essere la miglior scelta¹⁴.

Trattamento chirurgico

L'infezione protesica endovascolare ha posto i chirurghi vascolari davanti a problemi tecnici rilevanti. Primo fra tutti il livello del clampaggio aortico. In caso di endoprotesi ad aggancio soprarenale, infatti, il clampaggio deve essere effettuato nell'aorta sopraceliaca, per evitare il danneggiamento della parete aortica da parte degli uncini dello stent prossimale durante il clampaggio.

Questo determina un aumentato tasso di insufficienza renale, danno ischemico splancnico e stress cardiaco.

L. Rizzo, F. Aloisi, T. Dezi, M. Taurino - "Le infezioni protesiche: diagnosi, trattamento e risultati delle infezioni protesiche dell'aorta addominale"

Eseguito l'espianto protesico due sono le possibili scelte: Bypass extra anatomico e confezionamento di una stump aortica o una rivascolarizzazione in situ¹⁴.

A) Bypass extra-anatomico e stump aortica

Il rationale di tale scelta sta nel far passare il condotto protesico all'interno di una porzione del corpo non infetta e quindi nel confezionamento di un bypass extra anatomico.

La scelta ricade solitamente nel confezionamento di un bypass axillo-bifemorale. Inizialmente tale metodica era gravata da alti tassi di mortalità e morbidità dovuti essenzialmente al cedimento della stump aortica, alla trombosi o alla reinfezione del bypass.

I vantaggi di tale approccio sono rappresentati dalla possibilità di eseguire una procedura "staged" e la relativa velocità della procedura di rivascolarizzazione.

Il momento critico di tale approccio appare il confezionamento dello stump aortico, considerando che il cedimento di esso è associato ad una mortalità tra il 75 ed il 100 %.

Un'adeguata chiusura del moncone aortico appare essenziale, ma spesso risulta di difficile esecuzione data la condizione di infiammazione della parete aortica.

Sono state proposte differenti tecniche come: doppia sutura, pledgets di rinforzo in vena, rinforzo utilizzando la fascia prevertebrale, l'omentopessia¹⁴.

B) Rivascolarizzazione in-situ

1) Homografts

Consiste nell'utilizzo di allograft aortici freschi conservati a 4 °C per 48h o criopreservati. Tali allograft sembrano essere però correlati a complicanze perioperatorie non trascurabili quali la rottura o, a distanza, la dilatazione¹⁴.

2) Vene autologhe (nais-neoaortoiliac system)

Questa tecnica prevede il prelievo delle vene profonde femoropoplitee utilizzate in varie combinazioni per la rivascolarizzazione degli arti inferiori.

Le vene profonde appaiono resistenti, con una pervietà a lungo termine eccellente oltre ad avere la caratteristica dell'allograft di resistere alle infezioni essendo tessuto autologo.

Tale metodica inoltre evita le complicanze legate allo stump aortico, ma determina un allungamento non indifferente dei tempi operatori¹⁴.

3) Antimicrobial graft

L'utilizzo di tali protesi è legato al rationale che l'infezione protesica è secondaria alla colonizzazione da parte del microbo della parete del graft, questo viene impedito teoricamente dalle ANTIBIOTIC-BONDED GRAFTS e DACRON SILVER GRAFTS e soprattutto dalle protesi di nuova generazione che oltre ad essere di tipo Silver sono state legate al TRICLOSAN che impedisce la riparazione delle membrane cellulari batteriche e interferisce con il metabolismo cellulare batterico.

I principali vantaggi di queste protesi sono la facile reperibilità soprattutto in condizioni d'emergenza se comparate con le allografts, la riduzione dei tempi operatori se

comparate con la metodica NAIS, e la non necessità di utilizzare una terapia anticoagulata a lungo termine come nel caso dei bypass extraanatomici¹⁴.

C) Trattamento conservativo

Il trattamento conservativo deve essere considerato in determinate classi di pazienti considerati ad elevatissimo rischio chirurgico date le importanti comorbidità e la possibile presenza di un addome ostile o per scelta del paziente. Il primo approccio prevede una terapia empirica, che deve essere sostituita da una target therapy una volta ottenuti gli esami colturali e l'antibiogramma e una seguente long therapy a domicilio dalla durata di almeno 6-12 mesi, se non a vita¹⁵.

Drenaggio percutaneo

Il drenaggio percutaneo delle raccolte periprotetiche può essere associato al trattamento conservativo delle infezioni protesiche alcuni autori riportano una risoluzione del processo settico.

Tale procedura può essere utilizzata precedentemente al tempo chirurgico in modo da drenare le raccolte protesiche e ridurre anche se parzialmente lo stato settico del paziente. Il drenaggio permette inoltre la coltura batteriologica con successiva antibiotico terapia mirata¹⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Chaufour X, Gaudric J, Goueffic Y, et al. A multicenter experience with infected abdominal aortic endograft explantation. *J Vasc Surg* 2017; 65: 372-80.
2. Fiorani P, Speziale F, Calisti A, et al. Endovascular graft infection: preliminary results of an international enquiry. *J Endovasc Ther* 2003; 10: 919-27.
3. Capoccia L, Speziale F, Menna D, et al. Preliminary Results from a National Enquiry of Infection in Abdominal Aortic Endovascular Repair (Registry of Infection in EVAR--R.I.EVAR). *Ann Vasc Surg* 2016; 30: 198-204.
4. Hobbs SD, Kumar S, Gilling-Smith GL, et al. Epidemiology and diagnosis of endograft infection. *J Cardiovasc Surg* 2010; 51: 5-14.
5. Vogel TR, Symons R, Flum DR, et al. The incidence and factors associated with graft infection after aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2008; 47: 264-9.
6. Fiorani P, Speziale F, Rizzo L, et al. Long-term follow-up after in-situ graft replacement in patients with aortofemoral graft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14 Suppl A: 111-4.
7. Revest M, Camou F, Senneville E, et al. Medical treatment of prosthetic vascular graft infections: Review of the literature and proposals of a Working Group". *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 254-65.
8. Orton DF, LeVeen RF, Saigh JA, et al. Aortic prosthetic graft infections: radiologic manifestations and implications for management. *Radiographics* 2000; 20: 977-93.
9. Macedo TA, Stanson AW, Oderich GS, et al. Infected aortic aneurysms: imaging findings. *Radiology* 2004; 231: 250-7.

10. Bruggink JL, Slart RH, Pol JA, et al. Current role of imaging in diagnosing aortic graft infections. *Semin Vasc Surg* 2011; 24: 182-90.
11. Shahidi S, Eskil A, Lundof E, et al. Detection of abdominal aortic graft infection: comparison of magnetic resonance and indium-labeled with blood cell scanning. *Ann Vasc Surg* 2007; 21: 586-92.
12. Liberatore M, Iurilli AP, Ponzio F, et al. Clinical usefulness of technetium-99m-HMPAO-labeled leukocyte scan in prosthetic vascular graft infection. *J Nucl Med* 1998; 39: 875-9.
13. Spacek M, Belohlavek O, Votrubova J, et al. Diagnostic of “non-acute” vascular prosthesis infection using 18F-FDG PET/CT: our experience with 96 prostheses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 850-8.
14. Smeds MR, Duncan AA, Harlander-Locke MP, et al. Treatment and outcomes of aortic endograft infection. *J Vasc Surg* 2016; 63: 332-40.
15. Li HL, Chan YC, Cheng SW et al. Current Evidence on Management of Aortic Stent-graft Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Vasc Surg* 2018; 51: 306-13.
16. Belair M, Soulez G, Oliva VL: Aortic graft infection: the value of percutaneous drainage. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 119-24.

Luigi Rizzo, Francesco Aloisi, Tommaso Dezi, Maurizio Taurino, U.O.C. Chirurgia Vascolare, A.O. Univ. Sant'Andrea, “Sapienza” Università di Roma

Per la corrispondenza: luigi.rizzo@uniroma1.it

Strategie di trattamento degli aneurismi dell'aorta addominale rotti: quando open, quando endo

A. Vona

I fattori di rischio per la rottura di un aneurisma dell'aorta addominale sono principalmente legati alle dimensioni della lesione, tanto da raggiungere una probabilità di cedimento tra il 3 ed il 15% al raggiungimento di un calibro tra 50 e 59 mm ed un rischio > del 20% ad una dimensione di 70 mm¹. Ulteriori condizioni di rischio sono una rapida espansione della camera aneurismatica (0.5 cm o più in 6 mesi), una morfologia sacciforme, il tabagismo, un'ipertensione non controllata.

Fin dagli anni '50 la risposta chirurgica prevedeva un trattamento con laparotomia (open repair OR), messa a piatto della lesione ed il posizionamento di innesti protesici in Dacron o PTFE suturati con monofilamenti. Nella storia naturale della patologia, in media solo il 50% dei pazienti affetti da rottura di aneurisma aortico riescono a raggiungere l'ospedale, di questi tra il 7 ed il 10% decedono prima del trattamento. Il trattamento OR è gravato da una mortalità tra il 40 ed il 45%²⁻⁴.

A cominciare dagli anni '90 è stata introdotta una nuova metodica di trattamento: l'esclusione endovascolare con endoprotesi (EVAR), che si è dimostrata altamente riproducibile, efficace e miniinvasiva tanto da essere stata ampiamente adottata dagli operatori ed essere ampiamente gradita ai pazienti. A circa 10 anni dal debutto, sono stati avviati trials randomizzati multicentrici (RCT) nell'intento di confrontare le due metodiche, per il trattamento elettivo degli AAA, secondo una serie di end points: mortalità, durata della degenza, libertà da reinterventi, costi e costo/beneficio, qualità della vita.

L'EVAR⁵, iniziato nel 1999 nel Regno Unito, l'RCT europeo DREAM⁶ e lo statunitense OVER⁷ hanno evidenziato un beneficio, in termini di sopravvivenza, dell'EVAR vs il trattamento OPEN nei primi 6 mesi con il massimo vantaggio, per quanto riguarda la mortalità precoce, nei primi 30 giorni.

Analizzando tuttavia ulteriori lavori di meta-analisi di confronto tra gli RCT (Powell et al. del 2016⁸, Cochrane Review del 2014⁹) registri e database¹⁰, orientati alla valutazione dei risultati a medio termine, nonché i risultati a lungo termine forniti dall'EVAR¹¹, si è evidenziata una progressiva riduzione del vantaggio della metodica endoluminale, vantaggio che sembra erodersi già dopo i primi 3 anni.

La mortalità complessiva ma soprattutto la mortalità inerente l'aneurisma (il più delle volte da rottura della sacca o per endoleak o per progressione della malattia a livello del colletto) sono più alte nel follow-up a lungo termine nel gruppo sottoposto ad EVAR, ciò spiega in parte la divergenza tardiva tra le due linee spezzate della Kaplan-Meier dagli 8 anni in poi¹¹.

Anche il numero dei reinterventi è stato maggiore nel braccio endovascolare lungo tutto il follow-up esaminato, con una concentrazione di procedure a maggior rischio così come di astensioni dal trattamento (pazienti molto anziani) nel periodo tardivo. Questi dati

non fanno che sottolineare l'importanza della sorveglianza. I 4 RCT esaminati sia nella review Cochrane che nelle meta-analisi di Powell sono tuttavia spesso gravati dall'età dei device utilizzati, allora meno conformanti, dall'età dei software utilizzati per i planning pre-operatori, dalla non uniformità di gestione dell'endoleak di 1° e 2°, da un non duraturo programma di sorveglianza post impianto soprattutto nel Regno Unito^{8, 11}.

Sulla scorta dell'evidenza fornita dagli RCT e dalle meta-analisi in termini di vantaggio di sopravvivenza nel breve periodo da parte dell'EVAR nel trattamento elettivo, sono stati avviati 3 nuovi RCT con lo scopo di confrontare la metodica endovascolare vs l'Open Repair nel trattamento degli aneurismi aortici addominali con rottura (rAAA), i risultati dei suddetti studi non hanno trovato un vantaggio significativo, in termini di mortalità precoce, reinterventi e complicanze, dell'EVAR rispetto all'OR.

Una Cochrane Review e meta-analisi del 2016 e 2017^{12, 13}, come anche la meta-analisi di Sweeting et al.¹⁴, ha confermato l'assenza di un vantaggio, in termini di mortalità precoce, tra le 2 metodiche, evidenziando un'associazione statisticamente valida per la sola ischemia intestinale a favore dell'EVAR. ECAR ha rilevato una ridotta degenza in terapia intensiva per i pazienti sottoposti ad EVAR, ed insieme allo studio AJAX hanno evidenziato una ridotta perdita ematica ed una ridotta necessità di trasfusioni per il braccio EVAR. In termini di ridotta durata della degenza, costi e rapporto costo/benefico, qualità della vita nel breve periodo l'IMPROVE è stato il solo studio con una quantità tale di dati tale da poter essere analizzata, dalla quale è emerso un vantaggio per l'esclusione endovascolare. Esiste tuttavia una gran numero di studi osservazionali, review ed anche meta-analisi che ha rilevato un vantaggio nell'uso della metodica endovascolare in termini di mortalità a breve termine¹⁵⁻¹⁸. Anche per quanto riguarda la mortalità a lungo termine non vi è unanime consenso tra i vari studi clinici, dato evidenziato anche per il trattamento elettivo. L'IMPROVE, unico studio con un follow-up a tre anni, ha rilevato un significativo aumento della mortalità, a medio termine, nel braccio OR rispetto al braccio EVAR anche se dai 7 anni in poi non rileva una chiara differenza, in termini di mortalità tra le due metodiche²² (Fig. 1).

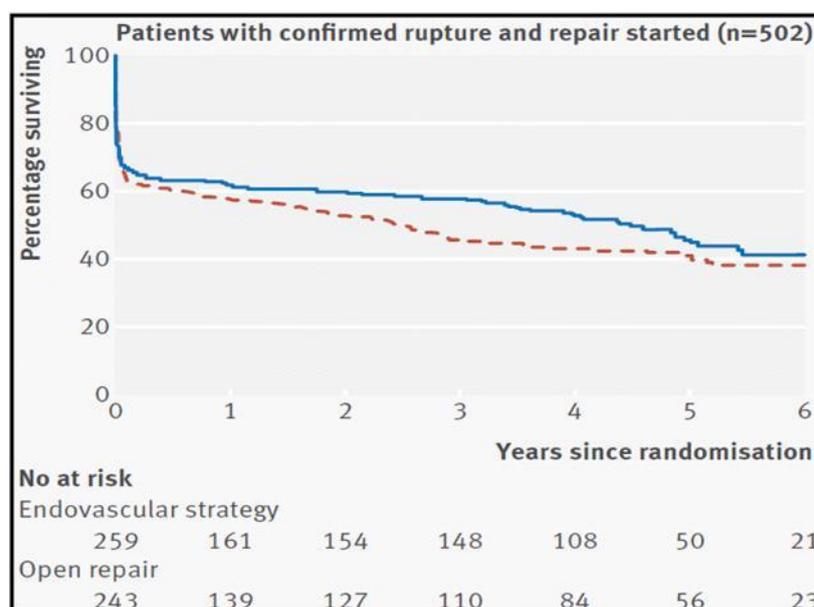


Fig. 1: Kaplan-Meier estimates for overall survival by randomised group (P=0.19 for 502 patients with confirmed rupture in whom repair was started)²²

Lo studio IMPROVE è stato il solo a valutare se l'aspetto morfologico potesse avere un peso in termini di mortalità a 30 giorni e complicanze. Dai risultati emerse una riduzione del 20% in termini di mortalità a 30 giorni per ogni 16 mm di colletto aortico disponibile per entrambi i gruppi. Nella meta-analisi di Sweeting et al. per ogni 15 mm di colletto risultava una riduzione della mortalità di 30 giorni in entrambi i gruppi. Barnes et al. e Dick et al. nei loro rispettivi studi hanno rilevato una riduzione in termini di mortalità non solo nel gruppo EVAR, ma anche nel gruppo OR, per coloro che avevano una configurazione anatomica del colletto compatibile per EVAR^{19, 20} (colletto \geq a 10 mm, calibro del colletto di circa 32 mm ed angolo del colletto $< 60^\circ$).

La condizione di shock e le comorbilità presenti sono risultati fattori indipendenti, nel computo della mortalità a breve e lungo termine, in numerosi studi.

Dal mese di gennaio 2009, anno in cui, presso la nostra Azienda Ospedaliera è stata adottata la metodica EVAR anche per il trattamento degli AAA in fase di rottura, al mese di dicembre 2018 sono state gestiti 183 casi di aneurisma rotto di cui 177 sottoposti ad intervento chirurgico: 48 OR e 129 EVAR associati o meno a metodiche endovascolari aggiuntive; 6 pazienti sono deceduti prima di poter essere trattati. La mortalità intraoperatoria e fino a 30 giorni è stata del 35.4% nel gruppo OR (17/48) e del 18.6% nel gruppo EVAR (24/129). I risultati sono sovrapponibili a quelli riportati da una parte della letteratura, con un netto vantaggio dell'EVAR in termini di sopravvivenza riferita alla mortalità a breve termine.

Andando ad analizzare nello specifico i risultati dell'IMPROVE, studio che ha riportato percentuali di mortalità elevate sia nel braccio EVAR (35%) che nel braccio OPEN REPAIR (37%), ci si accorge che 112 pazienti del braccio EVAR (316 pazienti), a causa di una rapida progressione dello shock, sono stati indirizzati ad OPEN REPAIR e che 36 del braccio OR (296 paz.) sono stati indirizzati al trattamento endovascolare perchè non compatibili con un'anestesia generale. Sommando i gruppi in base al tipo di trattamento realmente eseguito ci si accorge che le percentuali di mortalità a breve termine cambiano, nettamente, (24.7% EVAR vs 38.1% OR, $P < 0.002$) a favore della metodica endovascolare²³.

Dall'analisi attenta della letteratura risulta dunque chiaro che al momento non esiste una robusta evidenza a supporto di una superiorità della metodica endovascolare rispetto all'Open Repair nel trattamento degli AAA in fase di rottura in termini di mortalità, complicanze, rapporto costo/efficacia. Nell'ambito degli studi dotati di evidenza (studi osservazionali ma anche RCT) esistono divergenze in merito.

Una diversa interpretazione dei dati forniti dallo studio IMPROVE nel breve termine ed i risultati del medesimo studio nel medio termine²², evidenziano una superiorità dell'EVAR sia nella mortalità precoce che a tre anni. In una condizione di urgenza suggeriamo l'uso della metodica endovascolare per tutti i pazienti anatomicamente "fit" per EVAR, suggeriamo inoltre procedure EVAR complesse (chimney, sandwich, T branch, Funnel technique) in tutti i pazienti emodinamicamente stabili, "unfit" per EVAR standard, non compatibili con un open repair per età e comorbilità, o che siano portatori del fallimento di un pregresso device. Riserviamo l'Open Repair ai pazienti relativamente giovani con poche comorbilità o in un a condizione di shock rapidamente ingravescente.

Il trattamento open deve poter prevedere un approccio transperitoneale oppure lombotomico associato o meno a toraco/frenotomia di supporto, con clampaggio sovraceliaco o infrarenale in relazione alla stabilità del paziente ed all'entità dell'ematoma. Se possibile, il posizionamento di un pallone compliant aortico, da un accesso ascellare o femorale, può essere un valido ausilio al fine di garantire un "endoclamping".

A seguito del monitoraggio della pressione endoaddominale, mediante trasduttore di pressione a liquido endovesicale, ci riserviamo un trattamento decompressivo al raggiungimento di una pressione endovesicale di 25 cm H₂O, optando per uno svuotamento dell'ematoma con mini accesso retroperitoneale nei pazienti trattati con EVAR (laparotomia decompressiva) o con differimenti della chiusura laparotomica, mediante laparostomia con graft in PTFE o Bogota Bag, applicando, se necessario, VAC therapy addominale (prophylactic Open Abdomen).

Una struttura ospedaliera che sia centro di riferimento nella rete dell'emergenza/urgenza deve essere dotata di un fornito magazzino endovascolare, di aggiornati software necessari per un rapido planning pre-operatorio e deve poter garantire 24 ore su 24 per i 7 giorni della settimana équipes chirurgiche esperte in entrambe le metodiche.

In conclusione, non esiste, ad oggi, una robusta evidenza che sostenga un sicuro vantaggio della metodica endovascolare rispetto alla "Open Repair" nel trattamento degli aneurismi dell'aorta addominale in fase di rottura. Tuttavia, la mini-invasività associata alla possibilità di far ricorso alla sola anestesia locale, caratteristiche proprie dell'EVAR, consentono di trattare la stragrande maggioranza dei pazienti, compresi i geronti ad alto rischio e di conseguenza migliorare l'outcome della patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW, et al. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms: Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2003; 37: 1106-17.
2. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2002; 89: 714-30.
3. Johansen K, Kohler TR, Nicholls SC, Zierler RE, Clowes AW, Kazmers A. Ruptured abdominal aortic aneurysm: the Harborview experience. *J Vasc Surg* 1991; 13: 240-5; discussion: 245-7.
4. Visser JJ, van Sambeek MR, Hamza TH, Hunink MG, Bosch JL. Ruptured abdominal aortic aneurysms: endovascular repair. *Systematic Review Radiology* 2007; 245: 122-9.
5. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG; EVAR trial participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 843-8.
6. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinssen M, et al. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic. *N Engl J Med* 2005; 352: 2398-405.

7. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, et al. OVER Veterans Affairs Cooperative Study Group. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2012; 367: 1988-97.
8. Powell JT, Sweeting MJ, Ulug P, et al. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years. *Br J Surg* 2017; 104: 166-78.
9. Paravastu SC, Jayarajasingam R, Cottam R, Palfreyman SJ, Michaels JA, Thomas SM. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD004178.
10. Schermerhorn ML, Buck DB, O'Malley AJ, et al. Long-term outcomes of abdominal aortic aneurysm in the Medicare population. *N Engl J Med* 2015; 373: 328-38.
11. Rajesh Patel, Michael J Sweeting, Janet T Powell, Roger M Greenhalgh, for the EVAR trial investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 2366-74.
12. Badger SA, Harkin DW, Blair PH, et al. Endovascular repair or open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm: A cochrane systematic review. *BMJ Open* 2016; 6: e008391. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008391.
13. Badger S, Forster R, Blair PH, Ellis P, Kee F, Harkin DW. Endovascular treatment for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 5: CD005261. DOI: 10.1002/14651858.CD005261.pub4.
14. Sweeting MJ, Balm R, Desgranges P, et al. Individual-patient meta-analysis of three randomized trials comparing endovascular versus open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2015; 102: 1229-39.
15. Antoniou G, Georgiadis G, Antoniou S. Endovascular repair for ruptured abdominal aortic aneurysm confers an early survival benefit over open repair. *J Vasc Surg* 2013; 58: 1091-105.
16. Mayer D, Aeschbacher S, Pfammatter T. Complete replacement of open repair for ruptured abdominal aortic aneurysms by endovascular aneurysm repair: a two-center 14-year experience. *Ann Surg* 2012; 256: 686-8.
17. Mohan PP, Hamblin MH. Comparison of endovascular and open repair of ruptured abdominal aortic aneurysm in the United States in the past decade. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 337-42.
18. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PRF, et al. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2002; 89: 714-30.
19. Dick F, Diehm N, Opfermann P, et al. Endovascular suitability and outcome after open surgery for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2012; 99: 940-7.
20. Barnes R, Kassianides X, Barakat H et al. Ruptured AAA: Suitability for endovascular repair is associated with lower mortality following open repair. *World J Surg* 2014; 38: 1223-6.
21. William PR, Schanzer A, Aiello FA, et al. Endovascular repair of ruptured abdominal aorticaneurysms does not reduce later mortality compared with open repair. *J Vasc Surg* 2016; 63: 617-24.

22. IMPROVE Trial Investigators Comparative clinical effectiveness and cost effectiveness of endovascular strategy v open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm: three year results of the IMPROVE randomised trial. *BMJ* 2017; 359: j4859.
23. Frank JV, CARON BR. Randomized Trials Show EVAR Is the Best Option for Ruptured AAAs. *Debate. Endovascular Today* 2015; 3: 65-8.

Dott. Alessio Vona, U.O.C. Chirurgia Vascolare, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: a.vona@scf.gov.it

Diagnostica per immagini nel politraumatizzato

Moderatore: Michele Galluzzo

Layout della Radiologia d'Urgenza

V. Miele, M. Trinci, M. Galluzzo

Introduzione

La richiesta di prestazioni diagnostiche e terapeutiche in emergenza è in crescita, sia per fattori epidemiologici che socio-sanitari. Tra i primi, l'aumento della patologia traumatica, legato all'infortunistica stradale e del lavoro, ma anche, in crescita, all'attività sportiva e agli infortuni domestici.

Il trauma, in sé, indipendentemente dalla gravità, è la maggior causa di accesso al Pronto Soccorso, rappresentando all'incirca la causa del 30% degli accessi. Questo significa che, dato il numero di circa 20 milioni di accessi all'anno in PS in Italia, oltre 6 milioni avvengono avendo come causa principale la patologia traumatica.

Tra i traumi, sono di particolare rilevanza i traumi maggiori, che, oltre ad essere particolarmente delicati per la gravità della situazione clinica dei pazienti, spesso di giovane età, hanno importanti ricadute in termini di necessità assistenziali, determinando un considerevole impegno delle strutture sanitarie e degli operatori. Questo è comunque vero anche per tutte le altre patologie che vengono trattate nei Dipartimenti di Emergenza, sia l'altra grande fascia dei traumatismi minori, sia le condizioni emergenti non traumatiche.

Accanto a questi fattori, hanno un ruolo rilevante, nel determinare il sovraffollamento delle strutture di emergenza urgenza, gli aspetti socio-sanitari, legati, soprattutto nelle grandi città, alla difficoltà di garantire l'accesso alle cure da parte della medicina territoriale. Ciò è particolarmente vero per le fasce più deboli della popolazione, che spesso trovano negli Ospedali pubblici e in particolare nei Dipartimenti di Emergenza, gli unici presidi sanitari a cui accedere per ottenere una risposta in tempi accettabili per i propri bisogni di salute.

È chiaro che la Radiologia d'Urgenza è in prima linea nel sostenere questo massiccio afflusso di persone e nel garantire i percorsi diagnostici necessari. Pertanto, va strutturata in modo da ottimizzare i tempi di risposta e la qualità della risposta stessa. I punti critici del layout della Radiologia d'Urgenza sono la logistica, l'assetto tecnologico e quello organizzativo

Layout della Radiologia d'Emergenza

Radiologia d'Emergenza – Logistica

La Radiologia d'Urgenza deve essere collocata all'interno del Dipartimento di Emergenza (DE), in stretta contiguità fisica e funzionale con le altre strutture che costituiscono il caposaldo del Dipartimento stesso: la Sala di Rianimazione, la Camera Operatoria, la Terapia Intensiva. Oggi è impensabile una logistica del DE che non preveda la stretta integrazione tra queste 4 strutture.

Il paziente afferisce al DE, e da quel momento si sposta il minimo possibile, mentre i vari specialisti prestano la loro opera. Si sposta solo, sempre all'interno del DE, per essere sottoposto ad indagini strumentali complesse o per essere avviato al trattamento definitivo o al ricovero.

Questa attenzione ai tempi di trasporto, oltre a consentire un notevole risparmio di tempo, fondamentale nei pazienti critici, riduce i rischi legati alla difficoltà di garantire monitoraggio e assistenza del paziente durante il trasporto e l'esecuzione di indagini al di fuori della zona di Rianimazione.

Radiologia d'Emergenza – Attrezzature

Anche le attrezzature devono essere commisurate al tipo e alla complessità dei pazienti da trattare. Intanto devono essere disponibili idonee attrezzature portatili (RX, Ecografia), in modo da poter eseguire una parte della diagnostica "bedside", senza spostare il paziente e senza interrompere le manovre terapeutiche.

Le attrezzature fisse devono essere tecnologicamente adeguate (apparecchi RX con tecnologia digitale diretta, laddove possibile!!!), ridondanti, in modo da garantire la continuità assistenziale in caso di guasti.

La dotazione varia a seconda del livello di presidio (PS, DEA di I livello, DEA di II livello), del numero degli accessi, della tipologia di Presidio (ospedale monoblocco, ospedale a padiglioni, presidi pluriospedalieri), della struttura stessa del Presidio ospedaliero.

Nei presidi datati, in cui il DE sia stato ricavato da ambienti preesistenti, è purtroppo frequente che spazi e percorsi non siano ottimali.

D'altra parte, in un Ospedale monoblocco spesso è prevista una Radiologia d'elezione a ridosso o in supporto della Radiologia d'Urgenza, consentendo quindi una più agile configurazione di quest'ultima; diversa è chiaramente la situazione negli ospedali a padiglioni, in cui spesso la Radiologia d'elezione è situata in un altro edificio, o anche in un altro piano rispetto a quella d'Urgenza. In questo caso, evidentemente, la Radiologia d'Urgenza dovrà essere tecnologicamente del tutto autosufficiente e prevedere quindi anche una discreta ridondanza di attrezzature, per fronteggiare guasti o condizioni di iperafflusso.

Dotazione minima di un presidio di PS non può comunque essere inferiore a 2 sezioni di Radiologia digitale, una sezione ecografica, una sezione TC multistrato. Nelle sedi principali, DEA di I e II livello, probabilmente sarà opportuno prevedere almeno una doppia sezione TC e l'accesso facilitato alla RM e alla Radiologia Interventistica.

Radiologia d'Emergenza – Personale

L'allocazione del personale in Radiologia d'Urgenza è un argomento delicato e complesso. Se da un lato un'attività esclusiva di emergenza urgenza risulta logorante e può condurre, dato l'elevato carico di lavoro e il rischio professionale, a situazioni di "burnout", d'altro canto, soprattutto nei presidi che sono Centro Hub per l'Emergenza

Urgenza, non è possibile che anche il Radiologo non sia a pieno titolo un professionista dell'Urgenza e concorra con pari dignità con altri specialisti, medici, chirurghi, rianimatori, a comporre il Team dell'Urgenza.

È chiaro che in questi Centri anche il radiologo sarà una figura dedicata, formata nel settore e specializzata, per raggiungere i migliori risultati in termini di qualità dell'assistenza, efficacia e appropriatezza delle cure.

Organici quindi del tutto o in parte dedicati negli Ospedali maggiori, nei DEA di II livello, nei Centri Hub, con almeno un nucleo significativo di professionisti del settore, sempre presenti h 24, che diano sostanza alla partecipazione della Radiologia alla definizione del percorso diagnostico-terapeutico delle varie affezioni.

È improponibile, con l'attuale complessità assistenziale e quantità di accessi, avere un Radiologo reperibile e non in guardia attiva; la presenza del Radiologo fin dall'inizio della presa in carico del paziente, garantisce qualità e appropriatezza nella scelta del percorso, nella scelta delle metodiche diagnostiche da utilizzare, nell'interpretazione dei dati. In ultima analisi, oggi, la Radiologia ha un ruolo centrale nel percorso di cura e dall'esito della fase Diagnostica scaturisce l'inquadramento prognostico e la decisione terapeutica.

Conclusioni

Oggi il DE è la sede di accesso di una rilevante quota di pazienti, che, vuoi per gravità clinica, vuoi per difficoltà a trovare adeguate risposte nella medicina territoriale, si rivolgono al DE per ottenere una risposta ai propri bisogni di salute.

Non c'è dubbio che la Radiologia d'Urgenza, inserita a pieno titolo nel DE, debba a sua volta attrezzarsi per accogliere questa gran quantità di pazienti e prepararsi ad assisterli sia in termini quantitativi che in termini di qualità dell'assistenza prestata.

Per far questo, occorre progettare l'area della Diagnostica in modo da inserirla completamente all'interno del DE, in stretta relazione con i settori clinici. Occorre dotarla di attrezzature adeguate, tecnologicamente avanzate, in quantità ridondante per far fronte a situazioni impreviste. Occorre che il personale sia adeguatamente formato, motivato e, nei Centri maggiori, dedicato a questa attività.

Il ruolo della Radiologia oggi è centrale nei percorsi di cura; questo è vero anche e soprattutto nei percorsi dell'Urgenza.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Grassi R, Romano L, Rotondo A. Emergency Departments. *Radiol Med* 2002; 103: 351-8.

Wintermark M, Poletti PA, Becker CD, Schnyder P. Traumatic injuries: organization and ergonomics of imaging in the emergency environment. *Eur Radiol* 2002; 12: 959-68.

Rhea JT, Novelline RA. Patient management and cost implications of using CT for emergency patients. *Emerg Radiol* 2001; 8: 244-5.

Miele V, Andreoli C, Grassi R. The management of emergency radiology: key facts. *Eur J Radiol* 2006; 59: 311-4.

Miele V, Di Giampietro I. Diagnostic Imaging in Emergency. Salute e Società 2014; 2EN: 127-38.

Prof. Vittorio Miele, Radiodiagnostica di Emergenza Urgenza, Dipartimento dei Servizi, Az. Osp. Univ. Careggi, Firenze

Margherita Trinci, Michele Galluzzo, Diagnostica per Immagini 1, Emergenza-Urgenza. Dipartimento Emergenza Accettazione e Area Critica. A.O. San Camillo-Forlanini – Roma

Per la corrispondenza: vmiele@sirm.org

Ruolo della radiologia nella gestione del paziente instabile

M. Trinci, M. Galluzzo, V. Cirimele, V. Miele

Nei Paesi industrializzati la patologia traumatica è considerata la prima causa di morte nella fascia d'età inferiore ai 40-50 anni. In Italia si registrano in media 6.500 morti per trauma l'anno e circa 250.000 feriti. La mortalità per trauma avviene in tre picchi temporali:

1. Morti immediate: sul luogo dell'incidente
2. Morti precoci: dopo una o due ore successive al trauma, quando il paziente è già in pronto soccorso, principalmente a causa di gravi emorragie interne o esterne per lesioni che evolvono nel giro di qualche ora come ad esempio: ematomi intracranici, rottura d'organi parenchimatosi, fratture scheletriche prevalentemente delle ossa lunghe e del bacino con emorragia, pneumotorace.
3. Morti tardive: a distanza di giorni dal trauma per grave compromissione cerebrale, complicazioni renali, respiratorie o infettive.

Proprio per riuscire ad evitare le morti precoci è stata sottolineata l'importanza del fattore tempo (la "golden hour") ed è in questo frangente che si inserisce la figura del radiologo come elemento fondamentale nella gestione del paziente instabile. Ne consegue che, riuscendo ad abbassare il secondo picco di mortalità attraverso una diagnosi precoce e mettendo tempestivamente in atto gli adeguati interventi terapeutici, si ridurranno anche le morti tardive.

In un Trauma Center, il medico radiologo è parte integrante del "team" che si occupa del paziente politraumatizzato. Questo "team" è costituito da più figure professionali: il team leader è l'anestesista, che attende l'arrivo del paziente in sala rossa con il personale paramedico, il chirurgo d'urgenza ed il radiologo. Altre figure professionali possono essere allertate in relazione alla tipologia del trauma.

Durante la primary survey la valutazione delle funzioni vitali del paziente politraumatizzato è ben codificata secondo il noto acronimo

Airway: pervietà delle vie aeree e controllo del rachide cervicale,

Breathing: valutazione del respiro mantenendo una adeguata ventilazione,

Circulation: valutazione emodinamica stabilizzazione del circolo e controllo delle emorragie,

Disability: breve esame neurologico,

Exposure: estrinsecazione.

Durante questa valutazione, senza interromperla e senza ostacolare le manovre rianimatorie di stabilizzazione del paziente, il radiologo esegue un esame ecografico E-FAST, cioè un'ecografia che valuti non soltanto l'addome nei 4 spazi (ipocondrio destro e

sinistro, scavo pelvico ed epigastrio alla ricerca di versamento in addome-pelvi, di versamento pleurico e per la valutazione di eventuale versamento pericardico tamponante), ma anche estendendo l'esame al torace principalmente per la ricerca del pneumotorace. La scansione epigastrica "4 camere" del cuore ci permette di valutare la presenza del versamento pericardico e ci consente, inoltre, di visualizzare la vena cava inferiore, in particolare il suo diametro e le variazioni del calibro con gli atti respiratori che sono indici della volemia del paziente. In questo modo il radiologo fornisce, in tempo breve, preziose informazioni su alcune delle note cause di morte evitabili: ipovolemia, pneumotorace iperteso e tamponamento cardiaco.

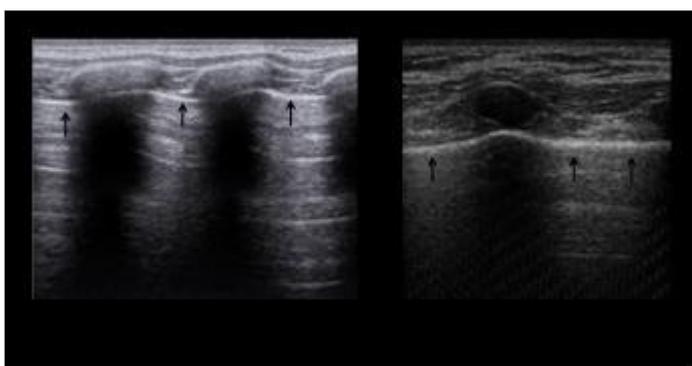
L'esame potrà essere ripetuto, se necessario, più volte, per rivalutare le condizioni del paziente e l'eventuale correttezza e successo delle procedure, come ad esempio il posizionamento di un drenaggio pleurico o la corretta posizione della cannula endotracheale.

Solo una volta che il paziente sarà stabilizzato, raggiungendo i corretti valori pressori ed in respiro spontaneo o assistito, potrà essere sottoposto ad esame TC total body con mdc per una completa ed accurata valutazione.

La positività dell'E-FAST, come per esempio in caso di emoperitoneo, e l'impossibilità di stabilizzare il paziente dal punto di vista emodinamico sono criteri che devono indirizzare direttamente il paziente verso un management operativo; solo dopo gli interventi necessari ad ottenere il compenso emodinamico il paziente verrà portato in sala TC per essere valutato.

Nozioni di semeiotica ecografica

L'esame ecografico del torace può essere effettuato sia con sonda lineare che con sonda convex.



Nella valutazione del torace, per l'esclusione di pneumotorace, fondamentale è la ricerca della linea pleurica che è posta al di sotto delle ombre costali ed è una linea liscia, iperecogena spessa circa 2 mm (Fig. 1).

Figura 1. Linea pleurica (frecce nere).

Questa linea è formata dalla pleura viscerale e parietale accollate che si muovono sincrono agli atti respiratori, questo movimento è detto "sliding" e la sua visualizzazione esclude la presenza di pneumotorace. L'assenza di sliding è suggestiva per pneumotorace però, bisogna ricordare, che ci sono alcune situazioni, come per esempio nell'intubazione selettiva bronchiale, o patologie che possono abolire o rendere meno evidente lo sliding, come per esempio in presenza di aree contusive o atelettasiche, in questi casi bisogna

cercare altri segni. Il riscontro anche solo di una “linea B” (Fig. 2), ovvero di una linea iperecogena a decorso verticale che origina dalla linea pleurica e si estende per tutto il campo polmonare, esclude la presenza di pneumotorace. Le linee b sono considerate a tutt’oggi espressione di ispessimento interstiziale distale. In caso di assenza di sliding pleurico bisogna continuare ad esplorare il torace nella ricerca del punto in cui le pleure tornano di nuovo ad accollarsi e quindi si riveda lo sliding. Questo punto si chiama “lungpoint”, la sua visualizzazione ci permette di dare una stima semiquantitativa dell’estensione del pneumotorace, il suo mancato riscontro ci deve indirizzare a pensare ad un pneumotorace massivo iperteso.

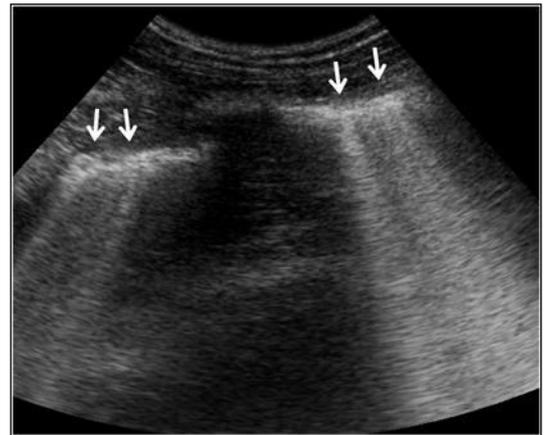


Figura 2. Linee b (frecce bianche)

L’enfisema sottocutaneo massivo, la costituzione del paziente, il decubito obbligato su tavola spinale e l’inesplorabilità di alcune zone del torace come per esempio la regione sottoscapolare sono tra i limiti dell’esame che, comunque, risulta molto superiore nel rilievo di pneumotorace rispetto all’ RX del torace eseguito in decubito supino.

Si ricorda che durante la valutazione fast dell’addome lo scopo del radiologo non è la valutazione dei parenchimi addominali per la ricerca di una lesione ma la sola ricerca dell’emoperitoneo (Fig. 3). Il limite della valutazione ecografica addominale rimane la valutazione degli spazi retroperitoneali.

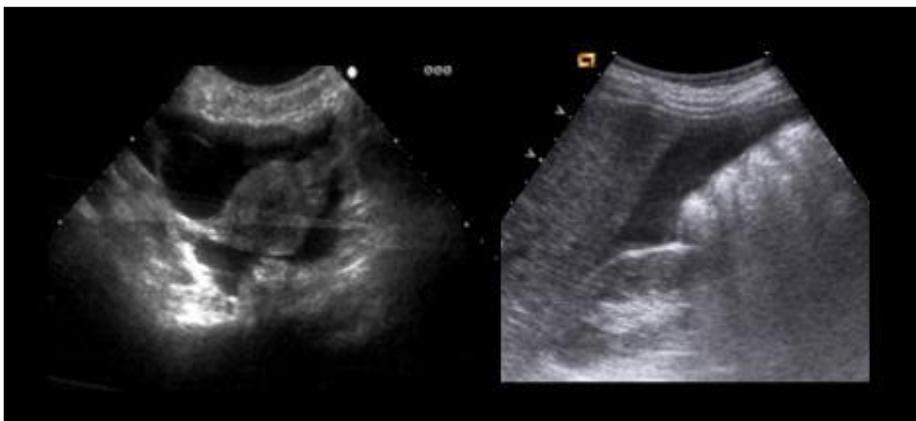


Figura 3. Emoperitoneo

Take home message

Il radiologo durante la valutazione di un paziente politraumatizzato deve dare in tempi brevi informazioni certe che sono vitali per il paziente, indirizzandone correttamente la gestione.

Nella valutazione completa del torace e dell’addome vanno ricercati: il pneumotorace, il tamponamento cardiaco, l’emotorace e l’emoperitoneo.

Può essere opportuno rivalutare il paziente durante le manovre rianimatorie di stabilizzazione per evidenziale ad esempio la presenza di sanguinamenti tardivi o per accertarsi del successo delle procedure terapeutiche come ad esempio valutare la riespansione polmonare dopo drenaggio pleurico o la corretta posizione del tubo tracheale.

Il paziente deve essere condotto in sala TC solo quando sarà stato stabilizzato per una completa ed accurata valutazione.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Miele V, Piccolo CL, Trinci M, Galluzzo M, Ianniello S, Brunese L. Diagnostic imaging of blunt abdominal trauma in pediatric patients. *Radiol Med* 2016; 121: 409-30.

Volpicelli G. Sonographic diagnosis of pneumothorax. *Intensive Care Med* 2011; 37: 224-32.

Ianniello S, Di Giacomo V, Sessa B, Miele V. First-line sonographic diagnosis of pneumothorax in major trauma: Accuracy of e-fast and comparison with multidetector computed tomography. *Radiol Med* 2014; 119: 674-80.

Kircher B, Himmelman R. Non invasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990; 66: 493-6.

Soldati G, Testa A, Sher S, Pignataro G, La Sala M, Gentiloni Silveri N. Occult traumatic pneumothorax: diagnostic accuracy of lung ultrasonography in the emergency department. *Chest* 2008; 133: 204-11.

Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L, Mussa A, Bar F, Frascisco MF. Bedside ultrasound of the lung for the monitoring of acute decompensated heart failure. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 585-91.

Jehle D, Guarino J, Karamanoukian H. Emergency department ultrasound in the evaluation of blunt abdominal trauma. *Am J Emerg Med* 1993; 11: 342-6.

Margherita Trinci, Michele Galluzzo, Diagnostica per Immagini 1, Emergenza-Urgenza. Dipartimento Emergenza Accettazione e Area Critica. A.O. San Camillo-Forlanini – Roma

Vincenzo Cirimele, Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Vittorio Miele, Radiodiagnostica di Emergenza Urgenza, Dipartimento dei Servizi, A.O.U. Careggi, Firenze

Per la corrispondenza: margherita.trinci@libero.it

Ruolo del Radiologo nella gestione del paziente politraumatizzato emodinamicamente stabile

M. Galluzzo, M. Trinci, V. Cirimele, V. Miele

Dopo la “primary survey”, che permette di stabilire le condizioni di stabilità emodinamica del paziente o, in caso contrario, dopo che siano state applicate le procedure cliniche, diagnostiche e le manovre terapeutiche che abbiano reso possibile di stabilizzarne le condizioni, il paziente entrerà nella fase della valutazione clinica “head to toe” in cui il ruolo della diagnostica per immagini sarà enfatizzato nella fase dell’esecuzione dello studio TC total body. Il ruolo della metodica è fondamentale ed insostituibile per alcune caratteristiche peculiari.

La disponibilità sempre più capillare di apparecchiature multistrato estremamente performanti e veloci nei tempi di acquisizione delle immagini anche attraverso il percorso di formazione dell’equipe del personale afferente alla radiologia dedicato al trauma consente l’esecuzione di esami di alta qualità diagnostica.

Le apparecchiature volumetriche consentono di coprire ampi volumi corporei con un accurato dettaglio delle diverse strutture anatomiche, inoltre con rapidità dell’acquisizione, una ampia panoramicità e una sensibile riduzione degli artefatti da movimento e una ridottissima durata dei tempi di apnea.

È possibile ottenere ricostruzioni MPR, MIP, e tridimensionali (VR) di elevata qualità in tempi molto brevi, anche attraverso l’impiego di console “dedicate”¹.

Dettaglio non trascurabile nell’ottica della gestione multidisciplinare è la riduzione dei tempi di permanenza nella sala TC, e un miglior impiego della quantità di mezzo di contrasto necessario all’esecuzione dell’esame attraverso una metodica rigorosa, e la possibilità di utilizzare le diverse fasi vascolari ed eventuali acquisizioni in fase tardiva.

Per ottenere il miglior risultato iconografico è fondamentale somministrare il mezzo di contrasto di adeguata concentrazione attraverso l’impiego di una via venosa di calibro adeguato e nella accurata scelta dei tempi di acquisizione delle immagini.

Attraverso questi passaggi sarà possibile una notevole accelerazione di tutti i processi decisionali, particolarmente attraverso la valutazione di alcuni indicatori prognostici fondamentali nell’ottica della “golden hour” ed in particolare la stima della gravità del trauma, la probabilità di lesioni ad organi interni, la stadiazione accurata di tutte le lesioni parenchimali, il coinvolgimento delle strutture vascolari, e la ricerca di focolai di “sanguinamento attivo”; queste informazioni sono fondamentali nella gestione clinica e terapeutica del paziente, e permettono di coinvolgere ed offrire informazioni preziose ai colleghi della radiologia vascolare, specialità che assume oggi un ruolo sempre di maggiore importanza nel management non operatorio di questi pazienti.

In sintesi si può ragionevolmente affermare che la TAC multistrato rappresenta oggi la metodica “gold standard” nella valutazione del politrauma ad alta energia¹⁻¹¹.

Nel trauma cranico, oltre alla valutazione delle lesioni intra ed extraparenchimali, è fondamentale la valutazione delle componenti ossee del tavolato e della base cranica, del massiccio facciale, del rachide cervicale e la ricerca di eventuale coinvolgimento traumatico dei vasi epiaortici¹².

I traumi del torace possono essere isolati o in combinazione, di tipo diretto, di tipo decelerativo (alta velocità) o da compressione; essi sono un evento temibile, responsabile di eventi fisiopatologici di notevole impatto clinico quali sindrome restrittive per la presenza di aria, sangue, visceri peritoneali nel cavo pleurico, shock cardiogeno nello pneumotorace iperteso, shock emorragico, in quanto il cavo pleurico può raccogliere grande quantità di sangue circolante e di alterazione degli scambi respiratori con shunt parenchimale nelle contusioni e nelle condizioni di atelettasia^{13, 14}.

Il ruolo del Radiologo che gestisce la diagnostica di un politrauma, specie se ad alta energia, è quello di diagnosticare o escludere tutte quelle lesioni toraciche che potenzialmente mettano a rischio di vita del paziente. Sono definite da alcuni autori le "Lethal Six": ostruzione delle vie aeree, pneumotorace iperteso (Fig. 1), pneumotorace aperto, il flail chest, l'emotorace massivo oltre al tamponamento cardiaco, che generalmente possono essere già definite durante la valutazione primaria. Le cosiddette "Hidden Six" sono invece lesioni gravi e potenzialmente letali quali la contusione polmonare, i traumi del diaframma, le lesioni tracheobronchiali, le contusioni cardiache, il trauma dell'aorta oltre alle lesioni dell'esofago.

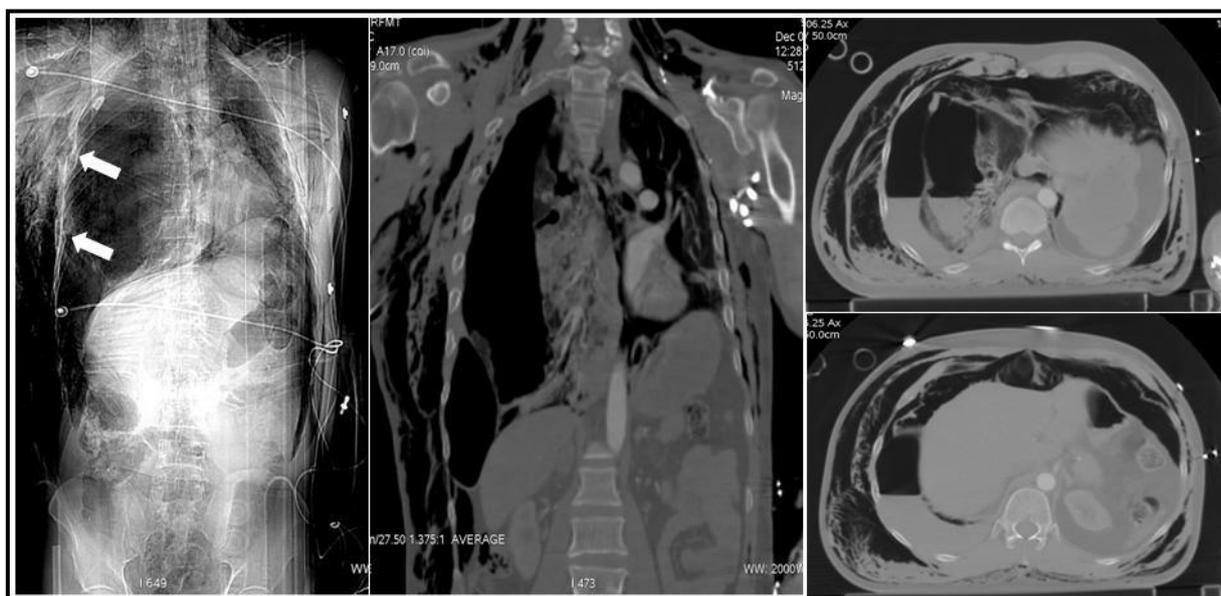


Fig.1: Pneumotorace iperteso post-traumatico destro, con shift controlaterale del mediastino ed abbondante quota di enfisema sottocutaneo della parete toraco-addominale e del collo. Si notino le fratture costali multiple a destra.

La frattura costale è la lesione più frequente nei traumi del torace, causa più frequente di dolore toracico traumatico, con dolore inspiratorio e fastidio/dolore nel punto di frattura. Le fratture possono essere uniche (16%) o multiple (84%), da trauma diretto (direct blow) con frattura nel punto di impatto, con flessione eccessiva e frattura dell'angolo postero-laterale. La meccanica respiratoria risulta compromessa se le fratture costali sono numerose e se le coste sono rotte in più punti (> 7 coste: mortalità del 29%). I traumi con frattura della I-II-III costa e/o della clavicola sono generalmente determinati da vettori di forza ad alta energia e potenzialmente associati a lesioni parenchimali del collo e vascolari (3-15%). I traumi con frattura della IV-V-VI-VII ed VIII costa sono frequenti anche nei traumi a bassa energia. Quando si osserva una frattura delle ultime coste è importante sospettare l'associazione con lesioni parenchimali addominali.

La contusione polmonare è la più frequente lesione parenchimale nel trauma chiuso del torace. Da un punto di vista anatomico-patologico si caratterizza per un danno al letto capillare degli alveoli, con conseguente edema ed emorragia in sede interstizio-alveolare. Il meccanismo traumatico è il trauma diretto o la lesione da contraccolpo.

La TC mostra opacità a vetro smerigliato se prevale la componente interstiziale, consolidamento se esiste un importante danno alveolare. La diagnosi differenziale con l'atelettasia e la polmonite non è sempre agevole¹³.

La TC multistrato è uno strumento fondamentale nella ricerca delle lesioni dell'aorta toracica, evento estremamente temuto con altissimo tasso di mortalità, generalmente determinato da traumi decelerativi ad alta velocità^{1, 10}. La sede è generalmente sottoistmica dovuta al brusco spostamento dell'aorta ascendente, mobile, rispetto all'aorta discendente, fissata alla parete toracica dalle arterie intercostali, ove il legamento arterioso subisce una violenta trazione a livello della sua inserzione (Fig. 2).

Nella ricerca delle lesioni del diaframma (rottture, lacerazioni) le ricostruzioni multiplanari aumentano l'accuratezza della diagnosi e rappresentano inoltre un'importante guida anatomica per il chirurgo (Fig. 3).

In sede sottodiaframmatica il fegato è l'organo addominale più frequentemente coinvolto nei traumi chiusi. Il 20% dei politraumatizzati presenta lesioni epatiche. I meccanismi lesivi possono essere di tipo diretto o indiretto (trauma decelerativo).

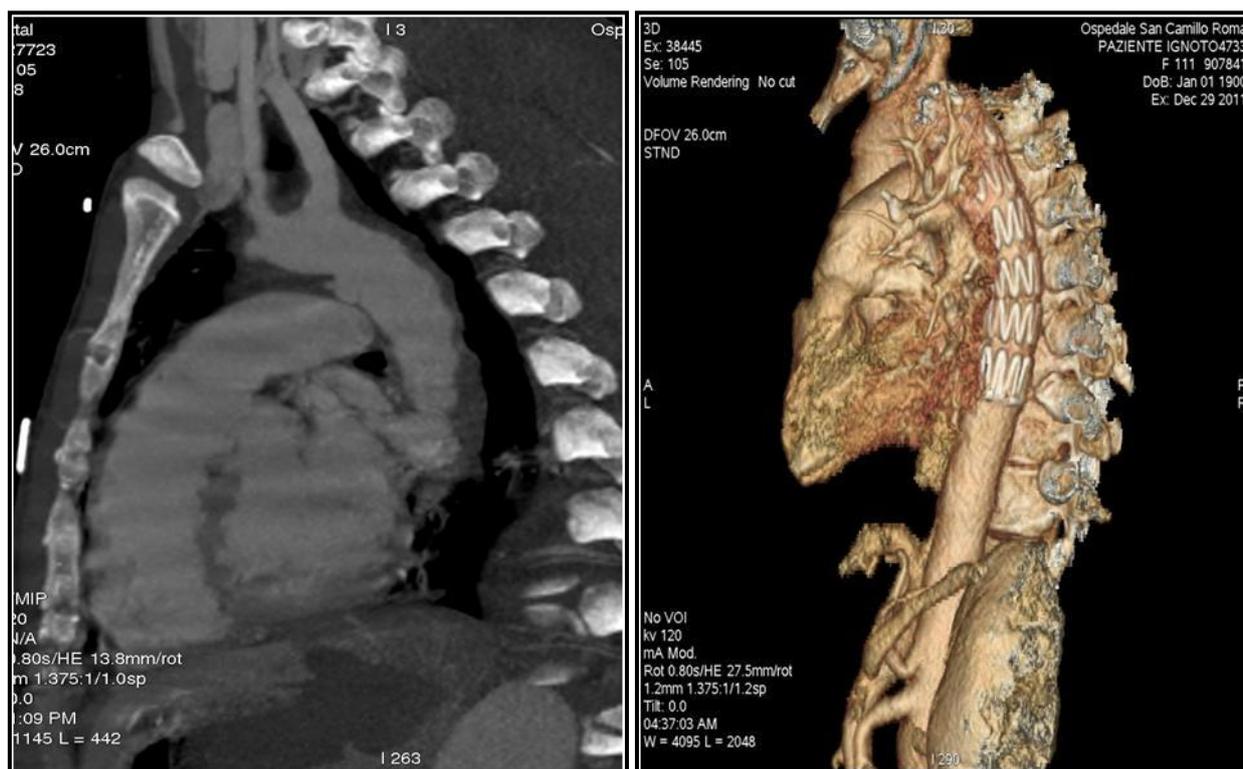


Fig. 2: Lesione traumatica dell'aorta toracica con rottura in sede istmica. Controllo dopo posizionamento di endoprotesi.

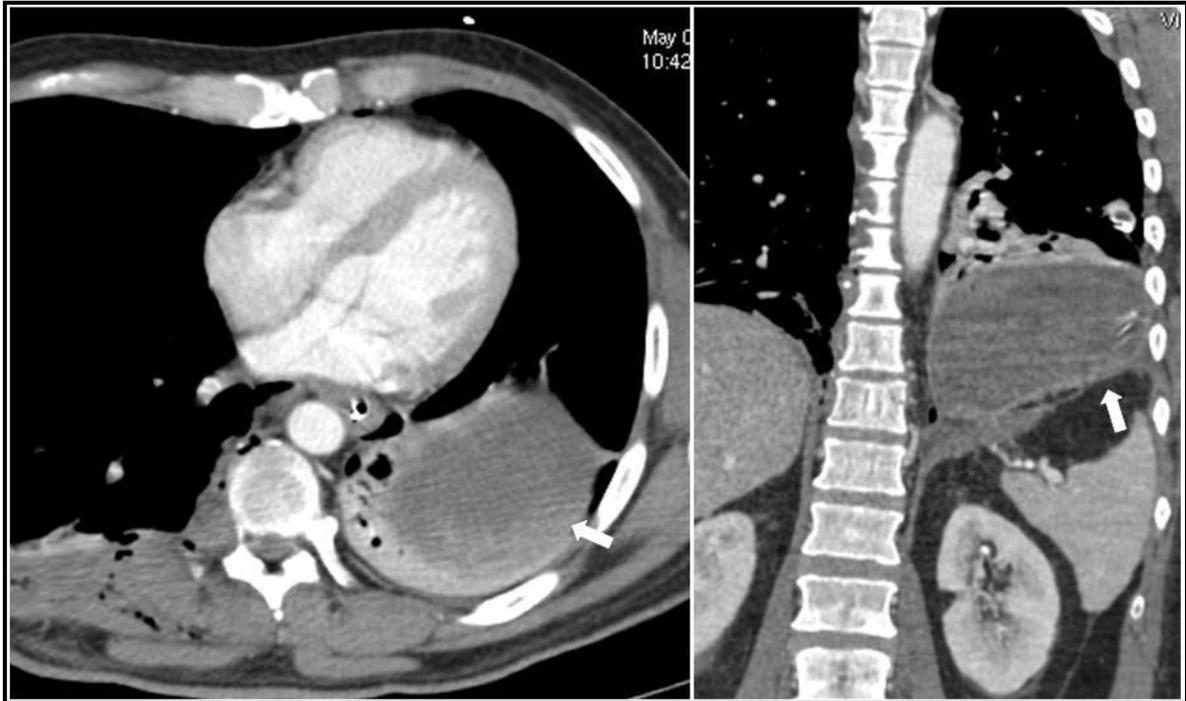


Fig. 3: Rottura post-traumatica del diaframma con risalita dello stomaco in emitorace sinistro (freccia bianca).

Negli ultimi anni, la gestione del trauma epatico nei pazienti emodinamicamente stabili è caratterizzata da una tendenza all'approccio conservativo (89% con indici di successo pari al 94%). Le lesioni traumatiche del fegato comprendono la lacerazione parenchimale, l'ematoma intraparenchimale e sottocapsulare, l'emorragia attiva e le lesioni delle vene epatiche maggiori¹⁵.

La TC riveste un ruolo fondamentale nella selezione dei pazienti da sottoporre a terapia conservativa, attraverso un'accurata diagnosi e stadiazione delle lesioni e attraverso la valutazione e quantificazione dell'emo (retro) peritoneo (Fig. 4).



Fig. 4: Voluminosa area contusiva nel lobo epatico di destra, con focolai di sanguinamento arterioso attivo (freccie bianche). Scansione TC assiale in fase arteriosa (sinistra) e riformattazione coronale (destra).

I traumi della milza rappresentano circa il 40% di tutti i traumi chiusi dell'addome. La milza è l'organo maggiormente vascolarizzato del corpo, particolarmente vulnerabile per la consistenza del parenchima, l'ipermobilità e i suoi rapporti anatomici con la colonna vertebrale e le coste.

Più del 20% dei casi di trauma splenico si associa a fratture delle ultime coste. Le lesioni spleniche possono essere isolate, ma più spesso sono associate a lesioni epatiche (in particolare del lobo di sinistra), del rene e surrene di sinistra, del pancreas, a lesioni pleuro-parenchimali e del diaframma^{16, 17}.

Nei traumi chiusi la dinamica lesionale è determinata da meccanismi di accelerazione/ decelerazione. Inoltre, la milza può andare incontro a rottura spontanea o per traumi lievi qualora esistano condizioni predisponenti quali l'infarto splenico, le epatopatie croniche, malattie infettive o ematologiche.

La Tomografia Computerizzata rappresenta la metodica di scelta grazie alla sua elevata sensibilità (98%) e specificità nella stadiazione, nel monitoraggio delle lesioni, nella ricerca di eventuali lesioni associate e nella valutazione di indicatori prognostici fondamentali quali il sanguinamento attivo o il coinvolgimento delle strutture vascolari (Fig. 5).

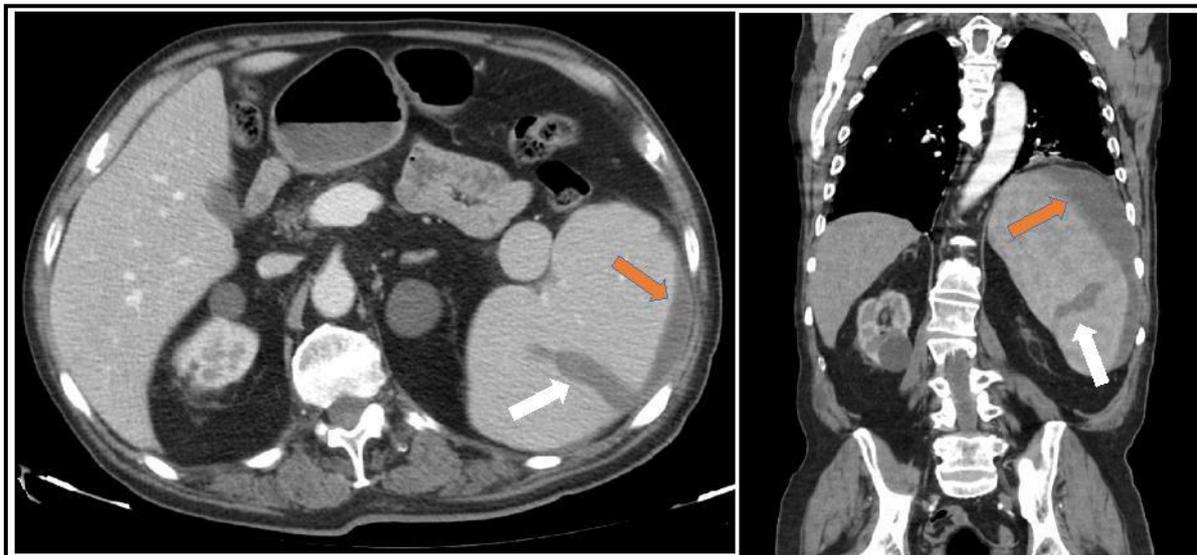


Fig. 5. Lacerazione splenica (frecce bianche) e voluminoso ematoma sottocapsulare (frecce arancioni). Scansione TC assiale in fase portale (sinistra) e riformattazione coronale (destra).

Anche nel management dei traumi splenici è in aumento la tendenza alla gestione conservativa. Il non operative management (NOM) è da considerare oggi lo "standard care" terapeutico nel paziente emodinamicamente stabile. Tale approccio nasce dall'esperienza nei pazienti pediatrici nei quali l'obiettivo principale è quello di preservare la funzione immunologica della milza e prevenire le OPSI ("overwhelming postsplenectomy infections")¹⁸⁻²².

L'American Association for the Surgery of Trauma distingue i traumi splenici in 5 stadi, sulla base della valutazione del danno all'esplorazione chirurgica.

Un sistema molto utilizzato in ambito radiologico è quello di Mirvis²³, che si basa sulla valutazione TC del danno anatomico e prevede quattro stadi di gravità crescente. Shanmuganathan¹⁸, attraverso un sistema di classificazione "CT based", enfatizza l'importanza della ricerca della presenza di uno stravasamento ematico attivo o di una lesione vascolare. Questi reperti sono di maggiore significato clinico rispetto al classico grading delle lesioni e di fatto rappresentano un'indicazione alla scelta della terapia non conservativa.

La ricerca delle lesioni richiede un protocollo di acquisizione rigoroso, con tecnica multifasica ed adeguate quantità di mezzo di contrasto con alti flussi.

Lo stravasamento ematico attivo appare come un'area focale di potenziamento post-contrastografico con densità sovrapponibile a quella dei rami vascolari, ma caratterizzato da una morfologia e un decorso incompatibili con arteria o vena; è fondamentale l'acquisizione delle immagini in fase tardiva poiché le dimensioni dello stravasamento aumentano e ciò consente anche la diagnosi differenziale con le lesioni vascolari.

I traumi del pancreas costituiscono il 2% delle lesioni in seguito a trauma addominale chiuso²⁴. Il trauma pancreatico isolato è raro, in quanto nel 75-90% dei casi si associano lesioni di altri organi. Nel 28-30% di traumi pancreatici si associano fratture della colonna lombare. La presenza di una lesione traumatica nel pancreas è, nell'adulto, l'espressione dell'azione di un vettore di forza ad alta energia. Il meccanismo d'azione più comune è la compressione della ghiandola contro il rachide, come accade nell'urto diretto della regione epigastrica contro il volante nei traumi della strada in assenza della cintura di sicurezza. Le lesioni generalmente interessano corpo ed istmo (circa 2/3 dei casi) per azione di un vettore di forza ad andamento antero-posteriore, più rari i traumi della testa (30% mortalità) e della coda in caso di vettori ad orientamento laterale²⁴.

La TC è la metodica di scelta nella diagnosi e stadiazione dei traumi del pancreas, mentre la colangiografia-RM in elezione è la tecnica di imaging non invasivo per la valutazione dell'integrità del dotto di Wirsung. Le complicanze del trauma pancreatico possono manifestarsi a breve o lunga distanza dall'evento.

I traumi renali avvengono nel 80 - 90% dei casi in seguito a traumi chiusi (incidenti d'auto/moto, sport), mentre nel 10% si verificano a seguito di ferite penetranti (arma da taglio, arma da fuoco). Il rene è il 3° organo coinvolto per frequenza nei traumi addominali chiusi dell'adulto. Nel 80% dei casi le lesioni renali si associano ad interessamento di altri organi addominali. Grazie alla posizione anatomica retroperitoneale, il 95- 98% dei traumi renali isolati sono minori.

Formulare una diagnosi precoce è importante ai fini della scelta del trattamento terapeutico e della prevenzione delle complicanze, quali emorragie, urinomi ed ascessi. Esistono diversi criteri classificativi: AAST, criteri di Mirvis (TC based), o di Federle (Imaging based) che distingue i traumi in 4 categorie di gravità crescente di lesione. Nella classificazione di Federle²⁶, le lesioni minori (contusione, ematoma sottocapsulare e lacerazione minore) nel 75-85% dei casi sono trattate in maniera conservativa.

Le lesioni maggiori comprendono: 1) la lacerazione profonda, estesa più di un centimetro con o senza "leak" di urina; 2) l'infarto segmentario, che appare morfologicamente come un'area periferica cuneiforme con ridotto contrast-enhancement e scarso effetto nefrografico.

In caso di lacerazioni multiple, si parla di “shattered kidney”, classificabile come lesione catastrofica. Rientrano tra le lesioni catastrofiche anche la lacerazione o avulsione dell'arteria renale, che in genere sono la conseguenza di traumi da decelerazione che causano allungamento e lacerazione dell'intima, con ischemia completa dell'organo^{1, 25}. Il meccanismo traumatico può inoltre portare alla formazione di pseudoaneurismi, per i quali il trattamento con embolizzazione raggiunge percentuali di successo di circa l'80%. Le lesioni del giunto pielo-ureterale (lacerazione incompleta o avulsione) sono solitamente provocate da un meccanismo decelerativo con ipertensione e stiramento dell'uretere, o compressione contro i processi trasversi delle vertebre lombari.

Nella ricerca di queste lesioni, con prognosi non favorevole, sono fondamentali le scansioni tardive, che permettono di evidenziare la presenza di un eventuale stravaso di urina iodata, sulle quali è utile eseguire ricostruzioni multiplanari.

I traumi del surrene sono un evento raro e si verificano generalmente nei traumi maggiori cosiddetti ad alta energia in associazione ad altre lesioni addominali o toraciche. Il paziente con trauma surrenalico è generalmente un politraumatizzato con alto indice di severità del trauma (ISS). Sono più frequenti a destra e nella maggior parte dei casi sono determinati da meccanismi di accelerazione / decelerazione con compressione / decompressione del sistema vascolare¹.

La TC permette inoltre una valutazione accurata della morfologia dei traumi della colonna vertebrale definendo con accuratezza il numero, la sede, la morfologia e la stabilità delle fratture oltre l'eventuale coinvolgimento del canale spinale. La TC è inoltre altamente performante nello studio delle fratture dello scheletro, in particolare del cingolo scapolare e del bacino²⁷.

È importante sottolineare come l'incidenza delle fratture dell'anello pelvico sia in continuo aumento a causa dell'incremento esponenziale dei traumi della strada, lavorativi e sportivi. L'elevata morbilità e mortalità dovuta all'alto tasso di complicanze e lesioni associate di altri organi ed apparati rende le fratture dell'anello pelvico di notevole rilevanza clinica.

Nonostante i progressi nella gestione clinico-radiologica del politraumatizzato, il tasso di mortalità dei pazienti con shock emorragico di natura venosa o arteriosa, sebbene ridotto, rimane compreso fra il 7% ed il 17%.

Sulla base dell'azione del vettore di forza, si distinguono fratture da compressione antero-posteriore, da compressione laterale, da compressione verticale o complesse (una combinazione delle precedenti)²⁹ (Fig. 6).

Le fratture dell'anello pelvico possono inoltre essere causa di complicanze croniche rappresentate da pseudoartrosi, consolidamento vizioso della frattura, dismetria degli arti inferiori e dolore lombare cronico. La TC con le immagini multiplanari e le ricostruzioni tridimensionali (3D) rappresenta il gold-standard nello studio delle fratture pelviche, permettendo di definire la morfologia e il grado di comminazione della frattura, la sede, il numero, le dimensioni e l'orientamento dei frammenti ossei.

La TC dimostra inoltre agevolmente le fratture sacrali (occulte al primo esame radiografico fino al 70% dei casi), il coinvolgimento della giunzione sacroiliaca (causa di complicanze tardive quali il dolore lombare cronico) ed identifica le frequenti lesioni associate viscerali e vascolari²⁷⁻³⁰.

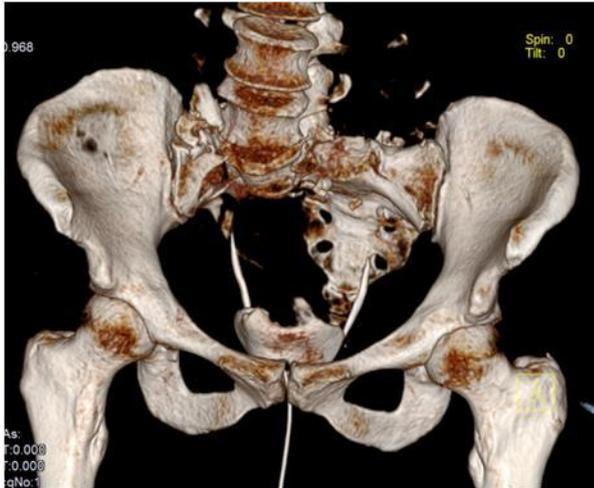


Fig. 6: Scansione TC ricostruzione 3d (VR). Frattura altamente instabile della pelvi ossea.

BIBLIOGRAFIA

1. Miele V, Trinci M. Diagnostic Imaging in Polytrauma patients. Switzerland: Springer International Publishing, 2018
2. Hamilton JD, Kumaravel M, Censullo ML, Cohen AM, Kievlan DS, West OC. Multidetector CT evaluation of active extravasation in blunt abdominal and pelvic trauma patients. *RadioGraphics* 2008, 28:1603-16.
3. Miele V, Piccolo C, Trinci M, Galluzzo M, Ianniello S, Brunese L. Diagnostic imaging of blunt abdominal trauma in pediatric patients. *Radiol Med* 2016; 121: 409-30.
4. Miele V, Piccolo CL, Galluzzo M, Ianniello S, Sessa B, Trinci M. CEUS in blunt abdominal trauma. *Br J Radiol* 2016; 89 (1061): 20150823. doi: 10.1259/bjr.20150823.
5. Miele V, Piccolo CL, Sessa B, Trinci M, Galluzzo M. Comparison between MRI and CEUS in the follow-up of patients with blunt abdominal trauma managed conservatively. *Radiol Med* 2016; 121: 27-37.
6. Menichini G, Sessa B, Trinci M, Galluzzo M, Miele V. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the identification and characterization of traumatic solid organ lesions in children: a retrospective comparison with baseline US and CE-MDCT. *Radiol Med* 2015; 120: 989-1001.
7. Sessa B, Trinci M, Ianniello S, Menichini G, Galluzzo M, Miele V. Blunt abdominal trauma: role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the detection and staging of abdominal traumatic lesions compared to US and CE-MDCT. *Radiol Med* 2015; 120: 180-9.
8. Ianniello S, Merola MG, Trinci M, Galluzzo M, Miele V. Priorità diagnostiche nel trauma maggiore: ruolo dell'E-FAST e della TCMD. *G Ital Radiol Med* 2015; 2: 715-20.
9. Galluzzo M, Di Giacomo E, Miele V. Traumi addominali: i parenchimi. *G Ital Radiol Med* 2014; 3: 361-7.
10. Miele V, Valentini V, Galluzzo M. Vasi e visceri. *G Ital Radiol Med* 2014; 3: 368-75.
11. Valentini V, Buquicchio GL, Danti G, et al. Bowel and Mesenteric injury. In: Miele V, Trinci M. Diagnostic Imaging in Polytrauma patients. Switzerland: Springer International Publishing, 2018; 373-88.

12. Ferrari R, Galluzzo M, Ianniello S, Pizzi C, Trinci M, Miele V. Neck vascular lesions. In: Miele V, Trinci M. Diagnostic Imaging in Polytrauma patients. Switzerland: Springer International Publishing, 2018; 143-56.
13. Miele V, Buquicchio GL, Piccolo CL, Stasolla A, Galluzzo M. Lung Injury. In: Scaglione M, Linsenmaier U, Schueller G, Berger F, Wirth S. Emergency Radiology of the Chest and Cardiovascular System. Switzerland: Springer International Publishing, 2016; 3-12.
14. Piccolo C, Ianniello S, Trinci M, et al. Diagnostic Imaging in pediatric thoracic trauma, Radiol Med 2017; 122: 850-65.
15. Yoon W, Jeong YY, Kim JK, et al. CT in Blunt Liver Trauma. RadioGraphics 2005; 25: 87-104.
16. Marmery H, Shanmuganathan K. Multidetector-Row Computed Tomography Imaging of Splenic Trauma. Semin Ultrasound CT MR 2006; 27: 404-19.
17. Miele V, Errante Y, Galluzzo M, Pieri S, Sessa B, Trinci M. La diagnostica per immagini nelle lesioni traumatiche della milza. G It Radiol Med 2015; 2: 230-48.
18. Shanmuganathan K, Mirvis SE. Nonsurgical Management of Blunt Splenic Injury: Use of CT Criteria to Select Patients for Splenic Arteriography and Potential Endovascular Therapy. Radiology 2000; 217: 75-82.
19. Marmery H, Shanmuganathan K, Melvin T, Mirvis SE. Optimization of Selection for Nonoperative Management of Blunt Splenic Injury: Comparison of MDCT Grading System. AJR 2007; 189: 1421- 7.
20. Fu CY, Wu SC, Chen RJ, Chen YF. Evaluation of need for operative intervention in blunt splenic injury: intraperitoneal contrast extravasation has an increased probability of requiring operative intervention. World J Surg 2010, 34: 2745-51.
21. Haan JM, Marmery H, Shanmuganathan K, Mirvis SE, Scalea TM. Experience with splenic main coil embolization and significance of new or persistent pseudoaneurysm: reembolize, operate, or observe. J Trauma 2007; 63: 615-9.
22. Zarzaur BL, Kozar RA, Fabian TC, Coimbra R. A survey of American Association for the Surgery of Trauma member practices in the management of blunt splenic injury. J Trauma 2011; 70: 1026-31.
23. Mirvis SE, Whitley NO, Gens DR. Blunt splenic trauma in adults: CT-based classification and correlation with prognosis and treatment. Radiology 1989; 171: 33-9.
24. Gupta A, Stuhlfaut JW. Blunt Trauma of the Pancreas and Biliary Tract: A Multimodality Imaging Approach to Diagnosis. RadioGraphics 2004; 24: 1381-95.
25. Sica G, Bocchini G. Multidetector computed tomography in diagnosis and management of renal trauma. Radiol Med 2010; 115: 936-49.
26. Federle MP. Evaluation of renal trauma. In: Pollack HM. Clinical Urography. Philadelphia: Saunders, 1989; 1422-94.
27. Leone A, Galluzzo M, Miele V. Traumi del bacino. In: Miele V, Scaglione M, Grassi R, Rotondo A (Eds). Diagnostica per Immagini nel trauma maggiore. Milano: Elsevier, 2010; 231-40.
28. Power N, Ryan S. Computed tomographic cystography in bladder trauma: pictorial essay. Can Assoc Radiol J 2004; 55: 304-8.

29. Galluzzo M, Buquicchio GL, Gaudino F, et al. Traumi del cingolo pelvico: pictorial essay. *G It Radiol Med* 2016; 3: 46-57.
30. Galluzzo M, Gaudino F, Addeo G, et al. Pelvic trauma: Bone. In: Miele V, Trinci M (Eds). *Diagnostic Imaging in Polytrauma patients*. Switzerland: Springer International Publishing, 2018; 433-60.

Michele Galluzzo, Margherita Trinci, Diagnostica per Immagini 1, Emergenza – Urgenza; A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Vincenzo Cirimele, Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, Università Campus Bio-Medico, Roma

Vittorio Miele, Radiodiagnostica di Emergenza Urgenza, Dipartimento dei Servizi; A.O. Univ. Careggi, Firenze

Per la corrispondenza: m.galluzzo@scf.gov.it

ECM: Novità in tema di malattia venosa cronica (MVC) degli arti inferiori

Responsabile Scientifico: Raoul Borioni

Moderatori: Pier Luigi Antignani, Giorgio Guarnera

I sessione

12 marzo 2019

Moderatori: Pier Luigi Antignani, Giorgio Guarnera

Malattia venosa cronica: come si manifesta e con quali meccanismi

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

La Malattia Venosa Cronica (M.V.C.) costituisce una condizione clinica assai rilevante sia sotto il profilo epidemiologico sia per le importanti ripercussioni socio-economiche che ne derivano. Mostra una prevalenza variabile tra il 10-50% nella popolazione adulta maschile e tra il 50-55% in quella femminile. Colpisce prevalentemente il sesso femminile fino alla quinta-sesta decade di vita, non mostrando successivamente differenze significative tra i due sessi (rapporto uomo-donna 1:2-3).

Con questo lavoro gli autori, dopo aver definito la malattia venosa cronica e aver delineato le distinzioni terminologiche delle diverse manifestazioni cliniche, illustrano la classificazione CEAP basata sui quattro parametri clinico eziologico, anatomico e fisiopatologico, e descrivono i diversi quadri clinici della malattia venosa cronica stessa¹.

È opportuna in premessa una corretta diversificazione terminologica per definire la patologia, sia per precisarne i diversi livelli di gravità sia sotto il profilo anatomopatologico e fisiopatologico, che per una più corretta valutazione nelle stime. Appare del tutto condivisibile la proposta adottata con il *VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document* che diversifica dal punto di vista terminologico i diversi livelli nosografici:

Malattia venosa cronica: ogni alterazione morfologica e funzionale del sistema venoso di lunga durata ed espresso da sintomi e segni che suggeriscano la necessità di indagini e cure;

Disturbi e/o disordini venosi cronici (secondo il significato anglosassone del termine *disorders* che si presta a differenti traduzioni). Questo termine comprende un ambito molto ampio di anomalie morfo-funzionali del sistema venoso;

Insufficienza venosa cronica (IVC): definizione nosografica da destinare alle forme più avanzate della M.V.C. che deve essere riservata alle anomalie funzionali del sistema venoso tali da generare edema, alterazioni cutanee discromico-distrofiche fino alla comparsa di lesioni ulcerative (classi da C3 a C6 della classificazione CEAP).

F. Pomella, P.E. Mollo, G. Guarnera, L. Guarnera, S. Bilancini, M. Lucchi, G. Lucchi, S. Tucci - "Malattia venosa cronica: come si manifesta e con quali meccanismi"

La M.V.C. può correlare o con le sequele di una flebotrombosi profonda (M.V.C. da S.P.F.) o con quelle di una flebopatia varicosa (M.V.C. da flebopatia varicosa troncular, reticolare o mista) ovvero con quelle di entrambi i quadri (M.V.C. da S.P.F. e flebopatia varicosa).

Il primum movens fisiopatologico risulta rappresentato dall'ipertensione del versante macrocircolatorio venoso che si riverbera sull'unità microcircolatoria con severo danno istologico di quest'ultima, così come sintetizzato nelle immagini schematiche seguenti.

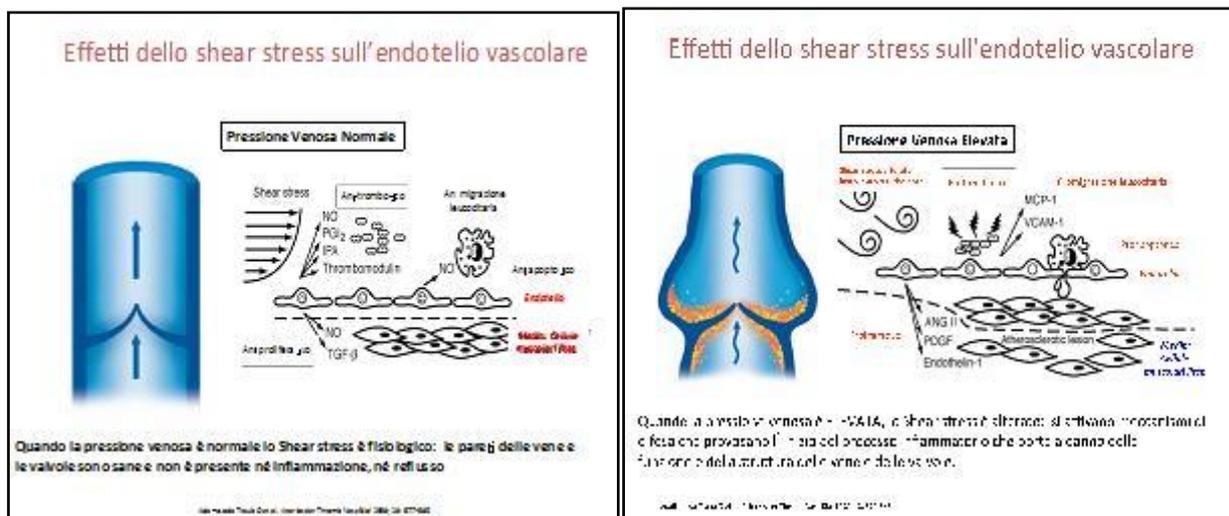


Fig.1: Shear stress

Fig.2: Shear stress

La sindrome post-trombotica (SPT) rappresenta la sequela più frequente e invalidante della malattia tromboembolica venosa, sovente inevitabile anche in presenza di un tempestivo e razionale trattamento dell'evento ostruttivo acuto. Il rischio "evolutivo" verso la SPT è pertanto elevato: dati in letteratura calcolano dal 20 al 40 la percentuale dei pazienti con storia di TEV che, con la latenza tipica anche di molti anni (variabile da 2 a 8), sviluppa tale quadro nosografico.

La SPT si caratterizza non soltanto per le manifestazioni cliniche peculiari di ogni fase della sua stadiazione, ma anche per il negativo impatto sulla qualità della vita (peggiore rispetto a molti quadri cronico-degenerativi come le artropatie e la BPCO o dismetabolici multifattoriali come la malattia diabetica) o compromettendola al pari di patologie ben più rilevanti dal punto di vista prognostico come le neoplasie, la cardiopatia ischemica e l'insufficienza cardiaca congestizia.

Come già argomentato, la molteplicità dei sintomi e dei segni del tutto aspecifici, soprattutto nelle fasi di esordio dei quadri clinici riconducibili alla M.V.C., rendono estremamente difficile una identificazione certa e corretta proprio in ragione dello spettro relativamente ampio delle manifestazioni cliniche stesse.

Dal punto di vista sintomatologico, il corteo risulta estremamente variabile: il paziente riferisce infatti senso di pesantezza e tensione a carico dell'arto interessato dalla patologia varicosa e/o post ostruttiva, parestesie a tipo formicolio, prurito, crampi con peggioramento in ortostatismo e attenuazione in ortodinamismo fino a scomparsa con il riposo e il sollevamento dell'arto (la SPT può essere definita anche come sindrome da ipertensione venosa "discontinua", essendo le variazioni del regime pressorio venoso correlate alla postura e all'ortodinamismo) (Fig. 3).



Fig. 3: SPT in ortodinamismo

Gli elementi obiettivi della MVC sono rappresentati quindi da edema, varici primitive (in caso di insufficienza primaria) o secondarie (nel caso trattasi di SPT) e alterazioni cutanee discromiche e distrofiche. Gli elementi sintomatologici “soggettivi” rappresentati dalle parestesie, dalla tensione e pesantezza d’arto e dal dolore sono componenti sindromici relativamente frequenti e sovente aspecifici. Sono proprio le alterazioni obiettive innanzi descritte che esprimono lo stato di gravità della patologia in quanto il paziente può progredire dalle piccole varicosità secondarie, di scarso rilievo, alla lipodermatosclerosi (Fig. 4), all’eczema da stasi e all’atrofia bianca fino alle lesioni ulcerative espressione dello “sfacelo” cutaneo per danno severo dell’unità microcircolatoria. Le lesioni ulcerative, pur rappresentando l’espressione evidente dello “sfacelo” cutaneo correlato alle gravi alterazioni della unità microvascolotessutali indotte dalla condizione emodinamica stasi-ipertensione, non rappresentano tuttavia l’unica alterazione

cutanea della insufficienza venosa cronica. Vengono infatti esaminati di seguito gli altri quadri di coinvolgimento cutaneo rappresentati dalla lipodermatosclerosi, dall’eczema da stasi e dall’atrofia bianca.

Lipodermatosclerosi. La lipodermatosclerosi (LDS) è un quadro clinico con cui si identifica una lesione cutanea indurativa, sclerotica e iperpigmentata a carico di una gamba. È espressione di ripetuti stravasi eritrocitari interstiziali indotti dalla stasi-ipertensione, con successiva degradazione dell’emoglobina e formazione di emosiderina. La componente pigmentaria prelude e precede la comparsa della lipodermatosclerosi propriamente detta.



Fig. 4: Lipodermatosclerosi

Trattasi di un processo discromico-ipodermatico da distinguere da tutte le ipodermi primitivamente “dermatologiche che non riguardano la flebologia e non risultano correlate a meccanismi di ordine flebostatico”. È stata proposta la distinzione in due forme cliniche: una acuta, caratterizzata dalla presenza di una area eritematosa, tesa, calda, molto dolente, in sede sopramalleolare interna, e una cronica che si manifesta a distanza di mesi o anche di anni e che si identifica in una fibrosi o sclerosi estesa con demarcazione sfumata².

Nelle forme più gravi la pelle assume un aspetto marcatamente distrofico, madreperlaceo, teso, assottigliato, disseminato di aree purpuriche di estensione variabile che circondano zone di atrofia bianca soggetta a micro-ulcerazioni, iperalgiche che precedono la comparsa di vere e proprie lesioni ulcerative (Fig. 4). Sovente l’atrofia non riguarda soltanto i piani cutanei ma interessa anche quelli più profondi a livello della porzione sovramalleolare, con espressione obiettiva “a manicotto” che contrastando con

F. Pomella, P.E. Mollo, G. Guarnera, L. Guarnera, S. Bilancini, M. Lucchi, G. Lucchi, S. Tucci - “Malattia venosa cronica: come si manifesta e con quali meccanismi”

l'edema del III medio e del III superiore, conferisce alla gamba l'aspetto definito "a fiasco rovesciato".

Eczema da stasi. Affezione costantemente pruriginosa che può evolvere in forme intensamente trasudanti, desquamanti, screpolate (eczema "craquelé"), complicate da lesioni da "grattamento" e aggravate da sensibilizzazioni a terapie topiche, sovente evolventi con irregolare cronologia e frequenti riacutizzazioni, verso cronicità in paracheratosi e dermatosi secche in forme squamose o lamellari (Fig. 5). La notevole frequenza della associazione di manifestazioni cutanee eczematose sugli arti di soggetti con patologia varicosa o post-ostruttiva venosa, rende ragione della attribuzione della



Fig. 5: Eczema da stasi

paternità del quadro cutaneo alla stasi venosa³. In taluni casi il prurito può diventare intensissimo, fortemente afflittivo ed estendersi a zone cutanee distanti dall'arto flebopatico. In fase acuta prevalgono i fenomeni dermo-epidermici quali l'eritema, l'edema distrettuale, la formazione di piccole vescicole che rompendosi e confluendo tra loro, possono dar luogo ad un gemizio più o meno significativo fino ad una vera e propria "colatura" sierosa da un'area di "disepidermizzazione". In fase subacuta, pur in presenza di una regressione dei fenomeni infiammatori, si osserva una persistenza di lesioni eritemato-squamose con secrezione ridotta, ma pur sempre pruriginose. L'evoluzione verso la fase di cronicità si caratterizza per fenomeni di paracheratosi con evoluzione verso quadri di dermatosi secca, desquamante, lamellare con aspetti psoriasiformi. Va sottolineato che mentre la gran parte di questi quadri eczematosi rimane localizzata all'arto flebopatico, sovente è possibile osservare la comparsa di prurito, eritema ed eczematizzazione in altre

aree cutanee non contigue o distanti come collo, torace e viso (fenomeno di Koebner). Dal punto di vista etiopatogenetico, esclusi i rari casi di pazienti atopici o con precedenti sensibilizzazioni che per mera coincidenza sono anche flebopatici, l'eczema da stasi appare determinato da sensibilizzazioni allergiche a trattamenti topici e/o a germi microbici o micotici favorite da cute fragile, secca, gravata da lesioni da grattamento ripetuto o da macerazioni cutanee secondarie a medicazioni inappropriate di lesioni ulcerative.

Il trattamento dell'eczema varicoso, nel rispetto della fisiopatologia, dovrà pertanto essere bivalente, orientato cioè in direzione sia flebologica che dermatologica, mirando alla correzione della stasi-ipertensione e alla eliminazione del processo di sensibilizzazione allergica che ha determinato la comparsa dell'eczema. Sempre utile una antisepsi cutanea non aggressiva e scarsamente istolesiva. In presenza di natura infettiva clinicamente sospetta dell'eczema, può trovare indicazione un trattamento antibiotico sistemico da adottare sempre con le abituali cautele.

La diagnosi differenziale va posta nei confronti dell'ectima, infezione batterica che determina lesioni cutanee multiple, a stampo, con margini netti, purulente frequentemente insorgenti in soggetti defedati che vivono in precarie condizioni igieniche e nelle quali una MVC può essere fattore favorente o determinante.

Atrofia bianca. Trattasi di lesione cutanea extrafasciale a tendenza ulcerativa. Descritta per la prima volta da Milian nel 1929, definita “atrophie blanche” dagli Autori francesi, inizialmente veniva correlata alla lue e alla tubercolosi⁴.

L'atrofia bianca appare sotto forma di chiazze biancastre o di color avorio talora madreperlaceo, leggermente depresse sul piano cutaneo e di grandezza variabile da una capocchia di spillo ad una moneta. Queste chiazze hanno forma solitamente rotondeggiante od ovalare ma possono apparire anche di forma irregolare e nella gran parte dei casi con limiti non netti e scarsamente demarcati. Inizialmente poco estesa, la lesione tende a confluire in chiazze irregolarmente delimitate, nelle quali restano incluse isole di tessuto cutaneo relativamente sane, con capillari giganti che emergono come teste di spillo nei settori “malati”. Nella gran parte dei casi l'atrofia bianca si iscrive sul terreno distrofico-discromico proprio della dermo-ipodermite siderinica, conosciuta anche come “dermatite oca”.



Fig. 6: Atrofia bianca

Spesso associata sia a quadri severi di lipodermatosclerosi sia a lesioni ulcerative flebostatiche, può precedere anche di anni la complicanza ulcerativa. Sedi elettive sono le porzioni distali della gamba, con predilezione delle superfici mediali segnatamente per la regione malleolare e sottomalleolare (Fig. 6). Si riscontra più frequentemente nelle donne che negli uomini, quasi esclusivamente in gambe affette da grave IVC. Appare soprattutto nell'età media e avanzata, nelle quali tale quadro è più frequente. Trattasi di una “vascolosi” con densità capillarenestremamente ridotta e marcata, conseguente riduzione di tensione tessutale di O₂.

Macroscopicamente si rileva una atrofia cutanea di notevole grado, solitamente su area di dermo-ipodermite siderinica in cui spiccano piccole chiazze depigmentate, spesso depresse nel territorio di distribuzione di una “unità angiosferica di rifornimento”. L'epidermide è notevolmente assottigliata, sovente ridotta a pochi strati di cellule. L'assottigliamento riguarda prevalentemente il corpo papillare con una contemporanea distensione edematosa e con rottura e rarefazione di fibre elastiche, con progressivo depauperamento vascolare fino alla completa desertificazione. Evidenti all'esame clinico le manifestazioni distrofiche a carico della cute e degli annessi cutanei. Fisiopatologicamente correla con il meccanismo stasi-ipertensione in periferia, con dilatazione venulare e formazione di “glomeruli capillari” e con contemporanee costrizione e microtrombosi del corrispondente versante afferente.

Si può certamente concordare con l'ipotesi di Glauco Bassi che individua in un “processo microemodinamico” il meccanismo fisiopatologico alla base dell'alterazione cutanea. La condizione stasi-ipertensione in periferia induce una dilatazione di piccole vene e porta alla formazione di circoscritti glomeruli capillari la cui porzione afferente, in particolare le arteriole del compartimento cute-sottocute, va incontro a fenomeni di restringimento e di spasmo (forse quale meccanismo di regolazione circolatoria). Il depauperamento e la desertificazione capillare e l'aumentata omogenizzazione del connettivo determinano la decolorazione “biancastra” della chiazza, mentre i puntini rossi

F. Pomella, P.E. Mollo, G. Guarnera, L. Guarnera, S. Bilancini, M. Lucchi, G. Lucchi, S. Tucci - “Malattia venosa cronica: come si manifesta e con quali meccanismi”

corrispondono ai circoscritti glomeruli capillari. Lo spasmo dei piccoli vasi afferenti, quando risulta prolungato e severo, porta inevitabilmente all'ulcerazione dell'area di "rifornimento". Si tratta dunque, in ultima analisi, di "ulcere arteriose impiantate su di una alterazione della circolazione venosa (G. Bassi, 1986)"⁵.

La conferma di questa affermazione di Glauco Bassi viene dal laboratorio: le misurazioni transcutanee della pressione parziale di O₂ forniscono valori estremamente bassi, espressione della cattiva perfusione distrettuale. Le ulcere, piccole all'esordio, se non curate, possono ingrandirsi molto rapidamente fino ai limiti dell'area atrofica, sia in estensione che in profondità.

La peculiarità clinica di queste ulcerazioni è la sintomaticità dolorosa. Lesioni anche minime sono caratterizzate da dolori straordinariamente intensi e resistenti alla terapia. Nelle ore notturne questi dolori possono diventare intollerabili indipendentemente dalla grandezza della lesione.

Il bendaggio compressivo è mal sopportato, per cui è consigliabile procedere con compressioni crescenti per indurre tollerabilità e abitudine. Contro ogni aspettativa, sotto tali bendaggi può regredire anche l'atrofia non ancora ulcerata. La diagnosi differenziale va posta con la pseudo-atrofia bianca e con l'eczema varicoso. La vera atrofia bianca va sempre distinta da cicatrici o da depigmentazione su varici o su siderosclerosi (la cosiddetta "pseudo-atrofia bianca").

Ulcera venosa. Rappresenta la manifestazione clinica finale e più grave e invalidante dell'insufficienza venosa cronica. Con il progredire della stasi venosa e la riduzione dello shear stress (cioè la forza tangenziale imposta dallo scorrere del sangue sulla superficie endoteliale), le cellule del sangue tendono ad aggregarsi e i leucociti si pongono all'esterno della massa cellulare interagendo con le cellule endoteliali attraverso molecole di adesione. Questo legame promuove la stabile adesione dei leucociti, l'inizio della loro degranolazione e la diapedesi con migrazione attraverso l'endotelio nello spazio interstiziale. La degranolazione dei leucociti comporta il rilascio di metalloproteasi che hanno una azione destabilizzante sulla matrice extracellulare e innescano i processi che portano alla distruzione tessutale e alla comparsa dell'ulcera.



Fig. 7: Ulcera venosa con margini callosi

Dal punto di vista clinico, la *forma* delle ulcere venose è in genere rotondeggiante o ovalare, comunque irregolare; talvolta può assumere aspetti bizzarri. La *grandezza* è estremamente variabile, da pochi millimetri a forme fagedeniche, così come il *numero* (le ulcere venose sono di solito uniche, ma possono essere anche multiple, confluenti). I *bordi* sono irregolari e frastagliati, spesso callosi. Si estendono raramente in profondità sino alla fascia muscolare o al piano osseo. Il *fondo* può essere granuleggiante o fibrinoso, raramente necrotico. Nelle ulcere estese di vecchia data si possono rinvenire sul fondo microcalcificazioni (Fig. 7)².

Conclusione. La diagnosi di M.V.C. si basa sostanzialmente sulla clinica delle manifestazioni obiettive e su una anamnesi accurata. La peculiarità dei quadri clinici rilevabili nelle diverse stadi azioni CEAP consente una buona appropriatezza dell'indirizzo

diagnostico che sarà confermato con le manovre della semeiologia classica di “attivazione” del sistema venoso eseguite sia in clino- che in ortostatismo e dagli esami strumentali ad ultrasuoni.

BIBLIOGRAFIA

1. Mollo P.E. Lo score clinico. In: La Sindrome post trombotica. Flebologia Oggi (Ed. Minerva Medica) 2016; 3: 27-34.
2. Guarnera G. Ulcere vascolari degli arti inferiori. Torino: Minerva Medica, 2015
3. Chatard H. Note sur la généralisation d'un eczéma de jambe. Phlébologie 1979; 32: 347.
4. Milian G. Les atrophies cutanées syphilitiques. Bull Soc Fran Derm Syph 1929; 36: 865.
5. Bassi G. Compendio di terapia flebologica. Torino: Minerva Medica, 1986.

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

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

Prof. Giorgio Guarnera, U.O. Chirurgia Vascolare, Aurelia Hospital, Roma

Dott. Luca Guarnera, “Sapienza” Università di Roma

Dott. Salvino Bilancini, Massimo Lucchi, Gabriella Lucchi, Sandro Tucci, Angiologia Medica, Centro J.F. Merlen, Frosinone

Per la corrispondenza: federicapomella0967@gmail.com

Malattia venosa cronica. Quadri clinici e classificazione CEAP

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

Con questo lavoro gli Autori illustrano la classificazione CEAP ormai in uso da 25 anni e basata sui quattro parametri clinico, eziologico, anatomico e fisiopatologico, e descrivono i diversi relativi quadri clinici di esordio ed evolutivi della malattia venosa cronica. Tale classificazione, di particolare utilità nell'impiego clinico, consente di standardizzare la metodologia diagnostica, di ottimizzare ed uniformare la refertazione clinica e il trattamento dei diversi quadri che caratterizzano l'evoluzione della malattia venosa cronica, e permette la formulazione di una diagnosi uniforme con la possibilità di un confronto omogeneo e di una ripetibilità tra diverse popolazioni di pazienti¹. Creato da una commissione Internazionale dell'American Venous Forum, istituita appositamente nel 1994, tale sistema classificativo è stato divulgato in tutto il mondo ed attualmente rappresenta lo standard accettato ed utilizzato per la classificazione e la stadiazione dei diversi quadri della malattia venosa cronica. Gli elementi classificativi sono rappresentati da una descrizione della classe clinica basata sulle manifestazioni obiettive (C), l'eziologia (E), la sede anatomica (A) del reflusso e/o dell'ostruzione nel sistema superficiale, nel sistema profondo ed in quello delle perforanti e la fisiopatologia (P), sia essa determinata da reflusso, sia da ostruzione ed in ogni caso correlata al primum movens fisiopatologico del meccanismo emodinamico stasi-ipertensione¹.

CLASSIFICAZIONE C.E.A.P	
C: SEGNI CLINICI E: FATTORI EZIOLOGICI A: TOPOGRAFIA ANATOMICA DELLE LESIONI P: MECCANISMI FISIOPATOLOGICI	
DOCUMENTO DI CONSENSO REDATTO NEL 1994 DA UN COMITATO AD HOC DELL' AMERICAN VENOUS FORUM	
CLASSIFICAZIONE CLINICA	
C0	NON SEGNI CLINICI VISIBILI O PALPABILI DI MALATTIA VENOSA
C1	TELEANGECTASIE O VARICI RETICOLARI
C2	VARICI
C3	EDEMA
C4	LESIONI DISTROFICHE DI ORIGINE VENOSA (PER ESMPIO: PIGMENTAZIONE, ECZEMA VENOSO, IPODERMITE)
C5	LESIONI DISTROFICHE COME AL PUNTO 4 IN PRESENZA DI ULCERA CICATRIZZATA
C6	LESIONI DISTROFICHE COME AL PUNTO 4 IN PRESENZA DI ULCERA APERTA
LA PRESENZA O L'ASSENZA DI SINTOMI VENOSI, COME DOLORE, GAMBE PESANTI, PRURIYO, PERMETTE DI COMPLETARE LA CLASSIFICAZIONE CLINICA AGGIUNGENDO UN A PER ASINTOMATICO E UN S PER SINTOMATICO	

Tab. 1: Classificazione originaria, 1994

Le classi che costituiscono tale sistema sono riassunte nelle tabelle di seguito riportate (Tab. 1, 2).

CLASSIFICAZIONE CEAP	
C = segni clinici (C 0 > 6 ; a, asintomatico / s, sintomatico)	
• Classe 0: assenza di segni clinici visibili o palpabili di mal. venosa	
• Classe 1: presenza di teleangectasie o vene reticolari	
• Classe 2: presenza di vene varicose	
• Classe 3: presenza di edema	
• Classe 4: turbe trofiche di origine venosa: a) pigmentazione e/o eczema b) lipodermatosclerosi e/o atrofia bianca	
• Classe 5: come classe 4 con ulcere cicatrizzate	
• Classe 6: come classe 4 con ulcere in fase attiva	

Tab. 2: Classificazione "rivisitata"

P.E. Mollo, F. Pomella, G. Guarnera, L. Guarnera, S. Bilancini, M. Lucchi, G. Lucchi, S. Tucci - "Malattia venosa cronica: quadri clinici e classificazione CEAP"

Concepita come documento che nel tempo avrebbe avuto una sua naturale evoluzione, la classificazione CEAP è stata ufficialmente ritoccata e ampliata da un comitato internazionale di esperti sotto gli auspici dell'American Venous Forum nel 2004². Il documento modificato mantiene le classi CEAP di base, ma ne migliora i dettagli fondamentali. Per favorirne un uso più ampio e più semplificato tra i medici, è stata adottata anche una classificazione abbreviata o "CEAP di base", in alternativa alla classificazione CEAP completa³.

La classificazione CEAP consente di identificare i differenti livelli diagnostici che correlano con il piano costo/beneficio, in linea con le recenti necessità raccomandate o imposte dal SSN.

Non è strumento facilmente gestibile dal medico di altra specialità in quanto comporta anche la necessità di un completamento diagnostico strumentale oltre a richiedere una buona perizia clinica angiologica. Si può considerarla diretta prevalentemente allo specialista angiologo o chirurgo vascolare che deve monitorare in maniera oggettiva e ripetibile la progressione della malattia.

Utilizzando infatti nel modo corretto tale classificazione il paziente può essere seguito dettagliatamente nell'evoluzione della malattia (con carattere di obiettività e clinica soggettiva) anche consultando centri diversi e viceversa. Inoltre la classificazione CEAP consente di valutare l'evoluzione della malattia di un soggetto visitato in centri diversi da quello di prima osservazione, ma soltanto se i centri precedenti hanno utilizzato tale metodologia di classificazione clinica.

In sintesi concretizza un tentativo, con base scientifica solida, di utilizzare uno stesso linguaggio.

Oltre la classificazione strettamente clinica, la CEAP comprende una classificazione che prende in considerazione elementi eziologici (Tab. 3), una che esamina i quadri anatomici (Tab. 4) ed una che valuta gli aspetti fisiopatologici (Tab. 5)

Classificazione CEAP classificazione etiologica	
• Ec	congenita (dalla nascita)
• Ep	primitiva (da causa non identificabile)
• Es	secondaria (post-trombotica)
• Eo	etiologia venosa non identificabile

Tab. 3: Classificazione etiologica

Classificazione CEAP classificazione anatomica	
• As	interessamento del sistema superficiale
• Ad	interessamento del sistema profondo
• Ap	coinvolgimento delle vene perforanti
• Ao	localizzazione venosa non identificabile

Tab. 4: Classificazione anatomica

La classificazione CEAP consente dunque di identificare e sistematizzare la molteplicità dei sintomi e dei segni sovente del tutto aspecifici fin dalle fasi di esordio dei quadri clinici riconducibili alle classi iniziali della M.V.C., quelle cioè che vanno da C0 a C2 quali dolore, pesantezza, senso di gonfiore, crampi, prurito, parestesie, presenza di vene intradermiche bluastre permanentemente dilatate solitamente di diametro da 1 mm a meno di 3 mm ovvero vene sottocutanee permanentemente dilatate, di 3 mm di diametro o più, in posizione eretta.

Classificazione CEAP	
classificazione patofisiologica	
Pr	reflusso
Po	ostruzione
Pr+o	reflusso + ostruzione
Pn	patofisiologia venosa non identificabile

Tab. 5: Classificazione patofisiologica

La classe C3 è quella in cui si realizza un incremento percepibile del volume del fluido nel tessuto sottocutaneo identificato dalla formazione di una impronta sotto

pressione. Questa definizione include solo l'edema attribuibile alla malattia venosa. L'edema "venoso" si caratterizza per la sua iniziale localizzazione "acromelica" manifestandosi di solito nella regione della caviglia ma può estendersi progressivamente al piede e alla gamba, progredisce durante la giornata, maggiormente in corso di ortostatismo protratto e nelle ore serali scomparendo sovente con l'ortodinamismo e il clinostatismo (Fig. 1).



Fig. 1: SPT in ortodinamismo

Gli stadi evolutivi più avanzati che iniziano con la classe C4, a sua volta suddivisa in due sottoclassi C4a e C4b, comprendono quadri meno aspecifici e ben identificabili quali le manifestazioni distrofico-discromiche (eczema da stasi, lipodermatosclerosi) e il quadro rappresentato dalla atrofia bianca, alterazione cutanea del tutto peculiare segno di grave sofferenza cutanea e sovente predittrice di lesioni cutanee.



Fig. 2: Lipodermatosclerosi

La lipodermatosclerosi (Fig. 2) è un quadro clinico con cui si identifica una lesione cutanea indurativa, sclerotica e iperpigmentata a carico di una gamba. E' espressione di ripetuti stravasi eritrocitari interstiziali indotti dalla stasi-ipertensione, con successiva degradazione dell'emoglobina e formazione di emosiderina. La componente pigmentaria prelude e precede la comparsa della lipodermatosclerosi propriamente detta.



Fig. 3: Eczema da stasi

Trattasi di un processo discromico-ipodermico da distinguere da tutte le ipodermi primitivamente “dermatologiche che non riguardano la flebologia e non risultano correlate a meccanismi di ordine flebostatico”. L’eczema da stasi rappresenta una affezione costantemente pruriginosa che può evolvere in forme intensamente trasudanti, desquamanti, screpolate (eczema “craquelé”), complicate da lesioni da “grattamento” e aggravate da sensibilizzazioni a terapie topiche, sovente evolventi con irregolare cronologia e frequenti riacutizzazioni, verso cronicità in paracheratosi e dermatosi secche in forme squamose o lamellari⁴ (Fig. 3).

L’atrofia bianca è una lesione cutanea extrafasciale a tendenza ulcerativa. Descritta per la prima volta da Milian nel 1929, definita “atrophie blanche” degli Autori Francesi, inizialmente veniva correlata alla lue e alla tubercolosi.

L’atrofia bianca appare sotto forma di chiazze biancastre o di color avorio talora madreperlaceo, leggermente depresse sul piano cutaneo e di grandezza variabile da una capocchia di spillo ad una moneta. Queste chiazze hanno forma solitamente rotondeggiante od ovalare ma possono apparire anche di forma irregolare e nella gran parte dei casi con limiti non netti e scarsamente demarcati. Inizialmente poco estesa, la lesione tende a confluire in chiazze irregolarmente delimitate, nelle quali restano incluse isole di tessuto cutaneo relativamente sane, con capillari giganti che emergono come teste di spillo nei settori “malati”. Nella gran parte dei casi l’atrofia bianca si iscrive sul terreno distrofico-discromico proprio della dermo-ipodermite siderinica conosciuta anche come “dermatite oca”. Spesso associata sia a quadri severi di lipodermatosclerosi sia a lesioni ulcerative flebostatiche, può precedere anche di anni la complicanza ulcerativa. Sedi elettive sono le porzioni distali della gamba, con predilezione delle superfici mediali segnatamente per la regione malleolare e sottomalleolare (Fig. 4). Si riscontra più frequentemente nelle donne che negli uomini, quasi esclusivamente in gambe affette da grave IVC.



Fig. 4: Atrofia bianca

La vera atrofia bianca va sempre distinta da cicatrici o da depigmentazione su varici o su siderosclerosi (la cosiddetta “pseudo-atrofia bianca”)⁵.

La manifestazione clinica finale e più grave e invalidante dell’insufficienza venosa cronica è rappresentata dalla lesione ulcerativa (classi C5-C6 che identificano rispettivamente la lesione flebostatica cicatrizzata e quella in fase attiva).

Dal punto di vista clinico, la *forma* delle ulcere venose è in genere rotondeggiante o ovalare, comunque irregolare; talvolta può assumere aspetti bizzarri. La *grandezza* è estremamente variabile, da pochi millimetri a forme fagedeniche, così come il *numero* (le

ulcere venose sono di solito uniche, ma possono essere anche multiple, confluenti). I *bordi* sono irregolari e frastagliati, spesso callosi. Si estendono raramente in profondità sino alla fascia muscolare o al piano osseo. Il *fondo* può essere granuleggiante o fibrinoso, raramente necrotico. Nelle ulcere estese di vecchia data si possono rinvenire sul fondo microcalcificazioni⁶ (Fig. 5).



Fig. 5: Ulcera venosa con margini callosi e sopraelevati, fondo fibrinoso, su area di lipodermatosclerosi

In conclusione: La diagnosi di MVC si basa sostanzialmente sulla clinica delle manifestazioni obiettive e su una anamnesi accurata. Le manifestazioni cliniche, i quadri anatomici e i profili etiologici e fisiopatologici possono essere correttamente rilevati ed inquadrati dalla applicazione del sistema classificativo CEAP che consente una buona appropriatezza dell'indirizzo diagnostico. Tale strumento classificativo costituisce dunque utile supporto ad un corretto ed appropriato indirizzo diagnostico (al quale si può giungere partendo dalle semplici ma sempre valide manovre della semeiologia classica di "attivazione" del sistema venoso eseguita sia in clino- che in ortostatismo fino ad arrivare agli esami strumentali ad ultrasuoni e alla diagnostica per immagini).

La correttezza della diagnosi consente un coerente ed appropriato percorso terapeutico nel rispetto dei rapporti costi/benefici, attraverso la prescrizione mirata di norme comportamentali, posturali e di stile di vita, di presidi elastocompressivi, di terapia farmacologica sistemica e topica, di trattamenti chirurgici e/o di diverse opzioni terapeutiche⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. J Vasc Surg 1995; 21: 635-45.
2. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. J Vasc Surg 2004; 40: 1248-52.
3. Meissner et al. Primary chronic venous disorders. J Vasc Surg 2007; 46: 54S-67S.
4. Chatard H. Note sur la généralisation d'un eczéma de jambe. Phlébologie 1979; 32: 347.
5. Bassi G. Compendio di terapia flebologica. Torino: Minerva Medica, 1986.
6. Guarnera G. Ulcere vascolari degli arti inferiori. Torino: Minerva Medica, 2015
7. Mollo P.E. Lo score clinico. In: La Sindrome post trombotica. Flebologia Oggi (Ed. Minerva Medica) 2016; 3: 27-34.

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

Prof. Giorgio Guarnera, U.O. Chirurgia Vascolare Aurelia Hospital, Roma

Dott. Luca Guarnera, "Sapienza" Università di Roma

Dott. Salvino Bilancini, Massimo Lucchi, Gabriella Lucchi, Sandro Tucci, Angiologia Medica, Centro J.F. Merlen, Frosinone.

Per la corrispondenza: pierluigi.mollo@libero.it

La patologia del circolo venoso profondo: Sindrome Post Trombotica

A. M. Paolucci

La Sindrome Post Trombotica (SPT) è una condizione cronica, che insorge come complicanza di una trombosi venosa profonda (TVP) degli arti inferiori; ed ha una incidenza variabile dal 20 al 50% dei casi dopo TVP. La SPT è più frequente nel sesso femminile con un rapporto di 3:1. Può diventare molto invalidante, specialmente nelle fasi più avanzate ed è causa di costi elevati per la società e la sanità¹. Quando insorge una TVP, il sangue per superare l'ostacolo utilizza vie alternative forzando controcorrente il sistema delle vene perforanti e del circolo superficiale.

Nella SPT l'incontinenza delle vene perforanti merita una valutazione a parte per il ruolo che essa riveste.

L'incontinenza delle vene perforanti può avere origine dal basso: per l'ipertensione venosa nel tratto di vena profonda a monte del tratto occluso, per estensione della TVP alle perforanti stesse e successiva incontinenza che da ricanalizzazione; dall'alto: in seguito a ricanalizzazione².

La fisiopatologia della SPT non è completamente nota, tuttavia fattori importanti per il suo manifestarsi sono l'ostruzione venosa, il reflusso e la disfunzione della pompa muscolare del polpaccio.

La pompa muscolare del polpaccio, in condizioni fisiologiche, durante la deambulazione contrasta la pressione idrostatica e contribuisce anche al ritorno del sangue venoso al cuore (purché le valvole siano integre). Quando avviene una ostruzione venosa profonda, nella fase iniziale e subacuta, la pompa muscolare favorisce il compenso emodinamico, in quanto l'energia impressa dalla contrazione muscolare favorisce lo spostamento del sangue verso le vene superficiali (libere e a bassa resistenza), contribuendo alla formazione del circolo collaterale e successivamente implementa il circolo stesso aumentandone la portata.

In tal modo si riduce la pressione venosa deambulatoria e le resistenze e si ha una situazione di compenso emodinamico. Il circolo collaterale progressivamente si dilata e si sfianca con conseguente insufficienza valvolare e reflusso superficiale; questo si va a sommare al reflusso profondo da ricanalizzazione con formazione di shunt veno-venosi. Nella fase di cronicizzazione, in presenza di entrambi reflussi, superficiale e profondo, l'energia impressa dai muscoli del polpaccio ai vasi non riesce più ad ostacolare la stasi, ma potenzia e alimenta gli shunt stessi creando un circolo vizioso che favorisce lo scompenso emodinamico.

Il trombo in un periodo di tempo variabile da 6 a 12 mesi subisce un processo di rimaneggiamento che può determinare ricanalizzazione completa della vena con restitutio ad integrum, oppure con danno della vena e dell'apparato valvolare³. Altre volte la ricanalizzazione è parziale con permanenza di residuo trombotico; infine il trombo può persistere senza segni di ricanalizzazione con sviluppo di circolo collaterale più o meno valido. In base alla differente evoluzione del trombo si può quindi determinare una SPT da Ricanalizzazione, da Ostruzione, Restrittiva e nel tempo si potrà sommare ad esse anche

una sindrome da Supplenza legata allo sfiancamento del circolo vicariante. Si potranno inoltre avere dei quadri misti da associazioni delle precedenti². In ogni caso si verifica una condizione di ipertensione venosa profonda. L'ipertensione venosa ortostatica porterà a stasi macrocircolatoria che a sua volta determinerà una stasi micro-circolatoria con danno endoteliale ed infine infiammazione tessutale⁴.

La SPT è caratterizzata da un complesso di segni clinici e di sintomi che corrispondono alle classi più avanzate della classificazione CEAP (dall'acronimo C=clinica; E=eziologia; A=anatomia P=fisiopatologia)⁵.

I segni sono costituiti dall'edema, dalla iperpigmentazione cutanea, dall'eczema da stasi, dalla lipodermatosclerosi, dalla atrofia bianca di Milian ed infine dalla manifestazione più severa che è l'ulcera venosa (Figura 1)⁶. Analizziamo i segni singolarmente: l'edema venoso consiste in un accumulo di liquido nello spazio interstiziale al III inferiore di gamba. È monolaterale, inizialmente comprimibile e riducibile con il riposo ad arti sollevati e, nelle fasi più avanzate, diventa più consistente, doloroso, non riducibile (quando si ha la compromissione del circolo linfatico). Le modificazioni cutanee comprendono la iperpigmentazione cutanea per deposito di emosiderina (derivante dalla lisi dei globuli rossi stravasati nell'interstizio); l'eczema da stasi, manifestazione cutanea caratterizzata da presenza di vescicole essudanti, oppure da aree eritemato-squamose fortemente pruriginose, può essere localizzato alla caviglia ma si può diffondere anche alla gamba o in altre zone. Altra manifestazione cutanea è la lipodermatosclerosi che è un indurimento irreversibile della cute e del tessuto sottocutaneo per fibrosi, con formazione di aree circoscritte di indurimento oppure, con formazione di un manicotto al III inferiore di gamba che comprime ulteriormente i vasi peggiorando la stasi. Altra manifestazione cutanea è l'atrofia bianca di Milian, espressione di un severo stato ipossico locale, è caratterizzata dalla formazione di un'area cutanee atrofica e biancastra circondata da cute discromica. Infine manifestazione più grave della SPT è l'ulcera venosa che è una soluzione di continuo con perdita di sostanza che interessa la cute e il tessuto sottocutaneo, ha scarsa tendenza alla guarigione e recidiva con facilità. I sintomi della SPT sono caratterizzati dal dolore tensivo a carico degli arti inferiori la cui gravità può arrivare fino alla claudicatio venosa. Quest'ultima si verifica nella SPT ostruttiva in cui la scarsa ricanalizzazione venosa e lo scarso circolo collaterale sono responsabili della manifestazione. La claudicatio venosa consiste in un dolore di tipo crampiforme, tensivo, gravativo che compare al polpaccio o alla coscia, spesso associato ad aumento di volume dell'arto. Tale manifestazione recede con il riposo ad arti sollevati e può persistere anche a lungo determinando una riduzione della qualità di vita del paziente. Altri sintomi sono prurito, crampi e parestesie.

La diagnosi è prevalentemente clinica e viene posta in pazienti che hanno avuto una TVP e in cui si manifestano segni e sintomi di SPT. Per la diagnosi, la valutazione della gravità e progressione della SPT è stato validato lo score di Villalta che è costituito da 5 sintomi e da 6 segni (ai quali viene dato un punteggio) e dalla presenza o assenza di ulcera venosa che, di per sé, indica una SPT grave come indicato nella Tabella 1⁷. In base allo score di Villalta si delinea una SPT lieve con punteggio 5-9; moderata con punteggio 10-14; grave con punteggio superiore o uguale a 15 o in presenza di lesione trofica. L'EcocolorDoppler venoso viene utilizzato nella SPT per rilevare caratteristiche morfologiche (sede, estensione ed eventuale presenza di residui trombotici della pregressa TVP) e la presenza di reflussi venosi profondi, su vene perforanti o su vene

superficiali. Fattori predittivi per lo sviluppo di SPT sono sede prossimale della TVP, recidive di TVP, scarsa qualità della terapia anticoagulante nei primi 3 mesi dall'evento acuto, residua ostruzione o ricanalizzazione parziale o reflusso iliaco femorale e gravità dei sintomi ad un mese dall'evento, inoltre età, e presenza di varici.

Figura 1 : Segni della Sindrome post-trombotica

Iperpigmentazione



Eczema da stasi



Atrofia bianca di Milian



Lipodermatosclerosi



Ulcera



Tabella 1: SCORE DI VILLALTA PER LA SPT

Sintomi e segni clinici	Nessuno	Leggero	Moderato	Grave
SINTOMI				
Dolore	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Crampi	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Pesantezza	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Parestesie	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Prurito	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
SEGNII CLINICI				
Edema pretibiale	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Indurimento cutaneo	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Iperpigmentazione	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Rossore	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Ectasia venosa	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Dolore alla compressione del polpaccio	0 punti	1 punto	2 punti	3 punti
Ulcera venosa	Assente	Presente		

I punti vengono sommati in uno score complessivo (range 0-33). La SPT è definita da un punteggio ≥ 5 o dalla presenza di ulcera venosa. *La SPT è classificata come Lieve se il punteggio di Villalta è 5-9, Moderata per un punteggio 10-14 e Grave per un valore ≥ 15 o se è presente un'ulcera venosa.* Per utilizzare lo score di Villalta come misura continuativa, si raccomanda che ai pazienti classificabili come affetti da una SPT grave esclusivamente sulla presenza di ulcera venosa (con uno score di Villalta < 15) venga assegnato un punteggio di 15.

Per stratificare il rischio del singolo paziente di sviluppare la SPT è stato proposto e validato ultimamente il Maastrich-Padua score⁸. Questo modello viene applicato nella fase

acuta (dopo 2-3 settimane dalla trombosi venosa profonda) e nella fase subacuta (dopo sei mesi dalla TVP) nei soggetti che non hanno sviluppato sindrome post trombotica. Si valutano alcuni parametri (età > 56 anni, indice di massa corporea > 30, presenza di varici, sesso, fumo, TVP provocata, trombosi iliaco-femorale e familiarità per trombosi) ai quali viene dato un punteggio, in base al quale si delineano 3 livelli di rischio di sviluppo di SPT a 6 mesi. Dopo 6 mesi a questi parametri vengono aggiunte altre variabili quali la presenza di trombo residuo, i valori di alcuni marker infiammatori e qualità della terapia anticoagulante nei primi tre mesi. In base ai suddetti parametri si individuano 3 diversi livelli di rischio di sviluppo di SPT.

Tale modello in due fasi ha il potenziale di migliorare la cura del paziente e ridurre i costi. La terapia della SPT ha lo scopo di rallentarne la progressione verso le fasi più avanzate e di agire sulle possibili cause di peggioramento.

BIBLIOGRAFIA

1. Agus G.B, Allegra C, Arpaia G, De Franciscis F, Gasabarro. Linee Guida del Collegio Italiano di Flebologia – Revisione. Acta Phlebologica 2013; 14: Suppl 1, No 2.
2. Bilancini S, Lucchi M. Le varici nella pratica quotidiana. Torino: Minerva Medica, 1991.
3. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016; 2016: 413-8.
4. Raffetto JD. Dermal pathology, cellular biology, and inflammation in chronic venous disease. Thromb Res 2009; 123 (Suppl 4); S66-S71.
5. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification: “Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement”. J Vasc Surg 2004; 40: 1248-52.
6. Meissner MH, Eklöf B, Smith PC, et al. Secondary chronic venous disorders. J Vasc Surg 2007; 46, Suppl S: 68S-83S.
7. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. J Thromb Haemost 2009; 7: 879-83.
8. Amin E, Van Kuijk MJ, Joore MA, Prandoni P, Cate H, Cate-Hoek A J. Development and validation of a practical two-step prediction model and clinical risk score for post-thrombotic syndrome. Thromb Haemost 2018; 118: 1242-9.

Dott.ssa Antonella Maria Paolucci, Asl Roma1

Per la corrispondenza: d.ssapaolucci@libero.it

Il dolore pelvico cronico

O. Sizzi, A. Rossetti

Il dolore è “un'esperienza sensoriale ed emotiva sgradevole associata a un danno reale o potenziale dei tessuti o descritta dal soggetto come tale”¹.

Il dolore può presentarsi in modo acuto o cronico. Il dolore acuto è sempre sintomo di un danno tissutale, è proporzionato all'entità del danno ed ha una funzione riparativa. Come tale deve essere immediatamente diagnosticato e trattato. Il dolore cronico, invece, non ha alcuna funzione e può durare anche dopo che la causa è regredita.

Il dolore cronico quindi diventa la malattia stessa.

Il dolore pelvico cronico si definisce come tale quando è localizzato ai quadranti addominali inferiori e dura da almeno 6 mesi. Può essere ciclico o non ciclico, spontaneo o indotto, prevedibile o imprevedibile. Si può presentare sotto forma di dismenorrea, di dispareunia profonda o di dolore pelvico intermestruale.

L'associazione del dolore pelvico cronico con i disturbi psicologici è dovuta al fatto che il dolore può deprimere l'umore così come che la depressione può esaltare la percezione del dolore stesso².

La prevalenza di questo problema negli USA riguarda il 15% delle donne fra i 15 e i 50 anni valutate nell'arco di 3 mesi³ e porta a una decisione chirurgica nel 20% delle isterectomie e nel 40% delle laparoscopie⁴.

Il dolore pelvico cronico può prendere origine da qualsiasi organo o struttura del basso addome o dai muscoli e ligamenti del bacino e spesso la causa è multifattoriale.

Si valuta che per il 50-80% prenda origine dalla dismotilità intestinale (sindrome del colon irritabile), per il 5-10% da cause urologiche (inclusa la cistite interstiziale), per il 5-10% da endometriosi, adenomiosi e aderenze pelviche, e per il 30-50% dipenda da fattori multipli associati, non sempre identificabili. Il varicocele pelvico, la flogosi pelvica e le ernie sono altre cause di dolore pelvico cronico, con una prevalenza relativa poco nota.

È stato particolarmente studiato il meccanismo centrale e periferico del dolore pelvico cronico nell'endometriosi, allo scopo di sapere meglio come trattare queste pazienti.

Infatti, a parità di stadio di malattia le pazienti possono lamentare un dolore molto diverso, dipendente non solo dalle dimensioni delle lesioni, ma anche da come queste interagiscono con le fibre nervose sensitive, il sistema nervoso autonomo e il sistema nervoso centrale⁵.

La paziente con endometriosi può avere un dolore nocicettivo (dovuto alla flogosi cronica), una componente neuropatica (da alterazioni del sistema nervoso) o da una combinazione di entrambi. L'aspetto psicologico, il quadro ormonale e lo stress modulano ulteriormente la percezione individuale del dolore⁵.

La percezione del dolore è determinata da

1. Stimolazione dei nocicettori
1. Trasmissione attraverso le sinapsi, che esercitano un "gate control"
2. Modulazione del dolore esercitata a livello del sistema nervoso centrale
3. Riferimento viscerosomatico.

La sensazione dolorosa viscerale è generalmente determinata da distensione e infiammazione. A livello viscerale vi è una scarsa densità di nocicettori, ma vi sono nocicettori silenti i quali vengono attivati da una stimolazione prolungata, che può portare a iperalgesia (cioè ad aumentata risposta ad uno stimolo che è normalmente doloroso) e all'espandersi dell'area di percezione dolorosa.

La trasmissione del dolore avviene attraverso fibre C demielinizzate che viaggiano nella colonna intermedio-laterale del midollo spinale attraverso il mesencefalo fino al talamo e alla corteccia cerebrale, ove raggiunge due diverse regioni cerebrali:

- la corteccia somato-sensitiva (localizzata dietro il solco precentrale), che determina la natura discriminativa del dolore (per cui la localizzazione e l'intensità del dolore diventano consci);
- il sistema frontale- limbico (localizzato tra il talamo, il corpo calloso e il lobo frontale), che determina la componente emozionale del dolore.

Non sempre, però, il dolore è percepito nella stessa sede da cui ha origine la noxa patogena. Il dolore può anche essere riferito a sedi diverse. Il dolore riferito è determinato dalle sinapsi tra le fibre nervose sensitive afferenti viscerali e i nervi somatici nella stessa colonna dorsale, che fanno percepire il dolore come originato a distanza dalla zona viscerale coinvolta.

Inoltre accade che le sinapsi tra afferenti viscerali e motoneuroni ventrali possano provocare la contrattura riflessa della muscolatura dipendente da quei motoneuroni, con conseguente stimolazione di nocicettori muscolari e mialgia del pavimento pelvico. La contrattura muscolare riflessa inizialmente ha una funzione antalgica, ma nel tempo può diventare essa stessa fonte del dolore. Pertanto, è utile durante la visita di pazienti affette da dolore pelvico cronico iniziare dalla palpazione dei muscoli pubo-rettali e esplorare la dolorabilità dei muscoli psoas e piriforme, che possono essere sede di contrattura riflessa.

Gli impulsi nervosi, inoltre, tramite le sinapsi possono viaggiare in senso antidromico lungo fibre sensitive afferenti e raggiungere i recettori sensitivi di aree distanti dall'origine del dolore, liberando neurotrasmettitori ad effetto flogogeno, che provocano vasodilatazione, edema, eritema e dolore (c.d. allodinia, cioè dolore provocato da stimoli tattili o termici che sono abitualmente innocui). Questo meccanismo può spiegare la frequente concomitanza di vestibolite e cistite interstiziale in pazienti con dolore pelvico cronico.

Attraverso questi meccanismi, mediati da citochine, fattori di crescita e chemochine, le cellule immunitarie (i mastociti) possono provocare una "sensibilizzazione periferica" dei

nervi ed evocare meccanismi di feed-back che amplificano l'infiammazione locale e il dolore⁵. Bisogna anche tenere presente che nelle lesioni endometrioidiche si verifica una neuroangiogenesi, ma anche una tendenza a denervarsi dal sistema simpatico, a cui consegue un mancato controllo sulla risposta infiammatoria. Gli estrogeni intervengono stimolando la neuroangiogenesi del sistema sensitivo e parasimpatico⁶.

Il sistema nervoso centrale interviene nella trasmissione del dolore modulandone la percezione attraverso vie discendenti e formando a livello di ogni sinapsi dei "gates", che però, col perdurare del dolore, tendono a rimanere sempre più aperti con conseguente esaltazione della percezione dolorosa. Tale meccanismo rende spesso il dolore pelvico cronico sproporzionato alla causa che lo ha generato e talvolta persistente anche dopo la cessazione della stessa noxa. Si determina così una "sensibilizzazione centrale", per cui la paziente diventa più sensibile agli stimoli periferici dolorosi o addirittura indipendente da questi, con meccanismi di memoria⁷.

Le recenti nuove tecniche di neuroimaging consentono di identificare l'attivazione di vie e di aree del sistema nervoso centrale implicate nell'elaborazione del dolore nelle pazienti con endometriosi sintomatica, attivazione che manca nelle pazienti che non hanno dolore. In particolare è stata studiata la zona grigia periacqueduttale, che svolge un ruolo chiave nelle vie discendenti modulatrici del dolore^{8,9}.

Anche la depressione conseguente al persistere del dolore può ridurre la modulazione e accentuarne la percezione.

Talvolta nell'endometriosi si determina una sensibilizzazione del dolore fra diversi organi pelvici, intestino, apparato urinario e sedi diverse dell'apparato genitale, tale per cui la localizzazione specifica del dolore diventa difficile e tutto confluisce in un dolore pelvico cronico indiscriminato. Questo si spiega con il fatto che le terminazioni sensitive di un neurone possono innervare due organi diversi.

Dal punto di vista endocrino, oltre al ruolo ben noto degli estrogeni e del progesterone, potrebbe avere un ruolo nella percezione del dolore anche la depressione del sistema ipotalamo ipofisi surrene che si riscontra nelle pazienti con endometriosi¹⁰.

La complessità dei meccanismi periferici e centrali nella genesi del dolore pelvico cronico dell'endometriosi spiegano come la terapia debba essere indirizzata su diversi bersagli periferici, come alcune terapie, indirizzate alla periferia, non abbiano effetto sul dolore centrale e come, nel tempo, il dolore diventi sempre più difficile da trattare e talvolta persista anche dopo un trattamento chirurgico adeguato della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Mersky H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994.
2. Doan BD, Wadden NP. Relationships between depression symptoms and description of chronic pain. Pain 1989; 36: 75-84.

3. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, Lipschutz RC, Steege JF. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life and economic correlates. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 321-27.
4. Howard FM. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48: 357-87.
5. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 595-606.
6. McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, Mueller MD. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 1-10.
7. Malykhina AP. Neural mechanisms of pelvic organs cross-sensitization. *Neuroscience* 2007; 149: 660-72.
8. Ren K, Dubner R. Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. *Mol Neurobiol* 2007; 35: 224-39.
9. As-Sanie S, Harris RE, Napadow V et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *Pain* 2012; 153: 1006-14.
10. Petrelluzzi KF, Garcia MC, Petta CA, Grassi-Kassisse DM, Spadari-Bratfisch RC. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress* 2008; 11: 390-97.

Dott.ssa Ornella Sizzi, Medico Chirurgo, Specialista in Ostetricia, Aurelia Hospital, Roma

Dott. Alfonso Rossetti, Medico Chirurgo, Specialista in Ostetricia, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: alfonso.rossetti@alfamedica.it

La terapia compressiva con bendaggio

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

La terapia compressiva con Bendaggio risale ai tempi di Ippocrate, nel terzo secolo AC, ma si è sviluppata ed ha raggiunto la sua piena efficacia e standardizzazione scientifica e tecnica nel secolo scorso.

Possiamo dividere le bende in Anelastiche ed Elastiche.

Le prime hanno una estensibilità da 0 al 40%, le seconde si dividono in bende a corta estensibilità (40-70%), media estensibilità (70-140%) e lunga estensibilità (oltre il 140%).

Le bende anelastiche agiscono quando il muscolo sottostante si contrae aumentando di volume, a questo punto la benda crea una contropressione dall'esterno che si esplicherà soprattutto sulle vene sottofasciali, ma solo quando il Paziente si muove o cammina (compressione da lavoro), mentre a riposo darà una compressione molto inferiore. La differenza tra la compressione da lavoro e quella a riposo ci darà l'indice di rigidità (stiffness) della benda. Questo indice dovrà essere maggiore o uguale a 10 per poter definire una benda anelastica. Ne consegue che questo bendaggio sarà tanto più efficace quanto più il Paziente sarà mobile e camminerà, mentre in un Paziente allettato o quando il Paziente è a letto la compressione sarà bassa. Questo determina due cose: questo bendaggio sarà molto ben tollerato durante il riposo notturno, ma sarà realmente efficace solo in un Paziente mobile.

La benda elastica invece, per le sue caratteristiche sarà portata a tornare nella sua situazione iniziale dopo la tensione e ad accompagnare l'aumento di volume del muscolo durante la contrazione. Per cui la sua pressione si eserciterà di più a Paziente fermo che deambulante (compressione a riposo).

Quindi l'indice di rigidità di una benda anelastica sarà molto alto e quello di una benda elastica molto basso. Ne consegue che la benda elastica sarà più efficace in un Paziente che non cammina o cammina molto poco, laddove la benda anelastica funziona poco. D'altro canto, però, sarà male tollerata da un Paziente allettato, proprio perché la sua compressione in tale circostanza sarà massimale e, quindi, fastidiosa.

Altro dato importante è che la benda rigida agisce principalmente sulle vene sottofasciali e quella elastica sulle sopra fasciali. Pertanto la prima sarà indicata laddove la compressione deve essere attiva principalmente in profondità (edemi duri, disturbi trofici cutanei) e la seconda dove la compressione deve agire maggiormente sui piani superficiali (edemi molli, varici non complicate).

Il bendaggio ha quindi numerose indicazioni nella Malattia Venosa Cronica:

- Edema molle (benda elastica)

- Edema compatto (benda rigida)
- Varici non complicate (benda elastica)
- Epidermite da stasi (benda rigida)
- Dermo ipodermite (benda rigida)
- Ulcera venosa (benda rigida o bendaggio multistrato)
- Varicorragia (benda rigida)
- Flebodinia (benda rigida).

Anche nella Trombosi Venosa Profonda ed in quella Superficiale il bendaggio è inalienabile.

Abbiamo parlato di bendaggio multistrato; questo è costituito da due o più bende sovrapposte elastiche ed anelastiche onde ottenere una compressione ottimale sia a riposo che da lavoro. Purtroppo è complesso da effettuare, costoso e talora mal tollerato dal Paziente, perciò lo si riserva alle ulcere venose più gravi ed estese.

Il bendaggio può essere fisso o mobile. Entrambi sono validi, ma hanno pregi e difetti ed indicazioni diverse.

Bendaggio fisso: è universalmente il più usato, ha il pregio di essere effettuato sempre da una persona esperta (Angiologo, Chirurgo Vascolare o Infermiere e Fisioterapisti dedicati). Ha una compressione omogenea e stabile. I difetti sono legati alla presenza di abbondante essudazione, prurito o ulcera clinicamente infetta, perché non permette una medicazione giornaliera della cute in caso di epidermite e deve essere cambiato molto spesso in caso di ulcera infetta e molto essudante con aumento notevole dei costi.

Il bendaggio mobile è comodo perché permette una medicazione giornaliera, una detersione ottimale dell'essudato ed un controllo giornaliero dell'ulcera. Il rovescio della medaglia è che deve essere istruito un familiare del Paziente e che durante la sua curva di apprendimento il bendaggio può essere male applicato e quindi inefficace.

Va da sé che il bendaggio fisso deve necessariamente essere anelastico perché permane 24 ore su 24, mentre il bendaggio mobile può essere elastico, ove indicato, perché si toglie in clinostatismo.

In caso di edema voluminoso, nel primo periodo il bendaggio fisso deve essere rinnovato ogni 3-4 giorni perché la rapida riduzione dell'edema lo renderà presto inefficace.

Sul tema della coesistenza di una arteriopatia ostruttiva periferica vi è una "querelle" ancora non risolta. Si è passati da un veto assoluto al bendaggio anche per arteriopatie lievi ad atteggiamenti molto più aperti dopo una serie di studi che hanno dimostrato che il bendaggio non riduce il flusso ematico in maniera significativa.

Nell'ultima Consensus Conference (settembre 2018) si è convenuto che per un ABI fino a 0,8 non vi sono problemi, da 0,5 a 0,8 una compressione intorno ai 25 mmHg è ben tollerata. Al di sotto di 0,5 la valutazione va fatta caso per caso sulla base soprattutto della clinica del Paziente, ma il bendaggio deve essere solo anelastico, eseguito da personale altamente qualificato, un controllo stretto del Paziente è obbligatorio e lo specialista deve

essere sempre disponibile ad intervenire. A nostro parere un bendaggio mobile sarebbe sempre preferibile a quello fisso perché una eventuale sua eliminazione sarebbe più rapida.

Nel complesso il bendaggio è un'arme inalienabile nel trattamento della Malattia Venosa Cronica e delle sue complicanze, esso deve essere bagaglio culturale e tecnico imprescindibile per chi si occupa di Flebologia, ma anche di Patologia Vascolare in generale.

Naturalmente non si può prescindere da una esatta indicazione, una corretta posologia della compressione ed una più che precisa esecuzione, perché il bendaggio è come un farmaco e come tale deve essere utilizzato.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Bassi G, Stemmer R. Traitements mécaniques fonctionnelles en phlébologie. Padova: Piccin, 1983.

Cornu-Thénard A. La terapia elastocompressiva. La Pressoterapia con bende e calze elastiche. In: Bilancini S, Lucchi M. Le varici nella pratica quotidiana. Torino: Minerva Medica, 1991; 335-60.

Mariani F, Macciò A, Aloï TL. Compression Therapy. Consensus Conference on Compression Therapy. Poggibonsi (SI): Airali, 2018.

Partsch H, Rabe E, Stemmer R. Traitement compressif des membres. Paris: Editions Phlébologiques Françaises, 2000.

Dott. Salvino Bilancini, Dott. Massimo Lucchi, Dott. Sandro Tucci, Centro Studi Malattie Vascolari J.F. Merlen, Frosinone

Prof. Giorgio Guarnera, Aurelia Hospital, Roma

Dott. Pierluigi Edgard Mollo, Casa di Cura INI, Divisione Città Bianca, Veroli, Frosinone

Dott.ssa Federica Pomella, Servizi Territoriali di Angiologia, ASL Frosinone

Per la corrispondenza: maxlucchi@libero.it

Prescrizione della calza elastica

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

La compressione è la chiave di volta dei trattamenti della malattia venosa cronica (MVC) e linfatica. È spesso sottostimata, addirittura francamente ignorata da molti medici, spesso mal curata, mal dimostrata e mal spiegata ai pazienti, che rischiano così di rinunciare al trattamento più adeguato alla propria patologia.

La compressione con calza elastica è indicata nelle seguenti circostanze^{1, 2}:

- MVC in tutti i suoi stadi (in prima istanza o dopo bendaggi);
- Linfedema (dopo riduzione dell'edema);
- Trombosi venosa profonda e superficiale (eventualmente dopo bendaggio);
- Prevenzione della TVP;
- Prevenzione o Terapia SPT;
- In chirurgia venosa e scleroterapia.

Le calze elastiche si caratterizzano per:

- Forza di compressione
- Rigidità del tessuto
- Differenti taglie e lunghezze
- Materiali utilizzati³.

Negli stadi iniziali della MVC sono solitamente utilizzate le **calze cosiddette preventive** o di supporto. Hanno una compressione decrescente dalla caviglia a salire, sono utilizzate principalmente per alleviare i sintomi e segni degli arti inferiori dei pazienti nelle fasi iniziali CEAP, o nei soggetti con uno o più fattori di rischio (familiarità, sedentarietà, uso di contraccettivi orali...). Hanno una trama spesso a nido d'ape ed una pressione alla caviglia compresa fra 12-15 mm Hg (dette anche 70 den) o fra 15 e 18 mm Hg (140 den). La pressione è decrescente dalla caviglia verso l'alto.

Le calze terapeutiche assicurano una compressione alla caviglia dai 18/20 mmHg in su, con andamento decrescente verso il polpaccio e la coscia. Le principali classi di compressione sono: KL1:18/21 mmHg, KL2:23/32 mmHg, KL3:34/46 mmHg. Si utilizzano per le classi CEAP da 3 a 6³. Esistono di diversa tipologia per essere adattate al maggior numero di esigenze possibili:

- *arti inferiori*: Collant, Gambaletti, Monocollant (anche gestante), Autoreggenti. Tutti con Punta aperta o Punta chiusa.
- *arti superiori*: Tutore bracciale (con guanto o senza).

Le calze elastiche possono anche essere confezionate su misura. La Trama è di due tipi:

- *trama piatta*: è una trama tessuta longitudinalmente, tende quindi a rimanere «dritta»

sull'arto e a «slittare» meno. Viene utilizzata soprattutto nei linfedemi o negli arti con irregolarità (pieghe, deformazioni, etc.);

- *trama circolare*: è una trama tubolare e sale «a spirale» (per cerchi concentrici), quindi indicata nei flebedemi su arto regolare; infatti su arto irregolare e con solchi può creare dei cingoli, introflettendosi nelle irregolarità.

Le calze cosiddette Antitrombo (Calza Coscia) hanno una forza di compressione di 18 mm Hg e vengono usate per la prevenzione della Trombosi Venosa perioperatoria, ma talora si dimostrano un'arma a doppio taglio poiché in arti anche modicamente dismorfici alla radice della coscia si arricciano facendo un cingolo e potendo determinare una Trombosi di varici di coscia per "Strozzamento". Sono indicate solo a letto. Perdono presto la forza di compressione con possibilità di uso limitato nel tempo.

Per le calze di supporto le misure normalmente vengono date in base al numero della scarpa. Esiste anche la possibilità di collant calibrati per un bacino troppo largo rispetto alla circonferenza delle gambe.

Per le calze terapeutiche è essenziale prendere la circonferenza alla caviglia, al polpaccio ed alla coscia e la lunghezza dell'arto inferiore (possibilmente in ORTOSTATISMO); per l'arto superiore la circonferenza del polso, del braccio, del dorso della mano e delle dita. La prescrizione di una calza è data da tutte queste misurazioni e dalla forza di compressione. La forza di compressione necessaria normalmente aumenta nella MVC in maniera graduale arrivando alla pressione ottimale di 40 mmHg per gli stadi 4 B, 5, 6. Se la circonferenza alla caviglia supera i 27 cm, per la legge di Laplace la forza di compressione effettivamente esercitata sarà progressivamente minore con l'aumentare della misura e quindi si dovrà prescrivere una calza con compressione superiore a quella prevista per lo stadio CEAP in oggetto⁴. Le compressioni possono essere ottenute anche sovrapponendo due calze una sopra l'altra: due calze da 18 mm Hg daranno una compressione di 36 mm Hg. Esistono in commercio kit con doppia calza già preparati allo scopo. Sono artifici utili per applicare una calza adeguata a chi ha problemi ad infilare la calza più dura per esempio per artrosi delle mani. Esistono anche dispositivi per facilitare l'infilaggio o calze con chiusura lampo posteriore allo stesso scopo. Tuttavia queste ultime non hanno mantenuto le aspettative, perché il punto più difficoltoso nel mettere la calza è il passaggio della caviglia al tallone che ha una circonferenza quasi doppia mentre la lampo è al polpaccio dove serve meno. Per la scelta del modello di calza è necessario individuare la corretta patologia. Gambaletto per patologia solo di gamba, calza lunga o monocollant per patologie che si estendono verso l'alto. Per gli edemi (di qualsiasi natura) si prescriverà una calza più leggera per gli edemi lievi e/o molli, più forte per edemi cospicui o duri anche se modesti. Per migliorare la durata della calza questa va lavata e trattata come un golfino di lana: acqua fredda, sapone neutro, non stirata né appesa, non esposta al sole o fonti di calore. Una particolare attenzione va data alla ricerca di una concomitante Arteriopatia ostruttiva. Se presente viene sconsigliato l'uso per IPS inferiore a 0,6. Se PA alla caviglia inferiore a 80 mmHg si può dare una calza elastica di 8-16 mm Hg (accordo professionale). È utilizzabile bendaggio anelastico per valori bassi ma da personale esperto. Da rimuovere comunque in caso di dolore.

In conclusione bisogna individuare il tipo di calza e di compressione adeguata per: tipo di patologia, tipo di arto, tipo di paziente. È essenziale prendere correttamente tutte le

misurazioni necessarie (circonferenze e lunghezza dell'arto). Importante l'aderenza del paziente alla prescrizione:

“ADERENZA: è il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante”.

I principali motivi di scarsa osservanza o aderenza sono:

- caratteristiche estetiche;
- costo;
- durata;
- calzabilità;
- scarsa informazione e sorveglianza (non ultimo per importanza).

Il solo informare ed istruire il paziente all'uso della calza migliora l'aderenza al trattamento di circa il 30%.

In conclusione possiamo affermare che:

- il trattamento compressivo è una terapia sintomatica e non eziologica;
- tuttavia è una efficacissima terapia flebolinfologica;
- un'arma considerevole per la sua rapidità di azione.

Rovescio della medaglia:

- non è facile da prescrivere e da far accettare al paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Agus GB, Allegra C, Arpaia G, et al. Linee Guida Collegio Italiano di Flebologia. Revisione 2013. Acta Phlebol 2013; 14, Suppl. 1: 1-160.
2. Mariani F, Macciò A, Aloï TL. Compression Therapy. Consensus Conference on Compression Therapy. Airali, 2018.
3. Gardon-Mollard C. La Contention Médicale. Paris: Masson, 1999.
4. Bilancini S, Lucchi M, Lucchi G. In-vivo study on the force of the pressure exerted by below-knee compression stockings. Acta Phlebol 2015; 16: 37-9.

Dott. Massimo Lucchi, Dott. Salvino Bilancini, Dott. Sandro Tucci, Centro Studi Malattie Vascolari J.F. Merlen, Frosinone

Prof. Giorgio Guarnera, Aurelia Hospital, Roma

Dott. Pierluigi Edgard Mollo, Casa di Cura INI Città Bianca, Veroli (FR)

Dott.ssa Federica Pomella, Servizi Territoriali di Angiologia, ASL Frosinone

Per la corrispondenza: maxlucchi@libero.it

ECM: Novità in tema di malattia venosa cronica (MVC) degli arti inferiori

Responsabile Scientifico: Raoul Borioni

Moderatori: Pier Luigi Antignani, Giorgio Guarnera

Il sessione

19 marzo 2019

Moderatori: Pier Luigi Antignani, Giorgio Guarnera

La “Safenectomia” oggi: radiofrequenza o chirurgia tradizionale? (Sintesi)

M. Ruggeri

In alcune persone le vene varicose sono asintomatiche o causano solo sintomi lievi, ma in altri, causano dolore, dolore o prurito e possono avere un effetto significativo sulla loro qualità della vita.

Le vene varicose possono diventare più gravi nel tempo e possono portare a complicanze come cambiamenti nella pigmentazione della pelle, sanguinamento o ulcere venose. Non è noto quali persone siano più a rischio di sviluppare una malattia più grave, ma si stima che il 3-6% delle persone che hanno vene varicose nella loro vita svilupperanno ulcere venose.

Ci sono diverse opzioni per la gestione delle vene varicose, tra cui:

- consigli igienici;
- trattamenti interventistici (ablazione endotermica, schiuma scleroterapia e chirurgia);
- calze a compressione.

In caso di vene varicose confermate e reflusso truncale, le linee guida nazionali ed internazionali, SICVE e NICE, differiscono in maniera sostanziale riguardo ai trattamenti proposti, tuttavia per entrambe è di fondamentale importanza il corretto mappaggio emodinamico dei vasi incontinenti.

Secondo le linee guida NICE le indicazioni sono per:

- l'ablazione endotermica e trattamento laser endovenoso;
- la scleroterapia con schiuma sotto guida ecografica, se l'ablazione endotermica non è adatta;
- l'intervento chirurgico se la scleroterapia con schiuma non è adatta.

Le linee guida SICVE al contrario propongono come prima strategia terapeutica l'intervento chirurgico di stripping.

Le nuove frontiere del trattamento dell'insufficienza venosa cronica prevedono di indurre, tramite l'utilizzo di colle biologiche, una completa occlusione della vena grande safena e delle sue collaterali varicose, senza necessità di tumescenza, anestesia ed elastocompressione.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

LINEE GUIDA SICVE-SIF 2016; It J Vasc Endovasc Surg 2016; 23 (Suppl. 2): 3-45.

NICE. Varicose veins: diagnosis and management. NICE clinical guideline 168; 2013. nice.org.uk/guidance/cg168.

Dott. Massimo Ruggeri, UOC Chirurgia Vascolare, Ospedale San Camillo de Lellis, ASL Rieti

Per la corrispondenza: ruggerism@gmail.com

Sclerosi eco-guidata della safena e delle collaterali: “la scelta” (tecniche endoluminali a confronto)

L. Tessari

Le varici degli arti inferiori vengono sempre più trattate con metodiche endoluminali, con una progressiva riduzione dell'utilizzo della chirurgia (soprattutto di quella eccessivamente invasiva e poco modulata sulla realtà anatomo-emodinamica).

Nel mese di marzo 2003 a Parigi nel corso della riunione della S.E.P. (Società Europea di Flebectomia) è stata presentata dal sottoscritto una relazione basata sul confronto fra le tre tecniche (come le ha definite il Collegio Italiano di Flebologia) di trattamento di oblitterazione endoluminale delle varici degli arti inferiori: VNUS Closure® (tecnica con radiofrequenza) - LASER endovascolare - CEST Catheter Endovascular Sclero Therapy (scleroterapia con schiuma sclerosante mediante catetere endosafenico).

Attualmente questo tema è diventato molto attuale e molte riviste più o meno scientifiche e settimanali dedicati a salute e bellezza ne parlano; nel concludere la disamina sono stati portati alcuni commenti di autori internazionali su questo tema, tra cui mi piace citare quello dell'amico Stefano Ricci: *“In flebologia nessuna tecnica ha mai incassato tanto successo come l'occlusione safenica con le nuove tecnologie VNUS Closure® e LASER endovascolare. Attualmente il 50% del tempo di un congresso è dedicato a questo soggetto qualunque sia l'esperienza degli “esperti” in lista. Il successo di queste procedure è dovuto probabilmente al fatto che hanno fatto breccia sui chirurghi. Le novità precedenti più importanti legate alla scleroterapia (MOUSSE) o alla chirurgia (CHIVA) hanno bisogno di un lungo apprendistato e di una diagnostica meticolosa ed alla fine mettono in ombra l'opera del chirurgo. L'occlusione termica della safena rappresenta per contro un rinnovamento del chirurgo un aggiustamento alla tecnologia del terzo millennio, non c'è bisogno di imparare molte cose, per chi sa utilizzare le mani il gioco è presto fatto ed in più è ciò che la gente vuole.....con il vantaggio intrinseco del nome stesso LASER.”*

Anche se molto simili queste tre tecniche si diversificano fra di loro in termini di efficacia, affidabilità, materiali e costi; ognuna presenta dei vantaggi, degli inconvenienti e dei limiti, è importante pertanto definire per ognuna di esse la miglior indicazione terapeutica in rapporto alla massima efficacia, il minor traumatismo e la miglior compliance onde poterne poi fare una corretta scelta.

Premetto innanzitutto che VNUS, LASER e CEST sono solo degli strumenti terapeutici, per sopprimere un tratto varicoso più o meno rettilineo, alla stessa stregua di uno stripper di Babcock o di Mayo, di un uncino di Bassi o di Muller o di Ramelet e non sono una strategia o filosofia terapeutica come la CHIVA o la Flebologia Conservativa del Sistema Venoso Superficiale.

Senza entrare in dettagli di strategie emodinamiche conservative, che richiederebbero una descrizione dettagliata a parte, possiamo dire che tutte e tre le metodiche sono l'alternativa al classico stripping lungo o corto con un traumatismo molto

più ridotto ed una miglior accettazione da parte del paziente; le tre tecniche quindi, per quanto riguarda la scelta, vanno raffrontate fra di loro.

Prendendo spunto dalle conclusioni dello Studio Prospettico Comparativo Randomizzato di R. Milleret nel quale le tre metodiche dimostrano a distanza di un anno risultati sovrapponibili, analizziamo allora, cercando di rimanere il più obiettivi possibile, le tre metodiche, prima confrontandole sui vari distretti anatomici su cui vengono applicate e poi sui parametri: materiali, costi-benefici e complicitanze.

LA GRANDE SAFENA: da quanto si evince dalla letteratura, le indicazioni ideali per l'uso del VNUS o del LASER endovascolare sono l'utilizzazione di queste metodiche su safene rettilinee e di calibro omogeneo. Le varie sonde VNUS Closure® hanno dei diametri diversi di apertura massima da adattare al diametro della vena; in caso di vene di grosso calibro variabile, talora pseudo-aneurismatiche come spesso si evidenzia in varicosi di vecchia data, sarebbe necessario cambiare la sonda per avere un buon risultato sul piano teorico; in pratica questi pazienti vengono depistati su altri trattamenti (T. Rautio descrive nel suo lavoro che solo 28 pazienti su 121 = 23% sono stati selezionati per il trattamento VNUS). Il LASER endovascolare per contro nelle sopraccitate varicosità, avendo un'azione-effetto direttamente correlata al contatto della sonda con l'endotelio, provoca spesso delle fibrosi infiammatorie solo nel punto di contatto della sonda stessa con l'endotelio, dando una sclerosi spesso a grani di rosario. Nella scleroterapia con schiuma sclerosante con catetere endovenoso (CEST) non vi sono problemi, né sulla variabilità di calibro della varice da trattare, né sulla tortuosità della stessa in quanto l'unica variabile di questa tecnica sono i volumi di schiuma da iniettare o eventualmente la puntura diretta della safena sotto osservazione ecografica; questo inoltre è il trattamento di scelta nel caso in cui l'insufficienza safenica sia legata ad un reflusso dalle vene perineali o ad un varicocele pelvico.

Permesso che in letteratura safene al di sotto di 5 mm non rientrano quasi mai nei protocolli terapeutici, perché verosimilmente non patogene e comunque, nel caso di una tale eventualità, passibili di un trattamento conservativo, mi meraviglia molto che nelle indicazioni delle case produttrici del VNUS si parli di indicazioni per trattamento di varici safeniche da 3mm a 12mm e per il LASER endovascolare da 2mm a 12mm; la schiuma sclerosante non ha limiti massimi di calibro venoso da trattare in quanto il volume della stessa occupa tutto il lume della vena qualunque sia il suo calibro.

Il trattamento della PICCOLA SAFENA è sconsigliato per il Closure®, per il rischio del passaggio del calore in profondità, ed il rischio di lesione del nervo surale mediale e caudale; per lo stesso motivo va usato con oculatezza il LASER; non vi sono problemi invece, se non quelli generici legati alla scleroterapia, per la schiuma sclerosante echo, osservata in qualunque modo la si introduca sia con il catetere sia con la puntura diretta della safena.

Nel trattamento delle PERFORANTI INCONTINENTI e delle RECIDIVE post chirurgiche la scleroterapia con schiuma sclerosante non ha confronti in quanto è la sola e l'unica a poter essere utilizzata con tranquillità e serenità; la stessa cosa la si può affermare per quanto riguarda il trattamento delle varici nei pazienti OBESI o affetti da LINFEDEMA.

MATERIALI: il VNUS e il LASER endovascolare hanno bisogno di una sala operatoria dedicata, di un generatore di energia, di sonde specifiche e di due operatori in sala; le due tecniche utilizzano prevalentemente un'anestesia locale tumescente (anche per distanziare la pelle dalla sonda ed evitare scottature della stessa nei pazienti magri) o

l'anestesia generale; il CEST ha bisogno di un unico operatore, non ha bisogno di una sala dedicata, utilizza un comunissimo catetere ureterale e solo nel caso di una esposizione safenica al condilo femorale mediale è necessaria pochissima anestesia locale.

COSTI: oltre al costo dei Generatori che per VNUS ed EVLT variano dai 20.000 ai 35.000 euro, le varie sonde hanno un costo di circa € 900 per il Closure®, di circa € 300 per il Laser mentre il costo del cateterino ureterale per il CEST è di circa € 11.

Le **COMPLICANZE MINORI** sono minime, praticamente sovrapponibili nelle tre metodiche e non costituiscono criterio di scelta.

COMPLICANZE MAGGIORI: rispetto ad un anno fa in cui la letteratura internazionale riportava una EP e tre TVP su 286 pazienti per il VNUS, una Trombosi Venosa Parziale Poplitea su 177 pazienti per la Schiuma Sclerosante e nessuna complicanza per l'EVLT; attualmente per quanto riguarda la Schiuma Sclerosante non sono più state segnalate complicanze maggiori, mentre nel corso dell'American Venous Forum di Orlando del 26-29 febbraio 2004 viene comunicato che il 7% dei trattamenti di Laser Endovascolare presenta una Trombosi che progredisce in Femorale e che il VNUS Closure® riporta il 20% di Trombosi Profonde.

CONCLUSIONE: se dal punto di vista dei risultati, come ha dimostrato Milleret, le tre tecniche sono sovrapponibili, non vi è alcun dubbio che per quanto riguarda la sicurezza, l'affidabilità, la semplicità, i campi di applicazione e non ultimo i costi la scleroterapia con schiuma sclerosante, sia con l'uso del catetere lungo che per puntura diretta, è di gran lunga la più indicata, e quindi dovrebbe diventare, sempre nel rispetto di una corretta strategia, la procedura di prima scelta da proporre al paziente.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Cavezzi A, Frullini A, Ricci S, Tessari L. Treatment of Varicose Veins by Foam Sclerotherapy: Two Clinical Series. *Phlebology* 2002; 17: 13-8.

Creton D. Principe, technique et indications de l'oblitération endoveineuse par radiofréquence. *Phlébologie* 2002; 55: 127-32.

Creton D, Milleret R, UhlJ F. Comment choisir la meilleure technique d'oblitération endovasculaire: Closure®, laser ou sclérose à la mousse sur cathéter long? *Phlebology* 2004; 57: 31-5.

Fassiadis N, Kianifard B, Holdstock JM, Whiteley MS. A novel endoluminal technique for varicose vein management: The VNUS Closure. *Phlebology* 2002; 16: 145-8.

Goldman MP, Amiry S. Closure of the greater saphenous vein with endoluminal radiofrequency thermal heating of the vein wall in combination with ambulatory phlebectomy: 50 patients with more than 6-month follow-up. *Dermatol Surg* 2002; 28: 29-31.

Guex JJ, Min RJ, Pittaluga P. Trattamento dell'incontinenza della grande safena mediante laser endovenoso: tecnica ed indicazioni. *Phlébologie* 2002; 55: 239-43.

- Harris EJ Jr. Endovascular obliteration of saphenous vein reflux (a perspective). *J Vasc Surg* 2002; 35: 1292-4.
- Kanter A, Thibault PK. Saphenofemoral incompetence treated by ultrasound-guided sclerotherapy. *Dermatol Surg* 1996; 22: 648-52.
- Lebrand C, Zuccarelli F. *Phlébologie* 2001; 54: 285-9.
- Lebrand C, Zuccarelli F. *Phlébologie* 2002; 55: 263-8.
- Merchant RF, DePalma RG, Kabnick LS. Endovenous obliteration of saphenous reflux: a multicentre study. *J Vasc Surg* 2002; 35: 1190-6.
- Milleret R, Garandeau C, Brel D, Allaert FA. Sclérose des grandes saphènes à la mousse délivrée par un cathéter écho-guidé sur veine vide «Alpha-Technique». *Phlébologie* 2004; 57: 15-20.
- Mingo Garcia J. Esclerosis venosa con espuma: foam medical system. *Rev Espanola Med y Cirurgia Cosm* 1999; 7: 29-31.
- Navarro L, Boné C. L'énergie laser intraveineuse dans le traitement des troncs veineux variqueux : rapport sur 97 cas. *Phlébologie*, 2001; 54: 293-300.
- Pichot O, Sessa C. Traitement de l'insuffisance veineuse superficielle par radiofréquence: indications et résultats à moyen terme (Radiofrequency endovenous obliteration of the long saphenous vein: indications and mid-term results). *Phlébologie*. 2002; 55: 51-8.
- Proebstle TM, Lehr HA, Kargl A, et al. Endovenous treatment of the greater saphenous vein with a 940-nm diode laser: Thrombotic occlusion after endoluminal thermal damage by laser-generated steam bubbles. *J Vasc Surg* 2002; 35: 729- 36.
- Rautio T, Ohinmaa A, Perala J, et al. Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins (a randomized controlled trial with comparison of the costs). *J Vasc Surg* 2002; 35: 958-65.
- Tessari L, Cavezzi A, Frullini A. Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins. *Dermatol Surg* 2001; 27: 58-60.
- Weiss RA, Weiss MA. Controlled radiofrequency endovenous occlusion using a unique radiofrequency catheter under duplex guidance to eliminate saphenous varicose vein reflux: a 2 year follow-up. *Dermatol Surg* 2002; 28: 38-42.

Dott. Lorenzo Tessari, Fondazione Bassi-Tessari, Peschiera del Garda, VR

Per la corrispondenza: lorenzo@tessaristudi.it

Il ruolo dei fitoterapici e degli integratori

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

La prima edizione del Goodman - Gilman "Le basi farmacologiche della terapia" (1941) iniziava: "Un farmaco può essere ampiamente definito come un qualunque agente chimico che influisce sul protoplasma vivente e poche sostanze potrebbero essere escluse da questa definizione".

Si può definire farmaco qualunque sostanza esogena, organica o inorganica, naturale o sintetica che, in conformità con le disposizioni di legge che ne regolano la produzione ed il consumo, destinata ad un uso diagnostico o terapeutico e soggetta ad un dosaggio appropriato, sia in grado di indurre modificazioni funzionali positive o negative in un organismo vivente.

La **fitoterapia**, termine derivato dagli etimi greci $\phi\upsilon\tau\omicron\nu$ e $\theta\epsilon\rho\alpha\pi\epsilon\iota\alpha$, è la branca della farmacologia medica che utilizza piante medicinali e loro derivati, sia per la prevenzione che per la cura. È pratica antichissima già conosciuta da Egizi, Greci, Indù, Cinesi e Romani.

Precursore della **fitoterapia** può essere considerato Castore Durante, Medico e Botanico (Gualdo Tadino 1529 - Viterbo 1590) che scrisse varie opere d'igiene e di botanica, di cui la più celebre è l'Herbario novo (1583) sulle piante medicinali (Fig. 1 e 2).

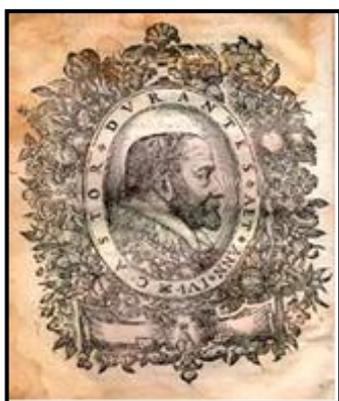


Fig.1: Castore Durante (1529-1590)



Fig. 2: Herbario novo. La copertina dell'Opera

Medicinali fitoterapici. Sono tutti quei medicinali il cui principio attivo è una sostanza vegetale. Tali principi sono stati ufficialmente approvati dall'AIFA, che ne ha verificato qualità, efficacia e sicurezza. Sono venduti esclusivamente nelle farmacie, alcuni dietro presentazione di ricetta medica ed altri come medicinali senza obbligo di prescrizione o come medicinali da banco.

Le proprietà terapeutiche di molte piante, funghi o licheni sono tradizionalmente note fin dall'antichità e da sempre sono state utilizzate come "erbe curative". Tuttavia, le tecniche della moderna medicina hanno permesso di individuare i medicinali fitoterapici

veri e propri, distinti dai prodotti di erboristeria e dalle erbe semplici. La differenza fondamentale con i prodotti di erboristeria è che questi ultimi non devono necessariamente contenere principi attivi, essendo privi di specifiche indicazioni terapeutiche. I presidi fitoterapici devono presentare sulla confezione il titolo, ovvero la quantità di sostanza attiva. Tale indicazione permette, oltre alla standardizzazione dei prodotti, cioè la presenza di una stessa quantità di principio attivo, l'esatta indicazione terapeutica. Gli ambiti di impiego della fitoterapia sono diversi e molteplici: si va infatti dalla possibilità di sostituire un farmaco di sintesi per una determinata condizione morbosa, a quella di usare il principio fitoterapico in associazione al farmaco di sintesi. Molti farmaci di impiego corrente e largamente prescritti sono fitoterapici, avendo come principio attivo una sostanza vegetale (Tab. 1).

<i>Examples of conventional medications with plant origins</i>		
DRUG	HERB	COMMON NAME (LATIN NAME)
ATROPINE	Belladonna	(<i>Atropa belladonna</i>)
CODEINE	Poppy	(<i>Papaver somniferum</i>)
COLCHICINE	Autumn crocus	(<i>Colchicum autumnale</i>)
DIGOXIN	Foxglove	(<i>Digitalis purpurea</i>)
EPHEDRINE	Ephedra	(<i>Ephedra sinica</i>)
RESERPINE	Rauwolfia	(<i>Rauwolfia serpentina</i>)
SALICYLIC ACID	Willow bark	(<i>Salix purpurea</i>)
SCOPOLAMINE	Jimson weed	(<i>Datura stramonium</i>)
TAXOL	Pacific yew	(<i>Taxus brevifolia</i>)
VINCRIStINE	Madagascar periwinkle	(<i>Catharanthus roseus</i>)

Tab. 1: Esempi di principi attivi di sostanze vegetali

Occorre introdurre il concetto di “fitocomplesso” per definire quella miscela complessa di composti che concorrono, con il principio attivo, all’attività farmacologica complessiva di un fitoterapico. Il fitocomplesso non comprende soltanto principi attivi responsabili dell’azione specifica del presidio, ma anche una serie di altre sostanze e cofattori che influenzano la stabilità, l’assorbimento e l’azione dei principi attivi. Alcuni fitoterapici con i loro principi attivi svolgono un ruolo in importanti ambiti terapeutici. Valga come esempio quello dei tassani, sostanze estratte dalla *Taxus baccata* ampiamente usate come chemioterapici in oncologia o come la *digitalis purpurea lanata* ancora oggi impiegata in cardiologia. I fitoterapici non sono certamente “acqua fresca”. La loro assunzione deve avvenire in modo responsabile anche quando non è richiesta la prescrizione medica. Questo perché, in modo del tutto analogo ai farmaci di sintesi, questi rimedi, se non assunti alle dosi e alle frequenze consigliate, possono dare luogo ad effetti

collaterali anche gravi, oppure, in altri casi, i loro principi attivi possono modificare l'azione di altri farmaci assunti contemporaneamente per diverse necessità terapeutiche.

Nella pratica quotidiana è di comune riscontro l'autoprescrizione e l'automedicazione operata da parte di pazienti affetti da malattia venosa cronica. È infatti molto frequente l'osservazione di soggetti che curano autonomamente e spesso in maniera inappropriata il corteo sintomatologico e le alterazioni obiettive tipiche dei disturbi venosi o della insufficienza venosa cronica conclamata (spesso dietro suggerimento di persone diverse anche senza alcuna competenza in ambito sanitario) utilizzando integratori o prodotti vegetali ad azione flebotonica e/o "drenante".

La crisi del mercato del farmaco, l'esclusione dei venotropi dalla dispensabilità da parte del SSN, la relativa facilità della immissione sul mercato di "integratori", ha determinato lo sviluppo di un numero elevatissimo di aziende che si propongono nella produzione e nel mercato del settore "nutraceutico", sovente con immissione di prodotti poco "razionali" e non titolati.

In tale contesto la validità del prodotto e la sua qualità, assicurate molto spesso in maniera autoreferenziale, risultano garantite solo dalla produzione da parte di aziende "consolidate" per qualità e serietà, ancor più affidabili se con impronta ed organizzazione di tipo "farmaceutico".

Prodotti di erboristeria. Trattasi solitamente di un insieme di sostanze vegetali mescolate in specifiche proporzioni di cui però non è stato individuato il singolo principio attivo e che quindi non possono essere definiti farmaci. Alcuni di questi prodotti risultano tuttavia farmacologicamente attivi, riconosciuti cioè in grado di curare alcune malattie, altri sono stati definiti ufficialmente privi di pericolosità, altri ancora sono stati considerati semplici alimenti. I prodotti farmacologicamente attivi possono essere venduti nelle farmacie e nelle erboristerie, i prodotti privi di pericolosità solo nelle erboristerie, gli alimenti anche in altri negozi.

Deve essere prestata dunque molta attenzione ai prodotti che non sono realmente di erboristeria, in particolare alle cosiddette erbe semplici, perché sono privi di tutela e possono provocare gravi danni all'organismo. Nelle erbe sfuse, infatti, la quantità delle varie sostanze attive può essere molto variabile da anno ad anno, secondo la temperatura, l'umidità o il luogo di provenienza della pianta. Altrettanto, la preparazione delle miscele in modo non professionale non assicura la purezza o la giusta proporzione dei vari prodotti. Pertanto l'uso dei prodotti di erboristeria, soprattutto di quelli farmacologicamente attivi, deve essere ispirato alla massima prudenza, come per tutti i comuni farmaci. In particolare va posta la massima attenzione sulla quantità di prodotto assunto, sulla possibilità di effetti collaterali, sulla presenza di controindicazioni; sulla possibilità di intolleranze ed ipersensibilità non prevedibili e sulla evenienza di interazioni farmacologiche dannose con altri farmaci o con gli alimenti. Infine, come per gran parte dei farmaci, il loro uso può essere controindicato durante la gravidanza o l'allattamento.

Integratori. Sono compresi in questo gruppo tutti i prodotti specifici volti a favorire l'assunzione di determinati principi nutritivi non presenti negli alimenti di una dieta non corretta sostanzialmente suddivisi in tre tipologie: integratori alimentari, integratori vitaminici, integratori per miodesopsie. Sono assoggettati al Dlgs 111 del 27 gennaio 1992. Per tale motivo il Ministero della Salute sottopone, dal 2002, all'azione di controllo, la produzione e la indicazione d'uso "salutistico", priva di finalità proprie del medicinale.

P.E. Mollo, F. Pomella, G. Guarnera, L. Guarnera, S. Bilancini, M. Lucchi, G. Lucchi, S. Tucci - "Il ruolo dei fitoterapici e degli integratori"

Il settore degli integratori alimentari è regolamentato a livello europeo dalla Direttiva 2002/46/CE del 10 giugno 2002. In Italia la Direttiva è stata recepita e attuata con il Dlg 169 del 21 maggio 2004 che ha normato il ruolo e la finalizzazione degli integratori alimentari parallelamente alla profonda evoluzione che si è andata affermando in questo settore. La storia della regolamentazione sui farmaci negli Stati Uniti e nella maggior parte dei Paesi sanitariamente progrediti, riflette il crescente impegno dei rispettivi governi per assicurare un sufficiente grado di *efficacia* e di *sicurezza* dei farmaci posti in commercio. Com'è noto infatti l'immissione in commercio dei farmaci soggiace ad un percorso particolarmente lungo, rigoroso e gravato di costi di studio e di sperimentazione molto elevati, prevedendo una sperimentazione pre-clinica (sperimentazione del preparato tramite test su un modello sperimentale della malattia che esibisce lo stesso bersaglio farmacologico per cui si studia il farmaco), una sperimentazione clinica articolata in quattro fasi, fase I (farmacologia clinica), fase II (studio di efficacia), fase III (studio multicentrico), fase IV (studio condotto dopo la commercializzazione – studi osservazionali regolamentati con circolare Ministeriale n. 6, 2 settembre 2002) concludendosi con la pubblicazione degli studi stessi. Estremamente più rapido, semplificato e poco costoso risulta, al contrario, il percorso di immissione in commercio di un integratore alimentare. E questo elemento, di non poco conto, ha determinato una crescita esponenziale di tali prodotti nel mercato. Altri elementi hanno contribuito a questa diffusione così rapida e tumultuosa. Infatti in più del 50% dei casi fattori nutrizionali diversi (eccessi, carenze, squilibri) sono coinvolti nella genesi delle malattie, numerosi estratti da piante/alimenti sono impiegati nella cura delle malattie da millenni ed ancora dopo il 1920 farmaci sintetici standardizzati hanno progressivamente sostituito i rimedi fitoterapici e nutraceutici, ritenuti dotati di maggiore efficacia e capaci di assicurare maggiore profitto. Ad oggi più di 120 farmaci convenzionali di largo consumo derivano da fitopreparati ed infine più del 40% di pazienti (USA e Europa) impiega trattamenti nutraceutici e/o fitoterapici (da soli o in associazione con trattamenti convenzionali). Tra i principali integratori alimentari vanno ricordati: ac. folico, ac. α -lipoico, iodio, vitamine, sali minerali, aminoacidi e proteine, alimenti probiotici, erbe e derivati, fibre e, nel caso di prodotti indirizzati a soggetti con disfunzione venosa o malattia venosa cronica, sostanze di origine vegetale ricomprese nella grande famiglia dei flavonoidi (derivati della pianta del genere Citrus, Vaccinium myrtillus, Centella asiatica, Melilotus officinalis, Ruscus aculeatus, Aesculus hyppocastanum, Vitis vinifera, Ananas comosus, Glycine max).

La nutraceutica, che rappresenta dunque una nuova disciplina, in grande sviluppo a livello mondiale, studia gli estratti di piante, animali, minerali e microrganismi, impiegati come nutrienti isolati, supplementi o diete specifiche. Nutraceutica è un neologismo sincratico da "nutrizione" e "farmaceutica" e si riferisce allo studio di alimenti che si suppone abbiano una funzione benefica sulla salute umana. Il termine è stato coniato dal Dr. Stephen De Felice nel 1989. Gli alimenti nutraceutici vengono comunemente anche definiti alimenti funzionali, alicamenti, pharma food o farmalimenti. Un nutraceutico è un "alimento-farmaco" ovvero un alimento che associa componenti nutrizionali selezionati per caratteristiche, quali l'alta digeribilità e l'ipoallergenicità, le proprietà curative di principi attivi naturali. In realtà si dovrebbe fare una distinzione tra l'uso dei termini "nutraceutico" e "alimento funzionale" (o "farmalimento"): mentre il primo si riferisce alla singola sostanza con proprietà medicamentose presente nell'alimento, il secondo termine tende piuttosto a identificare l'intero cibo che presenta proprietà benefiche^{1,2}.

Gli integratori si distinguono dai farmaci soprattutto per la funzione: in particolare nel medicinale sono riportate le indicazioni terapeutiche, cioè le malattie per le quali è possibile utilizzarlo sia in ambito di terapia che di profilassi. Per l'alimento qualsiasi indicazione in tal senso è vietata.

Integratori e prodotti di derivazione naturale “piacciono” molto al consumatore (ragioni di ordine salutistico e scelte personali, sovente sostenute da motivazioni del tutto particolari), al farmacista (elevato ritorno), ai decisori di spesa (SSN) per il significativo risparmio sui farmaci, alla Amministrazione Pubblica (1200 industrie, migliaia di posti di lavoro e notevole ritorno economico). Vi sono poi alcune evidenze così sintetizzabili: il 90% del mercato nutraceutico viene svolto nelle farmacie, il 5 - 7% nelle parafarmacie ed infine il dato dei Medici di Medicina Generale che valutano il nutraceutico, in misura progressivamente crescente come prodotto da conoscere, consigliare e prescrivere.

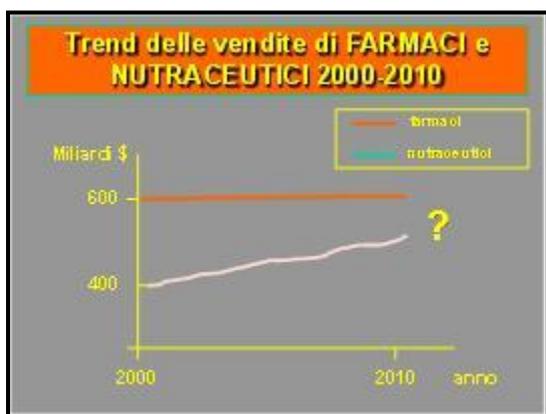


Fig. 3: Vendite di farmaci e nutraceutici nel decennio 2000-2010



Fig. 4: Il mercato dei nutraceutici per singole indicazioni

Nel caso della indicazione nel paziente con malattia venosa cronica con diversa classificazione CEAP, la maggior parte dei composti attivi sulla parete venosa appartiene alla grande famiglia dei flavonoidi, composti con attività antiossidante, ubiquitari nel regno vegetale. L'uso di tali principi farmacologicamente attivi nel trattamento dei quadri clinici che vanno dai semplici “disturbi disfunzionali” ascrivibili alle prime classi CEAP⁴ fino ai quadri più severi dell'insufficienza venosa cronica (C4-C6), trova il suo razionale terapeutico:

- sul microcircolo, segnatamente sull'endotelio e sulla permeabilità capillare;
- sulla matrice mesenchimale all'interno della quale decorrono i piccoli vasi;
- sulla coagulazione e sulla emoreologia.

Una meta-analisi della Cochrane Collaboration ha analizzato 53 trials clinici randomizzati in doppio cieco da parte di 6013 partecipanti, nel corso dei quali sono stati testati rutosidi, calcio dobesilato, centella asiatica, aminaftone, picnogenolo, estratti di semi di vite per os. Mediamente questi prodotti hanno determinato una significativa riduzione dell'edema delle caviglie, dei disturbi trofici (non riduzione di incidenza di ulcere), crampi, pesantezza e parestesie. Una più precoce guarigione delle ulcere è stata dimostrata con la FFP (diosmina+ esperidina)³.

In conclusione: i fitoterapici sono medicinali il cui principio attivo è rappresentato da

una sostanza vegetale, ufficialmente approvati dall'AIFA, che ne ha verificato qualità, efficacia e sicurezza e venduti esclusivamente nelle farmacie, alcuni dietro presentazione di ricetta medica ed altri come medicinali senza obbligo di prescrizione o come medicinali da banco. Devono essere rigorosamente distinti dai prodotti di erboristeria e dalle erbe semplici. Nel gruppo degli integratori sono compresi invece tutti quei prodotti specifici volti a favorire l'assunzione di determinati principi nutritivi non presenti negli alimenti di una dieta non corretta, sostanzialmente suddivisi in tre tipologie: integratori alimentari, integratori vitaminici, integratori per miodesopsie. Tra gli integratori rientrano molti principi che, ancorché normati per un impiego "salutistico" e non "terapeutico", contengono principi riconosciuti "attivi" nella pratica clinica per il trattamento di quadri nosografici di comune riscontro. Nel caso della malattia venosa cronica il riferimento è al gruppo dei flavonoidi, composti con attività antiossidante, ubiquitari nel regno vegetale. L'uso di tali principi farmacologicamente attivi è riconosciuto nel trattamento dei quadri clinici che vanno dai semplici "disturbi disfunzionali", ascrivibili alle prime classi CEAP, fino ai quadri più severi dell'insufficienza venosa cronica (C4-C6). Tuttavia un serio limite all'impiego degli integratori nel paziente flebopatico cronico è rappresentato, allo stato, dalla mancanza di adeguati e consistenti lavori scientifici che ne possano validare l'uso ed il corretto utilizzo.

BIBLIOGRAFIA

1. Cicero AF, Borghi C. Evidence of clinically relevant efficacy for dietary supplement and nutraceuticals. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 260-7.
2. Di Pierro F. Nutraceutici in Flebologia. In: Cicero AF. *Trattato Italiano di Nutraceutica Clinica*. Milano: Ed. Scripta manent, 2017; 299-312.
3. Agus GB, Antignani PL, et al. La Best Medical therapy per la malattia venosa cronica - Documento di consenso extra societario. Milano: Ed. Scient Sinergie, 2018; 28-30.
4. Mollo P.E. Lo score clinico. In: *La Sindrome post trombotica. Flebologia Oggi* (Ed. Minerva Medica) 2016; 3: 27-34.

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.

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

Dott. Luca Guarnera, "Sapienza" Università di Roma.

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

Dott. Salvino Bilancini, Massimo Lucchi, Gabriella Lucchi, Sandro Tucci, Angiologia Medica, Centro J.F. Merlen, Frosinone.

Per la corrispondenza: pierluigi.mollo@libero.it

Ulcera venosa: processi rigenerativi e riparativi

G. Guarnera, R. Borioni, P.E. Mollo, F. Pomella, L. Guarnera, S. Bilancini, M. Lucchi

La lesione

La cute rappresenta l'organo più esteso del corpo e, in quanto tale, svolge funzioni vitali come la protezione contro forze meccaniche e infezioni, omeostasi dei fluidi, termoregolazione. Una superficie esterna intatta permette lo svolgersi di queste funzioni. È quindi fondamentale che ogni lesione possa andare incontro prontamente ad un processo di guarigione. Una serie di condizioni cliniche di carattere cronico (diabete, patologie vascolari, lesioni da pressione) rappresentano fattori di rischio per un ritardo o un impedimento alla guarigione di una ulcera.

L'ulcera venosa è la più frequente forma di lesione ulcerativa degli arti inferiori: il primo atteggiamento terapeutico consiste nel trattamento dell'ipertensione venosa che ne è alla base attraverso la terapia compressiva (per contrastare la stasi), l'abolizione chirurgica dei reflussi, la terapia medica (per bilanciare gli effetti dell'ipertensione a livello microcircolatorio).

La rigenerazione e la riparazione

Una lesione può guarire attraverso una rigenerazione o una riparazione. La rigenerazione consiste nella sostituzione specifica del tessuto danneggiato, come avviene in alcuni organismi animali (l'axolotl o *Ambystoma mexicanum*) o nella superficie epidermica fetale^{1, 2}. Nella cute degli adulti si verifica generalmente una forma aspecifica di guarigione attraverso la fibrosi tessutale e la formazione di una cicatrice.

Il processo fisiologico di guarigione di una ulcera è complesso, chiama in causa meccanismi cellulari, biochimici e bioumorali con cellule, fattori di crescita e citochine che agiscono come componenti di una grande orchestra. Il processo può essere artificialmente suddiviso in fasi, che non si susseguono in una rigida sequenza, ma si sovrappongono nello spazio e nel tempo³. L'interruzione o l'alterata regolazione di una o più fasi porta alla cronicità della lesione e alla sua mancata guarigione.

L'emostasi

La prima fase è rappresentata dall'emostasi e dalla formazione di una matrice provvisoria; si verifica immediatamente dopo il trauma e si completa in alcune ore. Il trauma attiva la cascata coagulativa estrinseca e intrinseca (attraverso il collagene esposto). Si forma un coagulo provvisorio di fibrina in cui sono intrappolate le piastrine, che rilasciano fattori di crescita e chemochine nell'ambiente locale della lesione. Le piastrine innescano un fenomeno di vasocostrizione, per ridurre le perdite ematiche e il coagulo forma una matrice provvisoria che agisce da supporto alla migrazione di leucociti, cheratinociti, fibroblasti e cellule endoteliali. La vasocostrizione è seguita da una vasodilatazione durante la quale le piastrine

invadono la matrice provvisoria⁴. Le piastrine influenzano l'infiltrazione di leucociti; piastrine e leucociti attivano il processo infiammatorio attraverso il rilascio di fattori di crescita e citochine pro-infiammatorie, come la IL-1beta e il tumor necrosis factor-alfa (TNF-alfa)⁵.

L'infiammazione

L'infiammazione rappresenta una fase cruciale nel processo di guarigione: un suo prolungamento porta ad una cronicizzazione della lesione. Nei tessuti e nell'essudato delle ulcere vi è una continua competizione tra segnali infiammatori e antiinfiammatori che porta alla creazione di un microambiente non appropriato a favorire la guarigione⁶. Una alterata regolazione di molte citochine pro infiammatorie, come le già citate IL-1beta e il tumor necrosis factor, prolunga la fase infiammatoria e ritarda la guarigione⁷. Inoltre l'incremento di tali citochine porta ad un innalzato livello di metalloproteasi che degradano la matrice e impediscono la migrazione cellulare⁸.

L'infezione

Una elevata carica batterica rappresenta un fattore favorente lo sviluppo e la cronicità della lesione. Un ruolo fondamentale della fase infiammatoria consiste proprio nel ridurre tale carica in modo che possa essere tollerata e abbattuta dai tessuti sani⁶. Alcune specie particolarmente virulente possono organizzarsi in comunità autonome, finemente organizzate, e dar vita a formazione di biofilm, che ostacolano la risposta dell'ospite e l'azione degli antimicrobici, ritardando o impedendo la guarigione⁹.

Le proteasi

La ritardata guarigione di una ulcera è in parte da attribuirsi all'alterata regolazione del rapporto tra proteasi e loro inibitori, conseguenza dell'incremento delle citochine pro infiammatorie e/o dell'aumentata carica batterica. E' stato dimostrato che le metalloproteasi di matrice, come la collagenasi e la gelatinasi, sono presenti in maggior concentrazione nell'essudato delle lesioni croniche rispetto a quanto avviene nelle lesioni acute¹⁰.

Le fasi dell'infiammazione

La fase infiammatoria, attivata già durante l'emostasi, può essere divisa in una fase precoce che vede protagonisti i neutrofili e in una fase tardiva con la comparsa dei monociti e la loro trasformazione in macrofagi. I neutrofili vengono reclutati precocemente nel sito della lesione, sono presenti nei giorni 1-2 e svolgono l'importante funzione di fagocitosi, secrezione di proteasi per abbattere la carica batterica e degradare i tessuti devitalizzati e rilascio di mediatori che attraggono altre cellule immunitarie¹. Una volta svolto il loro ruolo nel processo riparativo, i neutrofili vanno incontro ad apoptosi. I monociti iniziano a migrare nella lesione e a differenziarsi in macrofagi dal terzo giorno. Il loro numero rimane stabile sino circa al quinto giorno, quando cominciano gradualmente a diminuire, sino a livelli stazionari, fino al giorno 14. Durante questo periodo, i macrofagi rimuovono i neutrofili degradati e secernono varie citochine, fattori di crescita e altri mediatori¹¹.

I macrofagi rivestono un ruolo chiave nel passaggio dalla fase infiammatoria a quella proliferativa, in quanto stimolano fibroblasti, cheratinociti e cellule endoteliali a differenziarsi, proliferare e migrare, portando a deposizione di nuova matrice extracellulare, ripitelizzazione e neovascolarizzazione della lesione^{12, 13}.

I fenotipi dei macrofagi

I macrofagi presenti in una ulcera, sia residenti sia differenziatisi dai monociti, non costituiscono una popolazione omogenea di cellule, ma esistono come multipli fenotipi che possono essere classificati in linea di massima come fenotipi M1 e M2. I monociti possono essere classicamente attivati per formare i macrofagi M1 o alternativamente per formare i macrofagi M2. I macrofagi M1 si differenziano nel fenotipo M2 attraverso stimoli locali che intervengono nell'evoluzione della lesione¹⁴ (Fig. 1).

Nei primi stadi della riparazione tissutale, i macrofagi M1 esercitano una attività fagocitica, battericida e pro-infiammatoria; in un secondo tempo, i macrofagi M2 sono coinvolti nella sintesi di mediatori anti-infiammatori, nella produzione di matrice extracellulare, nella proliferazione di fibroblasti e nella neovascolarizzazione¹⁵. I macrofagi M2 inoltre hanno la funzione di fagocitosi di neutrofili (efferocitosi), batteri e detriti per prevenire ulteriori danni nel sito della lesione nelle fasi più avanzate di guarigione.

Una alterazione nell'attivazione dei fenotipi e in particolare una mancata transizione da M1 a M2 porta ad un prolungamento della fase infiammatoria e alla cronicizzazione dell'ulcera. Nelle ulcere croniche, i macrofagi sono in prevalenza M1, che non sono in grado di fagocitare i neutrofili consumati e questo porta al reclutamento di un maggior numero di macrofagi e a un aumento dell'infiammazione¹⁶.

In particolare, l'ulcera venosa costituisce una malattia infiammatoria cronica, in cui l'ipertensione venosa e l'aumentata shear stress causa un danno endoteliale e l'attivazione dei leucociti (neutrofili, monociti e macrofagi) che rimangono intrappolati nell'arto. In una ulcera venosa cronica, circa l'80% delle cellule presenti ai bordi della lesione sono macrofagi, che contengono grandi quantità di ferro (derivante dalla fagocitosi di eritrociti stravasati nel tessuto). Tali alti livelli di ferro portano ad una alterazione del fenotipo macrofagico, che permane M1 e alti livelli di M1 portano a loro volta ad una aumentata produzione di TNF che ritarda la guarigione dell'ulcera¹⁷.

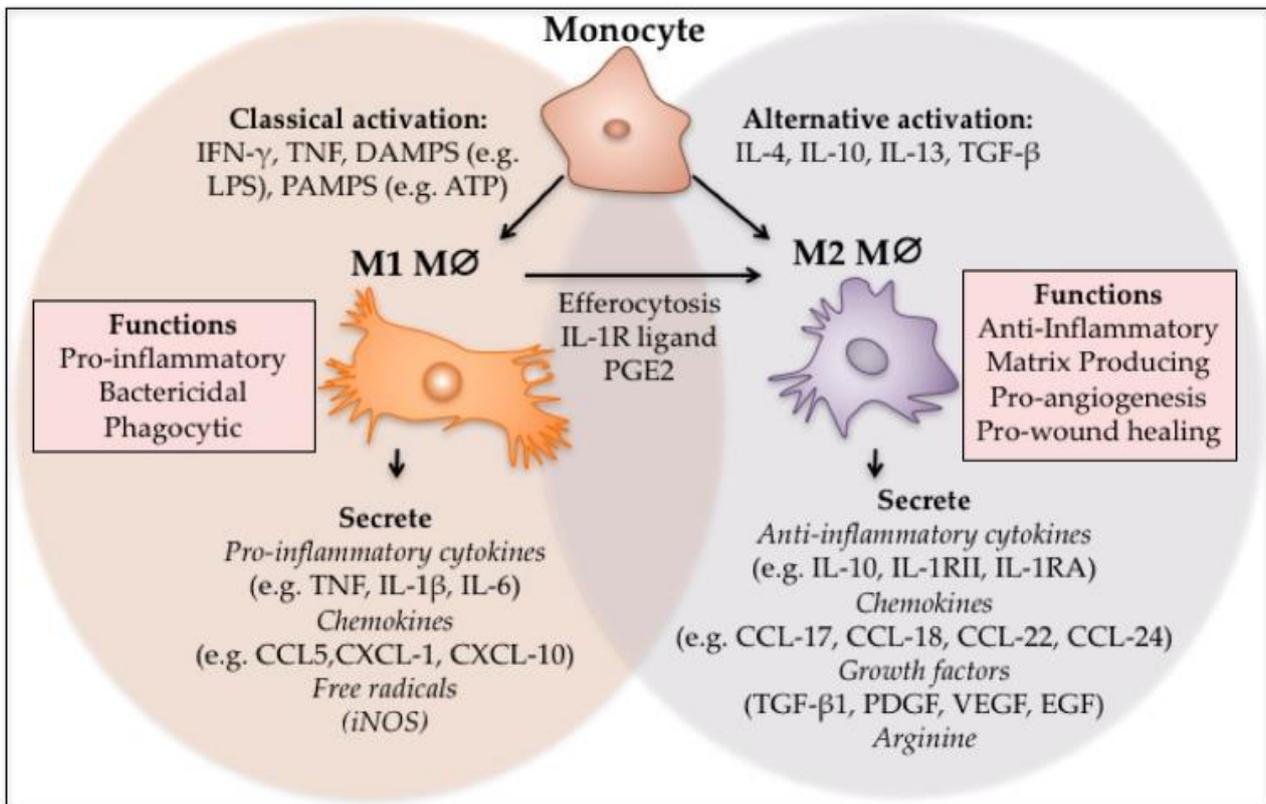


Fig. 1: Fenotipi dei macrofagi e loro funzioni durante il processo di riparazione tissutale. (Da: Hesketh M, Sahin KB, West ZE e Murray RZ: Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing. Int J Mol Sci 2017; 18: 1545-55.

Proliferazione

La fase della proliferazione (che si verifica circa 3-10 giorni dopo la lesione) ha lo scopo di realizzare la copertura della superficie della lesione, la formazione del tessuto di granulazione, il ripristino del network vascolare.

Riepitelizzazione

La riepitelizzazione inizia alcune ore dopo il trauma e la durata è strettamente condizionata dalle dimensioni, dalla profondità e dalla carica batterica della lesione. Nelle ulcere a spessore parziale, il processo di riepitelizzazione avviene in circa 8-10 giorni¹⁸ ed è assicurato dai cheratinociti presenti ai bordi dell'ulcera e dalle cellule staminali epiteliali.

Le cellule staminali

Le cellule staminali epiteliali occupano tre distinte nicchie: il bulbo del follicolo pilifero, la base della ghiandola sebacea e lo strato basale dell'epidermide¹⁹. Anche cellule adipocitiche locali progenitrici possono avere un ruolo nel processo riparativo²⁰. Una compromissione della funzione locale e sistemica delle cellule staminali e progenitrici riveste una parte considerevole nella patologia delle lesioni croniche.

I cheratinociti

I cheratinociti vanno incontro ad una modificazione del loro citoscheletro, modificano la loro forma, perdono i contatti intercellulari e migrano lungo il coagulo di

fibrina preformato, strisciando con movimenti lamellipodiali per diffondersi sulla ferita (fenomeno dello “shuffling”)²¹. Una volta arrivati al centro della ferita attraverso un meccanismo di inibizione da contatto si ferma il flusso migratorio, si stabiliscono dei contatti di aderenza intercellulari e la lesione si chiude come attraverso uno zip.

Perché si possa verificare una adeguata riepitelizzazione è necessaria la formazione di un tessuto di granulazione (costituito da macrofagi, fibroblasti, vasi sanguigni) e di una appropriata matrice extracellulare che favorisca la migrazione dei cheratinociti, in un microambiente umido con un corretto bilanciamento delle proteasi e dei loro inibitori.

L'angiogenesi

Il ripristino di un sistema vascolare cutaneo è legato ad una complessa cascata di eventi cellulari, umorali e molecolari, a livello del letto della lesione, per garantire una perfusione nutritiva. Il primo passo nella formazione di nuovi vasi è rappresentato dal legame dei fattori di crescita con i loro recettori sulle cellule endoteliali dei vasi preesistenti, con la conseguente attivazione di una cascata di segnali intracellulari¹. Le cellule endoteliali attivate secernono enzimi proteolitici che dissolvono la lamina basale e consentono così la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali nella ferita, a guisa di germoglio (fenomeno dello “sprouting”). Questi germogli neocostituiti formano piccoli canali tubulari che si interconnettono ad altri. Il pattern del processo di neovascolarizzazione ha un andamento circolare, con un anello interno di vasi organizzati circolarmente attorno ai margini della ferita e connessi con vasi ad orientamento radiale, che formano un ponte tra il network vascolare fisiologico e i vasi neoformati¹⁶ (Fig 2). Con il progredire del processo di riepitelizzazione, l'anello interno scompare e i vasi a direzione radiale si interconnettono tra di loro per formare un nuovo network vascolare dermico.

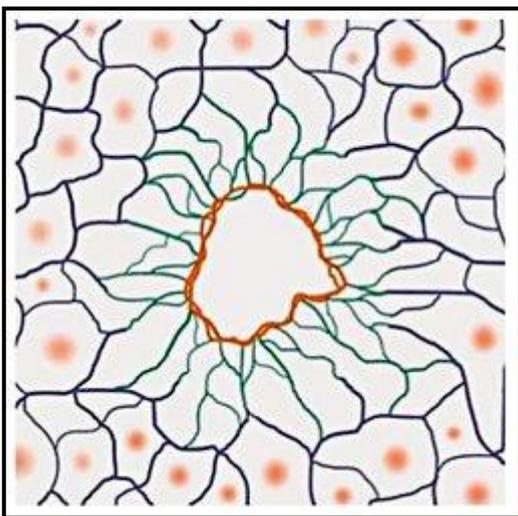


Fig. 2: Schema di neovascolarizzazione durante la fase proliferativa. (Da: Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S et al. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. Eur Surg Res 2017; 58: 81-94).

Il rimodellamento

Il rimodellamento è l'ultima fase del processo di riparazione e si verifica dal 21° giorno fino a 1 anno dal trauma. La formazione del tessuto di granulazione si interrompe per apoptosi delle cellule. Il tessuto originale viene sostituito da una cicatrice, che è acellulare, non ha follicoli piliferi né ghiandole sebacee e ha un tipo di collagene differente da quello della cute sana. Il collagene di tipo III, prodotto nella fase proliferativa, viene sostituito dal collagene di tipo I, più resistente. Questo tipo di collagene è disposto in piccoli fasci paralleli, diversi da quelli orientati a canestro della cute sana. Successivamente entrano in gioco i miofibroblasti che provocano una contrazione della ferita e quindi un accorciamento della lunghezza della cicatrice rispetto alla ferita originale. La cicatrice precocemente ha una colorazione rossa dovuta all'intenso network capillare nella sede della lesione. Quando la riepitelizzazione è completa, i capillari regrediscono, cosicché una cicatrice matura è avascolare e acellulare.

Una alterazione del processo di riparazione tissutale con persistenza della fase infiammatoria porta alla formazione di una cicatrice anomala, ipertrofica (con sottili fibre collagene organizzate in noduli) o cheloide (con spesse fibre collagene). Nelle ferite normali si attivano segnali che bloccano il processo riparativo quando si è verificata la riepitelizzazione. Nelle ferite croniche tali segnali sono assenti o inefficaci, vi è una eccessiva secrezione di fattori di crescita con produzione continua di tessuto di granulazione e formazione di una cicatrice eccessiva^{7, 22}.

Le implicazioni terapeutiche

La conoscenza delle fasi e dei protagonisti del processo riparativo consente di orientare in modo mirato il nostro intervento terapeutico. Il fisiologico evolversi delle fasi, in caso di ulcera cronica, è bloccato alla fase infiammatoria. Il primo trattamento consiste nella correzione delle condizioni fisiopatologiche alla base del ritardo del processo riparativo. Nel caso dell'ulcera venosa è necessario il trattamento dell'ipertensione venosa attraverso la compressione, l'abolizione dei reflussi venosi, la terapia medica che contrasti gli effetti di tale ipertensione a livello micro- circolatorio.

A livello locale è fondamentale una accurata preparazione del letto dell'ulcera, l'abbattimento della carica batterica attraverso il debridement, il controllo dell'edema. In tale contesto, negli ultimi tempi hanno svolto un ruolo importante le medicazioni tecnologicamente avanzate, che interagiscono con la lesione creando un microambiente favorevole alla riepitelizzazione. Peraltro, a fronte di un largo utilizzo vi è da registrare una limitata evidenza clinica⁶.

Sono altresì di ampio uso sostanze biologicamente attive come i fattori di crescita, applicati topicamente sotto forma di gel piastrinico, concentrato centrifugato di fattori di crescita, colonie di granulociti e macrofagi²³.

Di recente sono comparsi in Letteratura diversi studi con l'utilizzo di prodotti cellulari, come cheratinociti umani coltivati in vitro o cellule staminali da midollo o da tessuto adiposo^{24, 25}.

Una prospettiva terapeutica di grande interesse nell'ischemia critica non rivascularizzabile è rappresentata dalle cellule mononucleate autologhe da sangue periferico, che agiscono inducendo un maggior reclutamento di macrofagi nella lesione e una loro polarizzazione da stato infiammatorio M1 a quello antiinfiammatorio M2²⁶.

Di fronte ad un danno tissutale, soprattutto se esteso, l'obiettivo terapeutico deve essere quello di riparare il danno restituendo funzionalità e ottenendo una cicatrice di qualità esente da fenomeni di fibrosi marcata. In questa ottica si pongono i prodotti di ingegneria tissutale sotto forma di equivalenti cutanei, cute e derma omologhi, sostituti dermici. I limiti legati all'impiego della cute autologa (danno cutaneo permanente a livello del sito donatore, potenzialmente fonte di dolore e oggetto di infezione, limitata estensione dell'area disponibile, scarsa compliance del paziente, specie se anziano) hanno favorito lo sviluppo, il perfezionamento e l'ampio utilizzo di sostituti dermici. Tali prodotti riproducono le funzioni strutturali, biomeccaniche e biochimiche della matrice extracellulare e quindi costituiscono un substrato idoneo per una rapida colonizzazione da parte delle cellule dell'ospite²⁷.

Conclusioni

La complessità del processo riparativo tissutale, con l'intervento e l'interazione di numerose componenti cellulari e bioumorali, implica una profonda conoscenza della fisiopatologia di tale processo e necessita del ricorso a presidi terapeutici combinati e diversificati nel tempo, contestualmente all'evoluzione della lesione.

Il trattamento dell'infezione e dell'edema, lo stimolo dell'angiogenesi, la ricostruzione di una matrice extracellulare adeguata e la promozione della migrazione epiteliale appaiono le tappe fondamentali del nostro agire terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res* 2012; 49: 35-43.
2. Lorenz HP, Longaker MT, Perkoča LA, Jennings RW, Harrison MR, Adzick NS. Scarless wound repair: a human fetal skin model. *Development* 1992; 114: 253-9.
3. Epstein HF. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999; 341: 738-46.
4. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: biologic features and approaches to maxime healing trajectories. *Curr Probl Surg* 2001; 38: 72-140.
5. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003; 83: 835-70.
6. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling and translation. *Sci Transl Med* 2014; 6: 265sr6.
7. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 514-25.
8. Tarnuzzer RW, Schultz GS. Biochemical analysis of acute and chronic wound environments. *Wound Repair Regen* 1996; 4: 321-5.
9. Watnick P, Kolter R: Biofilm, city of microbes. *J Bacteriol* 2000; 182: 2675-9.

10. Yager DR, Zhang LY, Liang HX, et al. Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinases levels and activity compared to surgical wound fluids *J Invest Dermatol* 1996; 107: 743-48.
11. Mahdavian Delavary B, van der Veer WM, van Egmond M, Niessen FB, Beelen RH. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology* 2011; 216: 753-62.
12. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature* 2008; 453: 314-21.
13. Rodero MP, Khosrotehrani K. Skin wound healing modulation by macrophages. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3: 643-53.
14. Hesketh M, Sahin KB, West ZE, Murray RZ. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1545-55.
15. Brancato SK, Albina JE. Wound macrophages as key regulators of repair. *Am J Pathol* 2011; 178: 19-25.
16. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res* 2017; 58: 81-94.
17. Sindrilaru A, Peters T, Wieschalka S, et al. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 985-97.
18. Rittiè L, Sachs DL, Orringer JS, Voorhees JJ, Fisher GJ. Eccrine sweat glands are major contributors to reepithelization of human wounds. *Am J Pathol* 2013; 182: 163-71.
19. Blanpain C, Fuchs E. Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 207-17.
20. Schmidt BA, Horsley V. Intradermal adipocytes mediate fibroblast recruitment during skin wound healing. *Development* 2013; 140: 1517-27.
21. Iacinto A, Martinez-Arias A, Martin P. Mechanisms of epithelial fusion and repair. *Nat Cell Biol* 2001; 3: E117-123.
22. Verhaegen PD, van Zuijlen PP, Pennings NM, et al. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar and normal skin: an objective histopathological analysis. *Wound Repair Regen* 2009; 17: 649-56.
23. Lacci KM, Dardik A. Platelet-Rich Plasma: Support for Its Use in Wound Healing. *Yale J Biol Med* 2010; 83: 1-9.
24. Rheinwald JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell* 1975; 6: 331-43.
25. Pittenger MF, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; doi:10.1126.
26. Willenborg S, Eming SA. Macrophages-sensors and effectors coordinating skin damage and repair. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014; 12: 214-21, 214-23. doi: 10.1111/ddg.12290.
27. Guarnera G, Borioni R, Fratticci L, et al. Attualità in tema di debridement e innesti di matrice dermica. *Atti Accademia Lancisiana* 2018; 62. <http://www.attidellaaccademialancisiana.it/206/19/246/autore/Giorgio-GuarneraAttualita-in-tema-di-debridement-e-innesti-di-matrice-dermica>.

Prof. Giorgio Guarnera, Prof. Raoul Borioni, 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. Luca Guarnera, "Sapienza" Università di Roma.

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

Per la corrispondenza: gguarnera@tiscali.it

Il linfedema: diagnosi differenziale e protocolli di trattamento

C. Paciotti

Il linfedema è una «*condizione patologica che si manifesta con edema distrettuale ad elevata concentrazione proteica interstiziale, con alterazioni degenerative dei tessuti connettivi della cute e del sottocute, con frequente riduzione delle funzioni immunitarie e conseguente significativa incidenza di infezioni; sono interessati generalmente i tessuti molli soprafasciali*». (Linee Guida flebo-linfologiche SIF-SICVE 2016¹).

Secondo i dati OMS del 2012 nel Mondo si contano circa 300.000 casi, di cui circa la metà sono rappresentati da forma primitive, circa 50.000 da forme secondarie post chirurgiche, post radioterapia o post traumatiche. Le rimanenti forme sono da attribuirsi a filariosi o forme funzionali.

In Italia il linfedema rappresenta un problema sanitario attivo dove l'incidenza supera i 40.000 nuovi casi l'anno (numeri sovrapponibili a quelli del carcinoma mammario).

La linfa è un tessuto connettivale costituito da una sospensione di cellule in un liquido chiamato plasma linfatico. Origina dai processi di ultrafiltrazione plasmatica, diffusione, pinocitosi e diapedesi, tutti processi che garantiscono gli scambi tra sangue e tessuti.

Qualunque alterazione anatomica o funzionale del sistema linfatico che determini una riduzione della capacità linfatica massimale di riassorbimento e di trasporto della linfa tale che comporti un'insufficienza linfatica è causa di linfedema.

Il linfedema è una patologia in cui la linfa, ancora fluida ma iperproteica, e tessuto fibrotico neoformato sconvolgono la struttura della matrice extracellulare dermica ed ipodermica.

Eziologicamente si individuano due categorie di linfedema:

- *primario o congenito* le cui cause insorgono durante lo sviluppo embrionale anche se gli effetti possono manifestarsi dopo la nascita (ipoplasia dei dotti linfatici);
- *secondario o acquisito* ossia determinato da cause estrinseche (post chirurgico, infettivo, etc).

La diagnosi del linfedema è essenzialmente clinica, si basa su una accurata anamnesi, per ricercare una eventuale origine congenita o acquisita, su un accurato esame obiettivo (Segno di Stemmer; segno della Fovea, ballottabilità).

Il linfedema entra in diagnosi differenziale con tutte le patologie, centrali o periferiche, che si manifestano con edema: tra queste troviamo tutte le condizioni che portano ad aumento della permeabilità capillare (ipossia-flogosi-allergia-ustione-trauma-sepsi) o ad aumento della pressione idrostatica capillare (ipertensione venosa). Ma anche con le patologie che comportano aumento del volume plasmatico da ritenzione di sodio e acqua o da ostruzione o rallentamento del flusso come nelle flebotapie o nello scompenso

cardiaco. Ed ancora con tutte le patologie che causano riduzione della pressione oncotica plasmatica da ipoalbuminemia (sindrome nefrosica; enteropatie; cirrosi epatica; malnutrizione; malassorbimento). E per concludere con il Mixedema nell'ipotiroidismo.

Si distinguono **5 stadi** di malattia:

Stadio 1: linfedema subclinico in cui vi è una minima evidenza di edema distale; rapida risoluzione in posizione antideclive e durante il riposo notturno; riscontro linfoscintigrafico di minima alterazione anatomica delle vie linfatiche.

Stadio 2: edema persistente che si aggrava nel corso della giornata e che regredisce con difficoltà in posizione antideclive e durante il riposo notturno; riscontro linfoscintigrafico di severa alterazione anatomica delle vie linfatiche.

Stadio 3: edema persistente che non regredisce in posizione antideclive complicato da ricorrenti infezioni sottocutanee e cutanee (linfangite/erisipela) con evoluzione verso la linfangio-sclerosi.

Stadio 4: fibro-linfedema con arto a "colonna", pachidermia e verrucosi cutanea linfostatica.

Stadio 5: elefantiasi con deformazione dell'arto, impotenza funzionale e alterazione del trofismo cutaneo (micosi e ulcere)².

Per quanto riguarda la cura del linfedema c'è da comprendere che è una patologia cronica ed inguaribile, ma tra inguaribile ed incurabile c'è una differenza enorme!

Esistono infatti terapie che migliorano le condizioni cliniche che stabilizzano la progressione della malattia e migliorano la qualità della vita del paziente.

L'Imperativo è: curarsi il prima possibile, nel posto giusto e nel modo giusto¹.

Il Gold standard terapeutico per la decongestione è *il trattamento fisico decongestivo complesso o combinato (CDP)*

Il CDP è solo il trattamento fisico del linfedema, il paziente ha bisogno però anche di un progetto terapeutico individuale costituito da una terapia farmacologica pro-linfocinetica, antibiotica, ortopedica, di programmi nutrizionali e di un supporto psicologico. Tutto ciò rientra nella più complessa "presa in carico" del paziente affetto da linfedema.

La decongestione è il fulcro attorno cui ruota tutta la terapia ed è suddivisa in tre fasi:

- CDP1: programma intensivo di decongestione volto a ridurre il volume, attraverso bendaggi e linfo-drenaggio, a trattare la fibrosi e curare le lesioni trofiche;
- CDP2: consiste nella stabilizzazione dell'edema e terapia della fibrosi, entra in gioco il tutore elastico;
- CDP3: fase di mantenimento o self management, che non significa self treatment, ossia il paziente impara ad autogestire alcune fasi dell'edema ma relazionandosi sempre con i medici di riferimento.

Le controindicazioni alla CDP sono: presenza di Trombosi venosa profonda, l'insufficienza cardiaca, le Neuropatie periferiche e le Arteriopatia periferiche con ABI < 0,8.

L'aspetto fondamentale da comprendere per la terapia del linfedema è che i programmi monoterapici risultano scarsamente efficaci, per nulla efficienti e fini a se stessi³.

La terapia farmacologica si avvale di numerosi farmaci e fitoterapici in grado di intervenire sui diversi processi metabolici cellulari ed extracellulari che vengono alterati dalla stasi linfatica protratta. Tra questi si annoverano: alcalinizzanti, antiossidanti, immunomodulatori, antinfiammatori, vasoprotettori, proteolitici, linfangio stimolanti, antibiotici etc.

Nel linfedema non bisogna somministrare mai diuretici, perché questi ultimi determinano un ulteriore aumento di viscosità della linfa, depauperandola della componente liquida a favore della componente corpuscolata.

Il trattamento chirurgico del linfedema è da riservarsi per i pazienti di stadio 2 e 3 nei quali i protocolli di terapia fisica combinata siano risultati inefficaci.

Esistono due tipologie di interventi:

- Derivativi: consentono di drenare il flusso linfatico nel sistema venoso superficiale mediante la realizzazione di anastomosi linfatico-venose. Lo scopo di questi interventi è di superare l'ostacolo ostruttivo sfruttando la via di deflusso venosa. È una tecnica utilizzata per il linfedema degli arti e dei genitali esterni.
- Interventi ricostruttivi con autoinnesto di vasi linfatici: consistono nel prelievo di un collettore linfatico dall'arto inferiore e nella sua trasposizione a cavallo del cavo ascellare per la realizzazione di anastomosi linfo-linfatiche. È una tecnica utilizzata principalmente per il trattamento del linfedema dell'arto superiore.

BIBLIOGRAFIA

1. Società Italiana di Flebologia. Linee-guida flebo-linfologiche SIF-SICVE 2016. <https://www.societaitalianaflebologia.it/linee-guida-flebo-linfologiche-sif-sicve-2016/>
2. Agus GB, Allegra C, Arpaia G, et al. Linee Guida Collegio Italiano di Flebologia. Revisione 2013. Acta Phlebol 2013; 14, Suppl. 1: 1-160.
3. International Society of Lymphology. Linee Guida 2013. <https://www.internationalsocietyoflymphology.org>

Dott.ssa Carolina Paciotti, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: carolina.paciotti@gmail.com

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.

